

УДК 612.017.1:616.72-092

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА**Забелло Т.В., Мироманов А.М., Мироманова Н.А.***ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Чита, e-mail: kaftravm-chita@mail.ru*

В литературном обзоре проанализированы современные представления о роли генетических факторов в развитии остеоартроза крупных суставов. Отмечено, что в настоящее время имеются единичные исследования полиморфных генов молекул иммунного ответа, имеющих важное значение в развитии вторичных остеоартрозов (ревматоидный, подагрический), и практически отсутствуют данные о их влиянии на развитие и течение идиопатического (первичного) остеоартроза. Предполагается, что экспрессия генов, ассоциированных с пролиферацией клеток, апоптозом и аутофагией, может отражать особенности развития и течения остеоартроза и в конечном итоге прогнозировать характер его прогрессирования. Определение персонализированных аспектов идиопатического остеоартроза позволит не только прогнозировать его развитие на стадии доклинических проявлений, но и своевременно проводить необходимые лечебно-профилактические мероприятия, направленные на предупреждение его развития.

Ключевые слова: гены, полиморфизм, остеоартроз**GENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT OF AN OSTEOARTHRISIS****Zabello T.V., Miromanov A.M., Miromanova N.A.***Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: kaftravm-chita@mail.ru*

In the literary review modern representations about a role of genetic factors in development of an osteoarthritis of large joints are analysed. It is noticed, that now there are individual researches of polymorphic genes of molecules of the immune answer having great value in development of secondary osteoarthroses (rheumatoid, gouty) and practically there are no data about their influence on development and a current of an idiopathic (primary) osteoarthritis. The expression of genes, associated with a proliferation of cells, an apoptosis and an autophagy is supposed, that, can reflect features of development and an osteoarthritis current, and finally to prognosticate character of its advance. Definition of the personalised aspects of an idiopathic osteoarthritis will allow not only to prognosticate its development at a stage preclinical implications, but also in due time to carry out necessary treatment and prophylactic actions its developments referred on the prevention.

Keywords: gene, polymorphism, osteoarthritis

Согласно современным представлениям остеоартроз (ОА) – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, при которых в патологический процесс вовлекаются все структуры сустава: хрящ, субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная оболочка и периапартулярные мышцы [8]. Частота остеоартроза в семьях больных в 2 раза выше, чем во всей популяции, причем риск развития заболевания у лиц с врожденными дефектами опорно-двигательной системы повышен в 7,7 раза, а у лиц с избыточной массой тела – в 2 раза. Кроме того, остеоартроз является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая только ишемической болезни сердца [7].

Деформирующий артроз занимает главенствующее положение среди заболеваний суставов, на него приходится до 80% всей суставной патологии и более 50% ревматических болезней. На первом месте по частоте поражения находится тазобедренный сустав – 42,7% [9]. Коксартроз – распространенное заболевание суставов, кото-

рым страдает около 80% населения России в возрасте 50–60 лет. Остеоартроз тазобедренных суставов обычно развивается после сорока лет одинаково часто у мужчин и у женщин. Выявление данного заболевания на начальной стадии составляет 33,7%, на прогрессирующей – 66,3%, однако, как правило, первые симптомы остеоартроза отмечаются намного раньше его клинических проявлений. По данным литературы в последние годы отмечен не только рост патологии тазобедренного сустава, но и ее омолаживание (от 25–45 лет), причем регистрируется увеличение уже в этом возрасте прогрессирующих стадий [14]. Коксартроз в 60% случаев приводит к снижению работоспособности и в 11,5% – к инвалидности. Вышеизложенное свидетельствует о высокой медицинской и социально-экономической значимости проблемы профилактики и лечения этого заболевания, которое не только значительно ухудшает качество жизни больного, но и приводит к большим социально-экономическим затратам [5].

В развитии ОА существенную роль играют общие конституциональные (старение, пол, ожирение, наследственность,

репродуктивные особенности) и неблагоприятные механические (травмы, профессиональные и бытовые вредности, осанка) факторы. Распространенность ОА обусловлена и генетическими факторами, что подтверждается высоким индексом наследования заболевания (0,39–0,65 среди близнецов) независимо от предрасполагающих факторов внешней среды или демографических особенностей [32].

В настоящее время все больше исследователей склоняются к полиэтиологическому подходу к возникновению остеоартрозов с обязательным учётом влияния факторов риска. Рассмотрим генетические факторы:

- а) пол (чаще болеют женщины);
- б) наследственные нарушения коллагена 2 (синдром Стиклера);
- в) мутации гена коллагена 2;
- г) другая наследственная патология костей и суставов (дисплазия головки бедренной кости, гипермобильный синдром, спондилоэпифизальные дисплазии, дисплазия Книста, множественные эпифизальные дисплазии, метафизальные хондродисплазии, некоторые отоспондилометаэпифизальные дисплазии;

д) этническая принадлежность пациентов [16].

