УДК 616.72-007.24-06:616.1/.4-008.9]-036.1-02-092
doi: 10.33149/vkp.2023.01.01

Можливі патогенетичні особливості розвитку та прогресування остеоартрозу при метаболічному синдромі (цукровому діабеті, ожирінні, артеріальній гіпертензії)

Т. М. Христич
Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, остеоартроз, оксидативний стрес, хронічне системне запалення низьких градацій, матрилін 3

Насьогодні у нашому житті значення набуває глобалізація метаболічного синдрому (МС) (не тільки ожиріння, цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ) [1], але й неалкогольної жирової хвороби печінки, підшлункової залози, жовчнокам'яної хвороби [19]). Наявність МС в його широкому розумінні сприяє не тільки розвитку кардіометаболічних змін, захворюванням дигестивної системи [38], а і формуванню остеоартриту (остеоартрозу (ОА), остеосаркопенії). Слід зауважити, що певну роль у розвитку і прогресуванні як ОА, так і ЦД 2-го типу відіграє хронічне запалення низького ступеня, що надає можливості вважати його загальною ознакою для обох захворювань [2]. Патогенез ОА також пов'язують із поєднанням генетичних, епігенетичних, біомеханічних, метаболічних чинників, які призводять до розвитку персистуючого запалення усіх структур суглоба, залучення в патологічний процес клітин імунної системи, жирової тканини, їх медіаторів і формування різноманітних клінічних варіантів захворювання.

Відтак ОА є серйозною медичною та соціальною проблемою, оскільки вона зумовлена високим ризиком розвитку обмежень функції опорно-рухового апарату, які призводять до порушення працездатності, зниження якості життя пацієнтів. Близько половини пацієнтів із ОА мають додатково супутні, або коморбідні, поєднання з іншими захворюваннями, зі старінням і травмами. Відповідно у хворих на ОА абдомінальне ожиріння сприяє загостренню хронічного запального процесу у суглобах, обтяжує перебіг коморбідних захворювань, погіршуючи результати проведеного лікування [5, 6].

Отже вивчення клініко-патогенетичних особливостей поєднаного перебігу ОА і МС, зокрема ЦД 2-го типу, є актуальним, сприяє персоніфікованому підходу до тактики лікування і реабілітації таких хворих, оскільки це пов'язано з неухильним підвищенням частоти цього захворювання, недостатньою ефективністю лікування, особливо за коморбідності з іншими захворюваннями.

До розвитку та прогресування ОА причетний оксидативний стрес (ОС). Інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів надається велике значення, оскільки ОС відіграє важливу роль у виникненні та рецидивуванні багатьох захворювань. Відомо, що ОС є порушенням рівноваги між прооксидантними та антиоксидантними системами в клітинах і тканинах [95]. У нормі відповідь клітин на реактогенні форми кисню залежить від їх відновлювального потенціалу. Вони контролюють клітинні функції, безпосередньо регулюючи фактори транскрипції, оксидативно модифікуючи цистеїнові залишки молекул (NF-kB, AP-1, Sp-1, C-Myb, p53, egr-1, HIF-1α), реалізуючи відповідь прозапальних цитокінів, активуючи систему протеолітичних кіназ, p38. Останні відповідають за зміну фенотипу та синтетичного профілю хондроцитів [13, 25].

ОС при ОА спричиняє деградацію як клітинного, так і міжклітинного компонентів хряща. Утворюються вільнорадикальні модифікації білків матриксу, з'являються внутрішньо- та міжмолекулярні ковалентні поперечні зв'язки [17, 28]. Це стабілізує агрегати протеїнів, зокрема фібрину, і робить їх стійкішими до утилізації. Формуються внутрішньосуглобові з'єднання і перебудовується структура судинної стінки, призводячи у кінцевому наслідку до порушень мікроциркуляції [33].

Хондроцити у хрящі (у відповідь на коливання рівнів кисню) продукують аномальні рівні реактогенних форм кисню. Основними є супероксиданіон та монооксид нітрогену (NO), які забезпечують підвищення рівня пероксинітриту, перекису водню (H_2O_2), мієлопероксидази і гіпохлористої кислоти. За наявності заліза та H_2O_2 хондроцити вивільняють гідроксил-радикали. Вони реагують з ненасиченими

жирними кислотами мембран та ініціюють ланцюгову реакцію, продукуючи радикали з тривалим часом існування [39]. Вільні радикали, завдяки впливу на процеси внутрішньоклітинного сигналізування, модулюють скорочення/дилатацію, ріст клітин, апоптоз/анойкіс, міграцію, запалення та фіброз.