Исследованием И.А. Викторовой с соавторами показано, что у пациентов с гипермобильностью суставов остеоартроз возникает на тринадцать лет раньше, чем у пациентов без гипермобильности, и характеризуется тяжелым течением (быстро прогрессирующим типом течения, III степенью функциональной недостаточности суставов, высокими показателями альгофункциональных индексов: боль по ВАШ, индекс Lequesne, суммарный индекс, индекс боли и функциональной недостаточности по WOMAC). Возраст развития остеоартроза обратно коррелирует с выраженностью гипермобильности суставов по Бейтон. Генетические маркеры риска возникновения остеоартроза у лиц с семейной гипермобильностью суставов – наличие остеоартроза у родственников всех степеней родства по женской линии. У пациентов с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте до 38 лет и наличием четырех и более тестов синдрома Паганини, риск развития остеоартроза составляет 100,0%. У больных с дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, наличием двух и более тестов синдрома Паганини, риск развития остеоартроза составляет 69,6%. Менее значимыми клиническими особенностями пациентов с остеоартрозом на фоне гипермобильности суставов являются: наличие астенического типа кон-

ституции, ортопедические аномалии (дисплазия тазобедренного сустава, Х-образные ноги, продольное плоскостопие, поперечное плоскостопие, hallux valgus) [4].

Влияние биомеханических факторов на происхождение ОА активно обсуждается. По мнению ряда авторов, случаи «идиопатического» коксартроза, возможно, являются результатом инконгруэнтности суставных поверхностей при нераспознанных в детстве заболеваниях: болезни Легга – Калве – Пертеса, бессимптомной дисплазии тазобедренного сустава, врожденном вывихе бедра и др. [21].

Связь заболеваний опорно-двигательного аппарата и дисплазии соединительной ткани (ДСТ) освещена недостаточно широко. В связи с этим вопрос коморбидности ОА и ДСТ требует дальнейшей разработки. Очевидно, что генетический фактор играет значительную роль в патогенезе данных состояний. Отмечено, что у пациентов с ДСТ ОА развивается чаще, причем степень его выраженности коррелирует с количеством фенотипических признаков ДСТ [1]. Гипермобильность суставов как один из ярких классических проявлений ДСТ также влияет на частоту возникновения ОА и на тяжесть течения заболевания как в раннем юношеском [17], так и в старшем возрасте [23]. Это, вероятно, связано с патологией связочного аппарата, которая является фактором патогенеза узловых формы ОА [40].

Проводимая в настоящее время биохимическая диагностика ОА носит скорее экспериментальный характер. Основными критериями является повышение содержания маркеров деградации соединительной ткани: фибриллярных структур, в первую очередь коллагена, в виде повышения концентраций свободного, пептид-связанного и белок-связанного оксипролина [22], сульфатированных гликозаминогликанов [35], уровой С-концевых телопептидов, агрекана, хрящевого белка DKY-40 [25].

Результаты изучения генетической обусловленности ОА зачастую противоречивы. Основными генами являются гены II, VI, IX подтипов коллагена и хрящевого тромбоспондина, матриксных металлопротеаз. Ряд экспериментов, проведенных на модельных животных, подтвердил значимость данных генов в патогенезе ОА. Тяжелые нарушения наблюдались у мышей с мутацией в гене Col2a1, которые приводили не только к ахондроплазии и раннему развитию ОА суставов, но и к нарушению остеогенеза и даже к летальным исходам [15].

Мутации в гене COMP вызывают различной степени ахондроплазию, спондилоэпифизарную дисплазию и развитие

генерализованного ОА [26]. Допускается, что у мышей дефект гена *Col6a1* приводит к нарушению пространственной структуры данного белка и раннему развитию ОА [24]. Мутации в гене *Col9a1* сопровождались развитием ОА конечностей без выраженной ахондроплазии и спондилоэпифизарной дисплазии у мышей [28].

Значимость перечисленных генов в развитии ОА выявляется и у человека. При поражении мелких суставов кистей и стоп важную роль играет генетический фактор [39]. По данным различных авторов, генетическая обусловленность ОА коленных и тазобедренных суставов составляет от 0 до 40%. При изучении этиологии ОА голеностопных суставов травматический фактор составил 78%, реактивные и вторичные артриты 13%, первичный ОА лишь 9% [48]. Имеется упоминание о семейных случаях раннего развития ОА, связанного с мутациями в гене *COL2A1* и обуславливающих синдром Стиклера [33].

Доказана связь не только мутаций, но и изменений экспрессии генов *COL2A1* и *ACAN* с тяжестью дегенеративных поражений хряща [36]. Мутации в гене хрящевого тромбоспондина (*COMP*) вызывают ахондроплазию и псевдоэпифизарную дисплазию, сопровождающиеся поражением крупных суставов [27].

ASPN, *COMP*, *FRZB*, *COL2A1* – основные гены, полиморфизм которых играет роль в развитии ОА у европеоидов. Генерализованный ОА у человека носит название болезнь Келлгрена. Основным проявлением данной патологии является поражение ткани суставного хряща множественной локализации, которое, по мнению ряда авторов, может быть обусловлено генетической предрасположенностью, что подтверждается семейным накоплением случаев заболевания у лиц женского пола. При исследовании болезни Келлгрена был обнаружен ряд дефектов коллагена II и IX типов, в том числе у пациентов раннего возраста [31].

В последние годы спектр поиска генетических маркеров ОА расширился, появились новые гены-кандидаты, например *GDF5* и *FRZB*, чья экспрессия повышена у пациентов с ОА. У пациентов с первичным ОА также была выявлена нарушенная экспрессия генов *TBP*, *RPL13A* и *B2M* [30].

Генетическая восприимчивость к ОА может быть обусловлена и врожденной активностью цитокинов. При молекулярно-биологическом исследовании были обнаружены изменения в гене интерлейкин 1 (*q11.2-q13*), гене α -цепи рецептора *IL-4R* (*16p12.1*), которые регулируют дифференцировку хондроцитов. Установлено, что

субъекты с высокой врожденной продукцией *IL-1 β* в 95% случаев имеют увеличенный риск развития ОА. Так, наличие аллотипа *IL 1/3-IL 1 RN* снижает риск развития ОА в 4 раза, а комплекс *IL 1a –IL 1/3-IL 1 RN* повышает в 4 раз [13].

Доказано, что существует ассоциация *IL-4* гена интрон 3 *VNTR* полиморфизма с восприимчивостью человека для развития ОА коленного сустава. В результате, *IL-4*, ген интрон 3 *VNTR* полиморфизм может быть генетическим маркером ОА коленного сустава [44].

В изучении остеоартроза большая роль отводится иммунным нарушениям, в частности роли провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 – *ИЛ-1*, фактор некроза опухоли α – *ФНО α*), которые активируют катаболические процессы не только в хрящевой ткани, но и в субхондральной кости и других структурах сустава [12].

Результаты некоторых исследований позволяют считать, что комбинации генотипов гена *ФРСЭ* (фактор роста сосудистого эндотелия) в точке полиморфизма промоторного участка – 2578 А/С с генотипами генов *ИЛ-1* в – 31 С/Т, *ИЛ-4* – 590 С/Т, *ИЛ-10* – 592 А/С, *ИЛ-6* – 174 Г/С и гена *ФНО α* могут служить генетическими факторами, позволяющими разделить популяцию женщин России европеоидного происхождения на группы с высоким риском развития ревматоидного артрита (*РА*) и с определенным уровнем конституциональной устойчивости к его развитию. Обращает на себя внимание наличие среди высоко достоверно различающихся по частоте генетических комбинаций большого числа гомозиготных генотипов генов цитокинов, ассоциированных с различным уровнем продукции цитокинов, которые обладают способностью регулировать интенсивность течения воспалительного процесса при *РА* и состояние ангиогенеза [12].

Некоторые наблюдения свидетельствуют о том, что дентин матрицы белка 1 (*DMP1*) может играть важную роль в поддержании хондрогенного фенотипа и его возможное участие в измененной матрице хряща ремоделирования и деградаци в условиях ОА [43].

Установлено, что интерлейкин-17 увеличивает экспрессию *Toll*-подобно рецептора 3 через *STAT3* (активатор транскрипции 3) пути при ревматоидном артрите [34].

Доказано, что α -липоевая кислота (*α -LA*) ингибирует транскрипционную активность интерферона регулирующего фактора 1 (*IRF-1*) через посттрансляционную модификацию белка, что также может приводить к разрушению хряща [50].

Изменения в экспрессии микроРНК способствуют развитию остеоартрита. Важным регулятором экспрессии генов в человеческом хряще являются микроРНК-140, которые непосредственно кодируют агреганазу ADAMTS-5, которая расщепляет агрекан в хряще. Эти микроРНК считаются биологическим маркером для хрящевой ткани, и ее уровень значительно снижается при ОА [46].

Среди важнейших результатов генетики в ОА является NCOA3 (ядерный рецептор коактиватор 3) ген, связанный с тазобедренными суставами и регулированием гена GDF5 четырьмя факторами транскрипции. Несколько микрочипов на основе гена исследования экспрессии были обнаружены в различных тканях сустава – микроРНК, которые регулируют экспрессию генов в хондроцитах (микроРНК-125, микроРНК-127b, микроРНК-21, микроРНК-148a) [47].

Учитывая приоритетное развитие современной медицины, направленное на выявление персонализированных аспектов развития заболеваний и осложнений [3, 6, 10, 11], будущие исследования должны сосредоточиться в том числе и на изучении генетики для распознавания развития ОА на ранних стадиях и своевременных мероприятий по его ликвидации [20].

К сожалению, диагностика ранней стадии ОА в настоящее время затруднительна. Заболевание распознается только на стадии активного разрушения хряща с выраженным болевым синдромом и сопровождается появлением маркеров его деструкции в крови. При этом ранее было показано, что появлению клинических признаков заболевания предшествует фенотипическая модификация (гипертрофия) хондроцитов, сходная с таковой в хондроцитах ростковой пластинки при эмбриональном развитии [45]. Это сопровождается изменением экспрессии нетканеспецифических регуляторных генов и синтезом соответствующих белков, например ростовых и транскрипционных факторов трансформирующего фактора роста β , фактора роста фибробластов 2, факторов транскрипции Sox9 и Runx2, а также индикаторов апоптозной активности [19].