Продукти пероксидації регулюють гомеостаз внутрішньоклітинного вмісту кальцію і схильність гладкої мускулатури до стійкого скорочення, зумовлюють пошкодження ендотелію судин, вазоспазм і підвищення загального периферійного опору, що спричиняє підвищення артеріального тиску (АТ) у хворих на ОА і зменшує антигіпертензивний ефект гіпотензивних препаратів [20, 23]. Відбувається це завдяки інгібуванню кальцій-АТФази саркоплазматичного ретикулуму, активації потоку кальцію через кальцієві канали. При цьому збільшується внутрішньоклітинний вміст кальцію і посилюються тонус та судинна скоротливість.

Низкою досліджень підтверджено наявність у хворих з АГ гіпокальціємії і гіперкальціурії, які більш виражені при поєднанні з ОА. Ці зміни вважаються одним із механізмів розвитку і прогресування обох захворювань. Так, при ОА вони є чинником зміни щільності шару субхондральної кістки, субхондрального остеопорозу, який негативно позначається на МС хрящової тканини. До таких процесів долучається і підшлункова залоза, оскільки для нормального її функціонування необхідно засвоювати достатню кількість кальцію, який поступає із кісткового депо.

При дисбалансі у системі антиоксидантів-прооксидантів первинні продукти вільнорадикального окиснення ліпідів визначають можливість мігрувати з місця безпосереднього утворення до екстрацелюлярного матриксу хрящів і там реалізовувати свою дію. Так, малоновий діальдегід зумовлює оксидацію волокон колагену, порушення біохімічних та біофізичних властивостей, робить їх схильними до деградації, реагує із залишками лізину та гістидину, утворюючи стабільні похідні (альдегідне окиснення) [3, 9].

Низькі рівні супероксиддисмутази суттєво зменшують вміст як супероксиду, пероксинітриту, так і вазорелаксанту NO. Зменшення біодоступності оксиду азоту та збільшення продукції пероксинітритів у цілому негативно позначається на перебігу патології ожиріння, ЦД 2-го типу при кардіоваскулярних ризиках при АГ у поєднанні з ОА [11, 12, 29]. Тобто асоційоване з ОС ушкодження визначає порушення тонусу та структурне ремоделювання судин при ОА у поєднанні з кардіоваскулярною патологією, особливо при АГ, ожирінні та ЦД 2-го типу (із порушенням екзокринної функції підшлункової залози).

Є кілька механізмів, за допомогою яких мікроциркуляторні порушення можуть сприяти розвитку ОА. Дистальні відділи кісток особливо сприйнятливі до мікросудинних ушкоджень. АГ, підвищення згортання крові, утворення мікроемболів спільно із венозною оклюзією можуть призводити до ішемії субхондральної кістки і ушкодження хряща [30].

Доведено, що при ОА субхондральна кістка знаходиться у стані гіперкоагуляції, гіпофібринолізу та тромбозу, все це призводить до венозного стазу і АГ, виникнення тромбозів та вогнищевих ішемічних некрозів кістки. Завдяки ангіогенезу у місці з'єднання суглобового гіалінового хряща та суміжної субхондральної кістки у хворих на ОА зменшується товщина субхондральної кістки, що сприяє розвитку аномального біомеханічного навантаження та посилює дегенеративно-запальні зміни хряща.

За даними ряду дослідників, виявляються пошкодження ендотелію і порушення його функцій — зниження антитромбогенної активності судинної стінки, підвищення ригідності артерій, вираженість якої корелює з тривалістю процесу в суглобі [36].

Отже, інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів та білків призводить до порушення мікроциркуляції, структури колагену, вивільнення прозапальних цитокінів, що сприяє прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах при поєднанні ОА з МС.

Певну роль у розвитку і прогресуванні як ОА, так і ЦД 2-го типу *відіграє хронічне системне запалення низького ступеня*, що надає можливість вважати його загальною ознакою для обох захворювань [4].