Как подтверждение этого, посредством транскриптомного анализа с использованием биочипов в мононуклеарных клетках периферической крови (МНКПК) больных ОА были также выявлены различия по сравнению со здоровыми людьми в экспрессии ряда генов, связанных с апоптозной активностью, регуляцией цикла клеточного деления и дифференцировкой хондроцитов в ростковой пластинке при эмбриональном развитии [29, 41].

Допуская, что может существовать корреляция между экспрессией генов, кодирующих нетканеспецифичные процессы у больных ОА, предполагается, что уровни экспрессии генов, ассоциированных с пролиферацией клеток, апоптозом и аутофагией, измеренные в образцах крови, могут отражать особенности течения заболевания, что позволяет прогнозировать характер прогрессирования ОА. Поскольку переход хондроцитов в состояние гипертрофии, которая ассоциируется с резорбцией хряща, сопровождается прекращением их пролиферативной активности, фенотипические изменения в клетках могут быть связаны с изменениями экспрессии ингибиторов циклинзависимых киназ, таких как p21 или p16, блокирующих процесс пролиферации. В настоящее время имеются данные об активности ингибиторов циклинзависимых киназ в хондроцитах больных ОА, однако они достаточно противоречивы.

Кроме того, процесс развития ОА может регулироваться консервативной протеинкиназой mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина у млекопитающих). Она служит главным регулятором клеточного роста и пролиферации клеток млекопитающих, а также процесса аутофагии. При этом активация mTOR приводит к ингибированию процесса аутофагии. При аутофагии происходит обратное переваривание собственных компонентов клетки по причине недостатка питательных веществ или при отсутствии критических трофических факторов [38]. Этот процесс происходит в лизосомах, мембраны которых построены из белков семейства ATG, и способствует выживанию клетки. Следует отметить, что признаки аутофагии наблюдали как в хондроцитах хряща при ОА [42], так и в клетках крови [37]. Однако длительное состояние аутофагии заканчивается гибелью клеток по механизму апоптоза с участием каспазы 3 [49].

Апоптоз является основной формой гибели эукариотических клеток, поскольку фрагментация клеток с образованием апоптозных тел, которые перевариваются макрофагами, позволяет избежать воспалительного процесса, который мог бы возникнуть при высвобождении больших количеств белковых компонентов клетки, как в случае некроза. До сих пор активность апоптоза при ОА исследовали только в хондроцитах хряща. При этом в ряде исследований отмечалось, что разрушение хряща сопровождается значительным усилением апоптоза, а в других были обнаружены только отдельные апоптозные клетки в хряще больных ОА. Хотя ОА не считается классической

воспалительной артропатией вследствие отсутствия нейтрофилов в синовиальной жидкости и системных проявлений воспаления, провоспалительные цитокины участвуют в резорбции хряща при ОА. Повышенная экспрессия провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 и ФНО α , отмечается как при раннем, так и при позднем ОА.

Е.В. Четиной показано, что при анализе экспрессии генов у амбулаторных больных ОА, нуждающихся в эндопротезировании, отмечена повышенная экспрессия генов mTOR, ATG1, p21, каспазы 3 и ФНО α по сравнению с группой контроля. Тяжелая деструкция суставов у больных ОА перед эндопротезированием ассоциировалась с повышением экспрессии генов mTOR, ATG1, p21 и каспазы 3. Таким образом, повышенный уровень экспрессии гена mTOR в крови больных ОА на ранней стадии заболевания может рассматриваться как маркер тяжести заболевания и разрушения суставного хряща [18].

Заключение

В настоящее время имеются единичные исследования полиморфных генов молекул иммунного ответа, имеющих важное значение в развитии вторичных остеоартрозов (ревматоидный, подагрический), и практически отсутствуют данные о их влиянии на развитие и течение идиопатического (первичного) остеоартроза. Предполагается, что экспрессия генов, ассоциированных с пролиферацией клеток, апоптозом и аутофагией, может отражать особенности развития и течения остеоартроза, и в конечном итоге прогнозировать характер его прогрессирования. Определение персонализированных аспектов идиопатического остеоартроза позволит не только прогнозировать его развитие на стадии доклинических проявлений, но и своевременно проводить необходимые лечебно-профилактические мероприятия, направленные на предупреждение его развития.

Таким образом, несмотря на значительное количество работ как отечественных, так и зарубежных исследователей, в настоящее время остается недостаточно изученным вопрос о причастности генетических факторов к развитию первичного коксартроза.