На клітинні компоненти хрящової тканини, синовіальну оболонку і субхондральну кістку різноспрямовано діють чотири класи цитокінів: деструктивні (IL-1β, IL-17, IL-18, TNF-α, лейкемічний інгібуючий фактор, онкостатин М); регуляторні (IL-6, IL-8); інгібуючі (IL-4, IL-10, IL-13, антагоніст рецепторів IL-1, інтерферон-γ); анаболічні фактори росту (інсуліноподібний фактор росту — ІФР, трансформуючий фактор росту β — ТФР-β); рецептори кістково-морфогенетичного і хрящового морфогенетичного білка, а також фібробластні фактори росту (чинники ФФР-2, 4, 8) [18].

Прозапальні цитокіни викликають синовіальний ангіогенез і сприяють подальшій продукції медіаторів запалення синовіальними клітинами — так замикається «хибне коло» [7]. Вплив на хондроцит аномальних позаклітинних стимулів, таких як прозапальні синовіальні цитокіни, матричні зміни, паракринні й аутокринні фактори, індукує безліч аномальних клітинних відповідей, призводячи до змін катаболізму, анаболізму, апоптозу і клітинного фенотипу. Це стосується клітин, які диференціюються, гіпертрофованих хондроцитів і клітин — попередників хондроцитів.

Більшість цитокінів, за винятком IL-1 і IL-4, діють переважно місцево, тому концентрація цитокінів у синовіальній рідині вища, ніж у сироватці крові [18]. Але у випадку неспроможності місцевих захисних реакцій цитокіни потрапляють у циркуляторне русло, і їхня дія проявляється на системному рівні. IL-1β і TNF-α вважаються головними медіаторами деструкції суглобових хрящів. Механізм їх дії багатокомпонентний: під впливом IL-1β і TNF-α запускається лізосомний механізм клітинного пошкодження з руйнуванням колагену і протеогліканів суглобового хряща завдяки матриксним протеїназам, при цьому знижується експресія тканинного інгібітора металопротеїнази. IL-1β і TNF-α можуть викликати ушкодження ДНК і індукувати апоптоз хондроцитів,

активувати гіперпродукцію оксиду азоту і перекисних радикалів.

Отже TNF-α, так само як і IL-1β, вважається одним з ключових запальних цитокінів, що беруть участь в патофізіологічних процесах при ОА. TNF-α впливає на блокування синтезу хондроцитами протеогліканів, білків, що зв'язують протеоглікани, і колагену II типу [41]. Внаслідок порушення рівноваги між катаболічними і анаболічними процесами самі хондроцити починають продукувати «неповноцінні» низькомолекулярні білки матриксу хряща, що призводить до зниження його амортизаційних властивостей і деградації.

Взаємозв'язок показників цитокінів (IL-18, IL-10) та матриліну 3 вивчали Ю. І. Сердулець (2018), використовуючи біохімічні методики. Згідно з отриманими результатами, вміст IL-18 у сироватці крові вірогідно підвищувався тільки у хворих із ЦД 2-го типу та ожирінням та у групі, де приєднувалася АГ, на 31% та на 15,3% відповідно. Можливо це пов'язане з активністю низькоінтенсивного запалення не тільки у суглобах, але й у жировій тканині (за абдомінального ожиріння), а можливо зумовлюється генетично. При цьому міжгрупової різниці зазначеного показника між цими групами пацієнтів не виявлено. Однак вміст IL-18 у пацієнтів з ОА у поєднанні з АГ, ожирінням та ЦД 2-го типу вірогідно відрізнявся від такого в інших групах порівняння [16].

Оскільки прозапальні та протизапальні цитокіни повинні врівноважувати імунний баланс, інтерес викликало порівняння показників вмісту IL-10 у всіх групах пацієнтів. Порівняння показників вмісту IL-10 показало їх зниження в усіх групах хворих (порівняно з практично здоровими особами). У групі із ЦД 2-го типу та ожирінням та у групі, де приєднувалася АГ, відзначено тенденцію до підвищення цих показників відносно таких у пацієнтів груп з ізольованим ОА. Автори вважають, що при цьому зберігається рівновага компенсаторних можливостей у діяльності імунної ланки. У групі, де спостерігали наявність ЦД 2-го типу, ОА, АГ і ожиріння, показники протизапального IL-10 значно підвищувалися. Можна припустити, що компенсаторні механізми імунної відповіді за такого поєднання захворювань активуються, викликаючи не очікувану реакцію (зниження активності, яке характерне для виснаженості компенсаторних можливостей імунної системи). Крім того, можна припустити, що на таку реакцію вплинув і процес активації хронічної системної відповіді на прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, підшлункової залози. Однак ці припущення підлягають вивченню.