Список литературы

1. Алексенко Е.Ю. Особенности клинических проявлений дисплазий соединительной ткани у больных остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 15–18.
2. Балабанова Р.М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений // Современная ревматология. – 2011. – № 4. – С. 74–78.
3. Генетический полиморфизм цитокинов / Цыган В.Н [и др.] // вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 2. – С. 211–219.
4. Клинико-генеалогический анализ случаев остеоартроза у пациентов с семейной гипермобильностью суставов / И.А. Викторова, Н.В. Коншу, Д.С. Киселева, А.Н. Судакова // Справочник врача общей практики. – 2007. – № 10. – С. 69–75.
5. Мазуров В.И. Болезни суставов: руководство для врачей. – СПб.: Спец. Лит., 2008. – С. 157–160.
6. Миromanов А.М. Прогностические критерии развития осложнений при переломах костей конечностей / А.М. Миromanов, Е.В. Намоконов. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2014. – 175 с.
7. Митрофанов В.А. Остеоартроз: Факторы риска, патогенез и своевременная терапия / В.А. Митрофанов, И.И. Жаденов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 2(4). – С. 23–25.
8. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 326–345.
9. Ортопедия: национальное руководство / под ред. С.П. Миронова, Г.П. Котельникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 840 с.
10. Полиморфизм гена TGF β 1 (Arg25Pro) и гена EGF (A2073T) у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае / А.М. Миromanов, К.А. Гусев, С.А. Усков // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – Ч. 7. – С. 1360–1364.
11. Полиморфизм гена интерлейкина-10 (G-1082A, C-592A, C-819T) у пациентов с неосложненным и осложненным течением переломов длинных костей конечностей [Электронный ресурс] / А.М. Миromanов и [др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 59–65. – Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2>.
12. Полиморфизм гена фактора роста сосудистого эндотелия ФРСЭ -2578A/C в комбинации с полиморфизмами генов цитокинов среди пациентов / В.И. Коненков, М.А. Королев, А.В. Шевченко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 3. – С. 240–245.
13. Самойлов В.В. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза / В.В. Самойлов, А.М. Миromanов, С.И. Самойлова [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 119–125. – Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2>.
14. Светлова М.С. Остеоартроз тазобедренного сустава // Современная ревматология. – 2013. – № 1. – С. 46–49.
15. Тюрин А.В. К вопросам патогенеза остеоартрита и дисплазии соединительной ткани / А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 4. – С. 80–82.
16. Цурко В.В. Остеоартроз: гериатрическая проблема // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 24. – С. 127–131.
17. Чебышева С.Н. Особенности течения ювенильных артритов на фоне синдрома гипермобильности суставов // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 5. – С. 12–14.
18. Четина Е.В. Прогнозирование течения остеоартроза по экспрессии гена MTOР // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 1. – С. 27–30.
19. Четина Е.В. Роль простагландина E2 в ингибировании разрушения коллагена суставного хряща больных остеоартрозом / Е.В. Четина, Д. ДиБатиста, А.Р. Пул // Научная практическая ревматология. – 2009. – № 3. – С. 18–23.
20. Четина Е.В. Способность фрагмента коллагена 2 типа индуцировать расщепление коллагена и гипертрофию суставных хондроцитов / Е.В. Четина, А.Р. Пул // Вестник РАМН. – 2008. – № 9. – С. 40–45.
21. Шостак Н.А. Коксартроз и периартикулярная патология области бедра — особенности клинических проявлений, диагностика, подходы к терапии // Современная ревматология. – 2012. – № 1. – С. 16–18.
22. Эвэрт Л.С. Диагностика ДСТ с использованием биомаркеров // Сибирского федерального университета. Химия. – 2009. – № 2. – С. 385–390.
23. Ягода А.В. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при НДСТ / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 61–68.

24. Alexopoulos Leonidas G. Developmental and osteoarthritic changes in Col6a1 knockout mice: the biomechanics of collagen vi in the cartilage pericellular matrix // *Arthrit. Rheum.* – 2009. – Vol. 60, № 3. – P. 771–779.
25. Birmingham J. Collagen biomarkers for arthritis application // *Biomark. Insign.* – 2006. – № 1. – P. 61–76.
26. Carlsen S. Cartilage Oligomers Matrix Protein Induction of OA // *Arthrit. Rheum.* – 2008. – Vol. 58, № 7. – P. 2000–2011.
27. Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis / S. Koelling, T.S. Clauditz, M. Kaste, N. Miosge // *Arthrit. Res. Ther.* – 2006. – № 8. – P. 56.
28. Ciccuttini F. Genetics of osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1996. – Vol. 55. – P. 665–676.
29. Cis- and trans-acting gene regulation is associated with osteoarthritis / S. Mahr, G.-R. Burmester, D. Hilke [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – № 5. – P. 793–803.
30. Cornelis F.M. Functional effects of susceptibility genes in osteoarthritis / F.M. Cornelis, F.P. Luyten // *Discov. Med.* – 2011. – № 12. – P. 129–139.
31. Ethnic Differences in the Association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB With Genetic Susceptibility to Osteoarthritis of the Knee / M. Valdes Ana, J. Loughlin, M. Van Oene [et al.] // *Arthrit. Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 137–146.
32. Felson D.T. Osteoarthritis new insights. Part 1: the disease and its risk factors // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – № 133. – P. 637–639.
33. Hurnaert C. Stickler Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2010. – Vol. 18. – P. 872–881.
34. Interleukin-17 increases the expression of Toll-like receptor 3 via the STAT3 pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes / S.Y. Lee, B.Y. Yoon, J.I. Kim [et al.] // *Immunology.* – 2014. – № 3. – P. 353–361.
35. Is cartilage sGAG content related to early changes in cartilage disease? / J.J. Stubendorff, E. Lammentausta, A. Struglics [et al.] // *Osteoarthrit. Cartilage.* – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 396–404.
36. Jalba B.A. Alterations in expression of cartilage-specific genes for aggrecan and collagen type II in osteoarthritis // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 587–591.
37. Lu B. Autophagy induction and autophagic cell death in effector T cells / B. Lu, E. Capan, C. Li // *Autophagy.* – 2007. – № 3. – P. 158–159.
38. Lum J.J. Autophagy in meta-zoans: cell survival in the land of plenty / J.J. Lum, R.J. DeBerardinis, C.B. Thompson // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2005. – № 6. – P. 439–448.
39. MacGregor J. The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee // *Rheumatology.* – 2009. – Vol. 48. – P. 277–280.
40. McGonagle D. Heberdens nodes and what Heberdens could not see: the pivotal role of ligaments in the pathogenesis of early nodal osteoarthritis and beyond // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1278–1285.
41. Peripheral blood expression profiles of bone morphogenetic proteins, tumor necrosis factor-superfamily molecules, and transcription factor Runx2 could be used as markers of the form of arthritis, disease activity, and therapeutic responsiveness / D. Grcevic, Z. Jajic, N. Kovacic [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2010. – № 2. – P. 246–256.
42. Roach H.I. Chondroptosis: a variant of apoptotic cell death in chondrocytes? / H.I. Roach, T. Aigner, J.B. Kouri // *Apoptosis.* – 2004. – № 9. – P. 265–277.
43. Role of dentin matrix protein 1 in cartilage redifferentiation and osteoarthritis / I. Prasadam, Y. Zhou, W. Shi [et al.] // *Rheumatology.* – 2014. – № 12. – P. 2280–2287.
44. Significant association of IL-4 gene intron 3 VNTR polymorphism with susceptibility to knee osteoarthritis / S. Yigit, A. Inanir, A. Tekcan, E. Tural [et al.] // *Gene.* – 2014. – № 1. – P. 537–539.
45. Tchetina E.V. Increased type II collagen degradation and very early focal cartilage degeneration is associated with upregulation of chondrocyte differentiation related genes in early human articular cartilage lesions / E.V. Tchetina, G. Webb, A.R. Poole // *Rheumatology.* – 2005. – № 3. – P. 876–880.
46. Trzeciak T. MicroRNAs: Important Epigenetic Regulators in Osteoarthritis / T. Trzeciak, M. Czarny-Ratajczak // *Curr. Genomics.* – 2014. – № 6. – P. 481–484.
47. Tsezou A. Osteoarthritis year in review 2014: genetics and genomics // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2014. – № 12. – P. 2017–2024.
48. Valderrabano V. Etiology of Ankle Osteoarthritis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2009. – № 467. – P. 1800–1806.
49. Wei Y. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation / Y. Wei, S. Sinha, B. Levine // *Autophagy.* – 2008. – № 4. – P. 949–951.
50. α -Lipoic acid (α -LA) inhibits the transcriptional activity of interferon regulatory factor 1 (IRF-1) via sumoylation / T. Sun, F. Gao, X. Lin [et al.] // *Toxicol. In Vitro.* – 2014. – № 7. – P. 1242–1248.