Важливу роль у патогенезі ОА відіграє також родина трансформуючих факторів росту, зокрема ТФР-β, що активно продукується остеобластами і хондроцитами. Він моделює (регулює) синтез макромолекул міжклітинної речовини хряща. З одного боку, ТФР-β має анаболічний ефект і є одним із найпотужніших стимуляторів синтезу макромолекул гіалінового хряща, з іншого — гальмує їх деградацію [6].

Встановлено, що саме ТФР-β відіграє певну роль на всіх етапах хондрогенезу, мезенхімальної конденсації, проліферації хондроцитів і, нарешті, в остаточній диференціації хондроцитів. На ранніх етапах диференціювання хондроцитів ТФР-β, імовірно, має стимулюючий вплив. Надалі він гальмує термінальне диференціювання хондроцитів, тим самим стабілізуючи фенотип прегіпертрофічних хондроцитів. Це означає зменшення продукції металопротеїназ та збільшення пулу змінених/гіпертрофованих хондроцитів. Ці ефекти здійснюються через різні сигнальні шляхи, втім найважливішим є сигнальний шлях Smad 2/3 та Smad 1/5/8 [13, 31].

Тобто ТФР-β є одним із чинників, який запускає процес локального ремоделювання хрящової тканини.

Одними із таких чинників вважаються ІФР, кісткові морфометричні протеїни та цитокіни, які продукуються остеобластами в субхондральній кістці. Вони можуть впливати на продукцію колагенази та інших протеолітичних ферментів у хрящі, що сприяє ремоделюванню/деградації хрящового матриксу.

Отже на ранній або розгорнутій стадії патогенезу ОА інтенсифікується процес ремоделювання кісткової тканини в субхондральній кістці завдяки запальній реакції імунного генезу. Повторне навантаження призводить до локальних мікропереломів та/або появи дисбалансу системи ІФР/ІФР-зв'язувальний білок (як наслідок аномальної відповіді остеобластів субхондральної кістки), що зумовлює її склероз [8, 34].

Анаболічна активність ІФР-системи, яка сприяє росту клітин субхондральної кістки і формуванню кісткового матриксу, в субхондральній кістці хворих на ОА підвищена. Локальна активація системи активатор плазміногену/плазмін (місцевий регулятор ІФР-системи) у суглобовому хрящі зумовлює локальні зміни у ньому. Відтак у кістковій та хрящовій тканині локальна індукція ІФР-1 і протеаз призводить, з одного боку, до ушкодження хряща, а з іншого — до потовщення субхондральної кістки, формування субхондрального склерозу.

Отже у хворих на ОА у поєднанні з АГ, ожирінням та ЦД 2-го типу (зокрема із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози) характерним є істотне порушення процесів імунного хронічного запалення з напруженням компенсаторних можливостей та активацією дегенеративних змін хрящової, кісткової тканини й міжклітинної матриці в суглобах, про що засвідчує ряд авторів [26, 27].

Встановлено *паралелі між ожирінням, серцево-судинною патологією та наявністю ОА*, зокрема з ураженням суглобів кистей рук та нижніх кінцівок. За даними різних джерел, частота діагностування поєднання АГ і ОА у хворих з МС з ожирінням становить 53–78%. При цьому значення набуває атеросклеротичний процес, який також можна вважати тригером у патогенезі МС. Науковці інформують, що високий плазмовий вміст холестерину та тригліцеридів позитивно асоційований з суглобовим больовим синдромом. Прогресивний розвиток атеросклеротичного звуження судин поглиблює ішеміеподібні стани на рівні синовіально-хрящового комплексу і потенціює подальший розвиток деградації та блокування репарації на рівні тканин суглобів [14, 32].

Доведено, що чим довша тривалість захворювань, тим частіше у хворого діагностують ОА у поєднанні з різними компонентами МС із взаємообтяжуючим перебігом. Зростання АТ може супроводжуватися гіпоалгезією. Її механізмом є спорідненість між високими значеннями АТ і зменшенням перцепції болю за рахунок відмінностей у рівні β-ендорфінів (у гіпертоніків він дещо зростає). Оскільки при ОА біль є протекторним чинником і вважається «сигналом тривоги», який засвідчує про перевантаження хрящів уражених суглобів, надмірна гіпоалгезія спричиняє стан, за якого хворий не здатний належно оцінити свої можливості, і внаслідок цього створюються умови для подальшого механічного пошкодження суглобів [10, 24].