References

1. Aleksenko E.Yu. Osobennosti klinicheskix proyavlenij displazij soedinitelnoj tkani u bolnyx osteoartrozom / E.Yu. Aleksenko, A.V. Govorin // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2009. no. 6. pp. 15–18.
2. Balabanova R.M. Rol immunnogo vospaleniya v patogeneze osteoartroza, vozmozhnosti korrekcii immunnux narushenij // *Sovremennaya revmatologiya.* 2011. no. 4. pp. 74–78.
3. Geneticheskij polimorfizm citokinov / Cygan V.N. [i dr.] // *Vestnik rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2010. no. 2. pp. 211–219.
4. Kliniko-genealogicheskij analiz sluchaev osteoartroza u pacientov s semejnoy gipermobilnostyu sustavov / I.A. Viktorova, N.V. Konshu, D.S. Kiseleva, A.N. Sudakova // *Spravochnik vracha obshhej praktiki.* 2007. no. 10. pp. 69–75.
5. Mazurov V.I. Bolezni sustavov: rukovodstvo dlya vrachej. Spb.: Spec. lit., 2008. S. 157–160.
6. Miromanov A.M. Prognosticheskie kriterii razvitiya oslozhnenij pri perelomax kostej konechnostej / A.M. Miromanov, E.V. Namokonov. Chita: RIC ChGMA, 2014. 175 p.
7. Mitrofanov V.A. Osteoartroz: faktory riska, patogenez i svoevremennaya terapiya / V.A. Mitrofanov, I.I. Zhadenov. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2008. no. 2(4). pp. 23–25.
8. Nasonov E.L. Klinicheskie rekomendacii. *Revmatologiya.* M.: GEOTAR-Media, 2011. pp. 326–345.
9. *Ortopediya: nacionalnoe rukovodstvo / pod red. S.P. Mironova, G.P. Kotelnikova.* M.: GEOTAR-Media, 2011. 840 p.
10. Polimorfizm gena TGF β 1 (Arg25Pro) i gena EGF (A2073T) u bolnyx s narusheniem konsolidacii perelomov v Zabajkalskom krae / A.M. Miromanov, K.A. Gusev, S.A. Uskov // *Fundamentalnye issledovaniya.* 2014. no. 10. Ch. 7. pp. 1360–1364.
11. Polimorfizm gena interlejkina-10 (G-1082A, C-592A, C-819T) u pacientov s neoslozhnennym i oslozhnennym techeniem perelomov dlinnyx kostej konechnostej [Elektronnyj resurs] / A.M. Miromanov i [dr.] // *Zabajkalskij medicinskij vestnik.* 2013. no. 2. pp. 59–65. Rezhim dostupa: <http://chitgma.ru/zmv2>.
12. Polimorfizm gena faktora rosta sosudistogo endotelija FRSE -2578A/S v kombinacii s polimorfizmami genov citokinov sredi pacientov / V.I. Konenkov, M.A. Korolev, A.V. Shevchenko [i dr.] // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013. no. 3. pp. 240–245.
13. Samojlov V.V. Znachenie citokinov v patogeneze osteoartroza / V.V. Samojlov, A.M. Miromanov, S.I. Samojlova [Elektronnyj resurs] // *Zabajkalskij medicinskij vestnik.* 2014. no. 2. pp. 119–125. Rezhim dostupa: <http://chitgma.ru/zmv2>.
14. Svetlova M.S. Osteoartroz tazobedrennogo sustava // *Sovremennaya revmatologiya.* 2013. no. 1. pp. 46–49.

15. Tyurin A.V. K voprosam patogeneza osteoartrita i displazii soedinitelnoj tkani / A.V. Tyurin, R.A. Davletshin // Zhurnal medicinskij vestnik Bashkortostana. 2013. no. 4. pp. 80–82.
16. Curko V.V. Osteoartroz: geriatricheskaya problema // Russkij medicinskij zhurnal. 2005. no. 24. pp. 127–131.
17. Chebysheva S.N. Osobennosti techeniya yuvenilnyx artritov na fone sindroma gipermobilnosti sustavov // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2006. no. 5. pp. 12–14.
18. Chetina E.V. Prognozirovanie techeniya osteoartroza po ekspressii gena mtor // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012. no. 1. pp. 27–30.
19. Chetina E.V. Rol prostaglandina E2 v ingibirovanii razrusheniya kollagena sustavnogo xryashha bolnyx osteoartrozom / E.V. Chetina, D. DiBatista, A.R. Pul // Nauchnaya prakticheskaya revmatologiya. 2009. no. 3. pp. 18–23.
20. Chetina E.V. Sposobnost fragmenta kollagena 2 tipa inducirovat rasshheplenie kollagena i gipertrofiyu sustavnyx xondrociotov / E.V. Chetina, A.R. Pul // Bestnik RAMN. 2008. no. 9. pp. 40–45.
21. Shostak N.A. Koksartroz i periartikulyarnaya patologiya oblasti bedra — osobennosti klinicheskix proyavlenij, diagnostika, podxody k terapii // Zhurnal sovremennaya revmatologiya. 2012. no. 1. pp. 16–18.
22. Evert L.S. Diagnostika DST s ispolzovaniem biomarkerov // Zhurnal sibirskogo federalnogo universiteta. Ximiya. 2009. no. 2. pp. 385–390.
23. Yagoda A.V. Autoimmunnye aspekty narusheniya kollagenovogo gomeostaza pri NDST / A.V. Yagoda, N.N. Gladkix // Medicinskaya immunologiya. 2007. T. 9. no. 1. pp. 61–68.
24. Alexopoulos Leonidas G. Developmental and osteoarthritic changes in Col6a1 knockout mice: the biomechanics of collagen vi in the cartilage pericellular matrix // Arthrit. Rheum. 2009. Vol. 60, no. 3. pp. 771–779.
25. Birmingham J. Collagen biomarkers for arthritis application // Biomark. Insign. 2006. no. 1. pp. 61–76.
26. Carlsen S. Cartilage Oligomers Matrix Protein Induction of OA // Arthrit. Rheum. 2008. Vol. 58, no. 7. pp. 2000–2011.
27. Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis / S. Koelling, T.S. Clauditz, M. Kaste, N. Miosge // Arthrit. Res. Ther. 2006. no. 8. pp. 56.
28. Ciccuttini F. Genetics of osteoarthritis / F. Ciccuttini // Ann. Rheum. Dis. 1996. Vol. 55. pp. 665–676.
29. Cis- and trans-acting gene regulation is associated with osteoarthritis / S. Mahr, G.-R. Burmester, D. Hilke [et al.] // Am. J. Hum. Genet. 2006. no. 5. pp. 793–803.
30. Cornelis F.M. Functional effects of susceptibility genes in osteoarthritis / F.M. Cornelis, F.P. Luyten // Discov. Med. 2011. no. 12. pp. 129–139.
31. Ethnic Differences in the Association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB With Genetic Susceptibility to Osteoarthritis of the Knee / M. Valdes Ana, J. Loughlin, M. Van Oene [et al.] // Arthrit. Rheum. 2007. Vol. 56, no. 1. pp. 137–146.
32. Felson D.T. Osteoarthritis new insights. Part 1: the disease and its risk factors // Ann. Intern. Med. 2000. no. 133. pp. 637–639.
33. Hurnaert C. Stickler Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients // Eur. J. Hum. Genet. 2010. Vol. 18. pp. 872–881.
34. Interleukin-17 increases the expression of Toll-like receptor 3 via the STAT3 pathway in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes / S.Y. Lee, B.Y. Yoon, J.I. Kim [et al.] // Immunology. 2014. no. 3. pp. 353–361.
35. Is cartilage sGAG content related to early changes in cartilage disease? / J.J. Stubendorff, E. Lammontausta, A. Struglics [et al.] // Osteoarthrit. Cartilage. 2012. Vol. 20, no. 5. pp. 396–404.
36. Jalba B.A. Alterations in expression of cartilage-specific genes for aggrecan and collagen type II in osteoarthritis // Rom. J. Morphol. Embryol. 2011. Vol. 52, no. 2. pp. 587–591.
37. Lu B. Autophagy induction and autophagic cell death in effector T cells / B. Lu, E. Capan, C. Li // Autophagy. 2007. no. 3. pp. 158–159.
38. Lum J.J. Autophagy in meta-zoans: cell survival in the land of plenty / J.J. Lum, R.J. DeBerardinis, C.B. Thompson // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2005. no. 6. pp. 439–448.
39. MacGregor J. The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee // Rheumatology. 2009. Vol. 48. pp. 277–280.
40. McGonagle D. Heberdens nodes and what Heberdens could not see: the pivotal role of ligaments in the pathogenesis of early nodal osteoarthritis and beyond // Rheumatology. 2008. Vol. 47. pp. 1278–1285.
41. Peripheral blood expression profiles of bone morphogenetic proteins, tumor necrosis factor-superfamily molecules, and transcription factor Runx2 could be used as markers of the form of arthritis, disease activity, and therapeutic responsiveness / D. Grcevic, Z. Jajic, N. Kovacic [et al.] // J. Rheumatol. 2010. no. 2. pp. 246–256.
42. Roach H.I. Chondroptosis: a variant of apoptotic cell death in chondrocytes? / H.I. Roach, T. Aigner, J.B. Kouri // Apoptosis. 2004. no. 9. pp. 265–277.
43. Role of dentin matrix protein 1 in cartilage redifferentiation and osteoarthritis / I. Prasadam, Y. Zhou, W. Shi [et al.] // Rheumatology. 2014. no. 12. pp. 2280–2287.
44. Significant association of IL-4 gene intron 3 VNTR polymorphism with susceptibility to knee osteoarthritis / S. Yigit, A. Inanir, A. Tekcan, E. Tural [et al.] // Gene. 2014. no. 1. pp. 537–539.
45. Tchetina E.V. Increased type II collagen degradation and very early focal cartilage degeneration is associated with upregulation of chondrocyte differentiation related genes in early human articular cartilage lesions / E.V. Tchetina, G. Webb, A.R. Poole // Rheumatology. 2005. no. 3. pp. 876–880.
46. Trzeciak T. MicroRNAs: Important Epigenetic Regulators in Osteoarthritis / T. Trzeciak, M. Czarny-Ratajczak // Curr. Genomics. 2014. no. 6. pp. 481–484.
47. Tsezou A. Osteoarthritis year in review 2014: genetics and genomics // Osteoarthritis Cartilage. 2014. no. 12. pp. 2017–2024.
48. Valderrabano V. Etiology of Ankle Osteoarthritis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2009. no. 467. pp. 1800–1806.
49. Wei Y. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation / Y. Wei, S. Sinha, B. Levine // Autophagy. 2008. no. 4. pp. 949–951.
50. α -Lipoic acid (α -LA) inhibits the transcriptional activity of interferon regulatory factor 1 (IRF-1) via SUMOylation / T. Sun, F. Gao, X. Lin [et al.] // Toxicol. In Vitro. 2014. no. 7. pp. 1242–1248.

Рецензенты:

Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Намоконов Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.