Зі свого боку, прогресування ОА з ЦД 2-го типу, ожирінням та АГ є несприятливим і викликає у хворих недбалість і звертання по допомогу в запущених випадках. При цьому хворі відзначають підвищену тривожність, високий рівень психоемоційного стресу, що спричиняє недостатню ефективність лікування. Отже у хворих на ОА абдомінальне ожиріння сприяє загостренню хронічного запального процесу у суглобах, обтяжує перебіг коморбідних захворювань, погіршуючи результати проведеного лікування [21].

Крім того, необхідність вивчення ролі цитокінового каскаду та маркерів запалення у хворих на ОА із ЦД 2-го типу та ожирінням зумовлюється його участю у процесі хронічного запалення не тільки у тканинах суглобу, а й судинах та вісцеральній жировій тканині, впливом на розвиток атерогенної дисліпідемії. При цьому не можна виключити впливу на стан імунної відповіді порушення рівноваги між прозапальними та протизапальними цитокінами, зокрема IL-18 та IL-10 [7, 18, 22, 33]. Патогенез ОА при цьому пов'язують із поєднанням генетичних, епігенетичних, біомеханічних, метаболічних чинників, які призводять до розвитку персистуючого запалення у всіх структурах суглоба, залучення в патологічний процес клітин імунної системи, жирової тканини, їх медіаторів і формування різноманітних клінічних варіантів захворювання. Вважається, що генетичні мутації призводять до ферментопатій і є причиною хронічного рецидивуючого запалення у тканинах суглобів. Визначним, з цього погляду, є значення позаклітинного матриксу (ПКМ) хряща, де важлива роль належить матриліну 3 (білку ПКМ), який бере участь у розвитку хрящів та можливих патологічних механізмів, у розвитку та прогресуванні ОА. Він суттєво підсилює експресію колагену II типу та агрекану, які необхідні для підтримки міцності на розтягування та еластичність хряща. Вагомим є той факт, що матрилін 3 приводить до підсилення продукції антагоністів інтерлейкінових рецепторів (IL-Ra) у хондроцитах. Це засвідчує про його роль у пригніченні запальної реакції, опосередкованої IL-1β. Він знижує експресію ферментів, які руйнують матрикс і колаген X під час розвитку запальних процесів, зокрема матриксної металопротеїнази 13. Крім того, залежно від концентрації, матрилін 3 індукує ОА-асоційовані маркери у хондроцитах. Існуючі дані визнають критичну роль матриліну 3 у запаленні, деградації та утворенні матриксу при розвитку хряща та при ОА [35, 40, 42].

Встановлено, що посилена експресія гена матриліну 3 і відповідного білка корелюється зі ступенем ушкодження тканин у пацієнтів з ОА. Ці висновки дозволяють припустити, що тісна регуляція експресії матриліну 3 необхідна для підтримки мікросередовища хрящового ПКМ. З цього приводу на увагу заслуговує робота Ю. І. Сердулець (2018) [15]. Висновки, які роблять автори, ґрунтуються на дослідженні 116 пацієнтів, які були розподілені на 4 групи: 26 пацієнтів мали ізольований ОА (I група), 21 — ОА у поєднанні з АГ (II група), 41 — ОА із супутньою АГ та ожирінням (III група), 28 — ОА у поєднанні з АГ, ожирінням та ЦД 2-го типу (IV група). Обстежено також 25 практично здорових осіб. За віком і статтю групи порівняння суттєво не відрізнялися. Жінок серед обстежених хворих було 78,45% (n=91), чоловіків — 21,55% (n=25). Дослідження показників матриліну 3 показало зниження його вмісту в сироватці крові у пацієнтів з ізольованими АГ, ОА, ЦД 2-го типу порівняно з показниками практично здорових осіб ($p>0,05$). У пацієнтів із ЦД 2-го типу, ОА, ожирінням він зберігав нижчі показники відносно практично здорових осіб, але вони також мали тенденцію до підвищення порівняно з такими в II групі. У групі, де поєднувалися ЦД 2-го типу, ОА, ожиріння, АГ, показники матриліну 3 достовірно підвищувалися. Відзначимо, що подібний результат отриманий і при вивченні показників IL-10. Тому можна припустити, що процеси активації IL-10 і пригнічення запальної реакції матриліном 3 спрямовані на захист мікросередовища хрящового ПКМ при ОА у мультиморбідному поєднанні зі складовими МС.

Висновки

Виходячи із літературних даних, при МС, де домінують поєднання ОА з ЦД 2-го типу (за наявності порушень екзокринної функції підшлункової залози), ожирінням, АГ, ураження кісткової та хрящової тканини суглобів є максимальними.

У патогенезі розвитку і прогресування ОА у хворих значення мають *ОС*, який безпосередньо регулює фактори транскрипції, модифікує цистеїнові залишки молекул (NF-kB, AP-1, Sp-1, C-Myb, p53, egr-1, HIF-1α), *хронічне системне запалення низької інтенсивності*, що реалізує відповідь прозапальних цитокінів, активує систему протеолітичних кіназ, p38, які відповідають за зміну фенотипу та синтетичного профілю хондроцитів завдяки розвитку ферментопатій. Крім того, ОА із ЦД 2-го типу, ожирінням та АГ супроводжується достовірним підвищенням вмісту малонового діальдегіду, рівня глутатіонпероксидази, показників IL-18, прогресуванням атерогенної дисліпідемії, підвищенням протеолізу низькомолекулярних білків та колагенолітичної активності порівняно з хворими на ізольований ОА. У хворих із ЦД 2-го типу, ожирінням, АГ встановлена односпрямована дія IL-10 (антизапальна дія) та матриліну 3, який підтримує мікросередовище хрящового ПКМ, що може свідчити про напруженість імунної системи, яка у даному випадку виконує захисну функцію (і тому активується).

Література:

1. Бабак О. Я., Просоленко К. О., Кліменко М. І., Панченко Г. Ю. Порівняльна характеристика схем тривалого комплексного лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Укр. тер. журн*. 2020. № 1. С. 6–14.
2. Березняков И. Г., Корж И. В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности. *Международный медицинский журнал*. 2012. № 18 (4). С. 78–81.
3. Березняков И. Г., Корж И. В. Иммунологические и биохимические нарушения при остеоартрозе в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением. *Международный медицинский журнал*. 2013. № 19 (2). С. 79–83.
4. Беспалова И. Д., Калюжин В. В., Рязанцева Н. В., Медянцев Ю. А. Плейотропные эффекты аторвастатина и динамика показателей качества жизни пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина*. 2013. № 91 (12). С. 46–50.
5. Головач И. Ю. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2014. № 3. С. 54–58.
6. Головач І. Ю. Остеоартрит, індукований ожирінням: мультифакторіальні асоціації та провідна роль адипокінів, дисліпідемії й механічного навантаження. *Травма*. 2015. № 16 (4). С. 70–78.
7. Журавльова Л. В., Олійник М. О. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 2. С. 31–35.
8. Коваленко В. М., Борткевич О. П. Остеоартроз. Практична настанова. 3-тє вид, допов., зі змінами. Київ: Моріон, 2010. 608 с.
9. Корж І. В. Вміст цитокінів і лептину у сироватці крові хворих на остеоартроз великих суглобів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. *Сімейна медицина*. 2013. № 3. С. 88–90.
10. Магомедов С., Осадчук Т. І., Кузуб Т. А., Поліщук Л. В., Баран Р. П. Метаболічні порушення сполучної тканини (хрящової) у хворих на остеоартроз колінного суглоба. *Лабораторна діагностика*. 2016. № 4. С. 10–12.
11. Мітченко О. І., Лутай М. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. Київ: Асоціація кардіологів України, 2011. 48 с.
12. Мисула І. Р., Бакалюк Т. Г.., Голяченко А. О., Салайда І. М. Вплив сульфідної бальнеотерапії на метаболізм оксиду азоту та рівень прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 1. С. 100–102.
13. Моісеєнко І. О., Приступа Л. Н. Показники ліпідного обміну та ризик виникнення дисліпідемії у хворих на артерійну гіпертензію залежно від C825T поліморфізму гену бета 3-субодиниці G-протеїну. *Львівський медичний часопис*. 2015. № 21 (4). С. 26–31.
14. Олійник М. О. Взаємозв'язок фактора некрозу пухлин-α і інтерлейкіну-1β та їхній вплив на вуглеводний обмін у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2-го типу та остеоартрозу. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. № 1. С. 47–51.
15. Сердулець Ю. І. Вплив поліморфізму генів матриліну 3-го типу (RS77245812) та інтерлейкіну 10 (RS1800872) на показники цитокінового профілю хворих на остеоартроз за поєднання з артеріальною гіпертензією, ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу. *Буковинський медичний вісник*. 2018. № 22 (1). С. 124–132.
16. Сердулець Ю. І. Зміни показників пероксидації ліпідів, глутатіонової ланки, протиоксидантного захисту, ІЛ-18, ІЛ-10 та матриліну 3 у хворих на остеоартроз за поєднання з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, артеріальною гіпертензією. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018. № 4. С. 11–13.
17. Соколова І. І., Соколов Б. В. Остеоартроз та метаболічний синдром: проблема коморбідності. *Хист*. 2015. № 17. С. 167.
18. Танас О. В., Хухліна О. С. Динаміка показників цитокінового та оксидантного гомеостазу при лікуванні діацереїном у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними захворюваннями. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 3. С. 241–244.
19. Успенский Ю. П., Иванов С. В., Вовк А. В., Кощеев А. В., Ганбарова Х. И. Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии. *Лечащий врач*. 2019. № 8. С. 32–35 .
20. Хитров Н. А. Остеоартроз и остеоартрит — от новых взглядов на патогенез к новому названию. *Медицинский совет*. 2013. № 4. С. 74–78.
21. Хухліна О. С., Танас О. В. Особливості метаболізму сполучної тканини та прозапальних цитокінів у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними гіпертонічною хворобою та ожирінням. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. № 2. С. 92–94.
22. Шеремета О. М. Взаємозв'язок між активністю цитокінів, дисліпідемією при інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю. *Галицький лікарський вісник*. 2013. № 20 (2). С. 130–133.
23. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Тарасенко Т. М., Крилова А. С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції. *Український медичний часопис.* 2012. № 2. С. 113–119.
24. Alvarez-Garcia O., Rogers N. H., Smith R. G., Lotz M. K. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1. *Arthritis Rheumatol*. 2014. Vol. 66, No 7. P. 1779–1788.
25. Attur M., Belitskaya-Lévy I., Oh C., Krasnokutsky S., Greenberg J., Samuels J. Increased interleukin-1β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63, No 7. P. 1908–1917.
26. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2013. Vol. 25, No 1. P. 114–118.
27. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype.

Postgraduate medical journal. 2012. Vol. 88, No 1038. P. 240–242.
28. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Lafeber F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011. Vol. 377, No 9783. P. 2115–2126.
29. Casteda S., Roman-Blas J. A., Largo R., Harrero Beaumont G. Osteoartritis: a progressive disease with chaning phenotypes. *Rheumatology (Oxford).* 2014. Vol. 53, No 1. P. 1–3.
30. Choi J. W., Oh I. H., Lee C. H., Park J. S. Effect of synergistic interaction between abnormal adiposity-related metabolism and prediabetes on microalbuminuria in the general population. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, No 7. P. 0180924.
31. Conde J., Scotece M., Gómez R., Lopez V., Gómez-Reino J. J., Gualillo O. Adipokines and osteoarthritis: novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. *Arthritis*. 2011. Vol. 2011. P. 203901.
32. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. Vol. 23, No 11. P. 1955–1965.
33. de Lange-Brokaar B. J., Ioan-Facsinay A., van Osch G. J.., Zuurmond A. M., Schoones J., Toes R. E. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. Vol. 20, No 12. P. 1484–1499.
34. Fernández-Puente P., Mateos J., Fernández-Costa C., Oreiro N., Fernández-López C., Ruiz-Romero C. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J. Proteome. Res.* 2011. Vol. 10, No 11. P. 5095–5101.
35. Fransès R. E., McWilliams D. F., Mapp P. I., Walsh D. A. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18, No 4. P. 563–571.
36. Gaens K. H., Goossens G. H., Niessen P. M., van Greevenbroek M. M., van der Kallen C. J., Niessen H. W. Nε-(carboxymethyl)lysine-receptor for advanced glycation end product axis is a key modulator of obesity-induced dysregulation of adipokine expression and insulin resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34, No 6. P. 1199–1208.
37. Goldring M. B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23, No 5. P. 471–478.
38. Hsieh Y. H., Wu M. F., Yang P. Y. What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2019. Vol. 19. P. 33.
39. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011. 137 p.
40. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. L., Cooney M. T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J*. 2016. Vol. 37, No 29. P. 2315.
41. Wang Q., Rozelle A. L., Lepus C. M., Scanzello C. R., Song J. J., Larsen D. M. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat. Med.* 2011. Vol. 17, No 12. P. 1674–1679.
42. Wu Y., Ding Y., Tanaka Y., Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int. J. Med. Sci.* 2014. Vol. 11. P. 1185–1200.

УДК 616.37-002(4) (063)
doi: 10.33149/vkp.2023.01.01

UA

Можливі патогенетичні особливості розвитку та прогресування остеоартрозу при метаболічному синдромі (цукровому діабеті, ожирінні, артеріальній гіпертензії)

Т. М. Христич
Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, остеоартроз, оксидативний стрес, хронічне системне запалення низьких градацій, матрилін 3

У роботі висвітлюються патогенетичні особливості порушення структури кісткової та хрящової тканини суглобів, які характерні для остеоартрозу при метаболічному синдромі (цукровому діабеті 2-го типу, ожирінні, артеріальній гіпертензії). Увага приділяється значенню таких механізмів, як оксидантний стрес, хронічна системна запальна реакція низької градації та участь позаклітинного матриксу хряща, де важлива роль належить білку матриліну 3. Він бере участь у розвитку хрящів та можливих патологічних механізмів, у розвитку та прогресуванні остеоартрозу/остеоартриту.

Детально висвітлюється значення аномальних рівнів реактогенних форм кисню, супероксиданіону, монооксиду нітрогену, які забезпечують підвищення рівня пероксинітриту, перекису водню, мієлопероксидази і гіпохлористої кислоти. Вказується, що за наявності заліза та перекису водню хондроцити вивільняють гідроксил-радикали, які реагують з ненасиченими жирними кислотами мембран, та ініціюють ланцюгову реакцію, продукуючи радикали з тривалим часом існування. Це спричиняє деградацію як клітинного, так і міжклітинного компонентів хряща. Крім того, формуються внутрішньосуглобові з'єднання і відбувається перебудова судинної стінки, призводячи до порушення мікроциркуляції у кістковій та хрящовій тканині завдяки пошкодженню ендотелію, вазоспазму, підвищеному згортанню крові, утворенню мікроемболів разом із венозною оклюзією. Внаслідок цього розвиваються ішемія субхондральної кістки, ушкодження хрящевої тканини та локальне порушення мікроциркуляції.

Завдяки ангіогенезу у місці з'єднання гіалінового хряща і сусідньої субхондральної кістки у хворих на остеоартроз зменшується товщина субхондральної кістки. Даний процес посилює дегенеративно-запальні зміни у структурі хряща завдяки порушення метаболічних процесів у ньому.

Підкреслюється значення пероксидації ліпідів і білків у регуляції гомеостазу внутрішньоклітинного вмісту кальцію і схильність гладкої мускулатури до стійкого скорочення, що викликає біль у м'язах. З погляду на патогенез, в даному процесі важлива роль належить інгібуванню кальцій-АТФази саркоплазматичного ретикулуму, активації потоку кальцію через кальцієві канали, зростанню внутрішньоклітинного вмісту кальцію. Гіпокальціємія та гіперкальціурія у пацієнтів із метаболічним синдромом сприяють прогресуванню не тільки остеоартрозу, а й інших його складових.

Акцентується увага на значенні цитокінової ланки як важливого механізму розвитку і прогресування остеоартрозу/остеоартриту. Висвітлюються особливості реакції хронічного системного запалення за участі IL-18, IL-10 у структурі позаклітинного матриксу хряща, де важлива роль належить матриліну 3, оскільки він бере участь як у розвитку хрящів, так і у розвитку та прогресуванні остеоартрозу залежно від мультиморбідності з іншими складовими метаболічного синдрому.

УДК 616.72-007.24-06:616.1/.4-008.9]-036.1-02-092
doi: 10.33149/vkp.2023.01.01

RU Возможные патогенетические особенности развития и прогрессирования остеоартроза при метаболическом синдроме (сахарном диабете, ожирении, артериальной гипертензии)

Т. Н. Христич
Каменец-Подольский национальный университет имени Ивана Огиенко, Каменец-Подольский, Украина

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, остеоартроз, оксидативный стресс, хроническое системное воспаление низких градаций, матрилин 3

В работе освещаются патогенетические особенности нарушения структуры костной и хрящевой ткани суставов, характерные для остеоартроза при метаболическом синдроме (сахарном диабете 2-го типа, ожирении, артериальной гипертензии). Внимание уделяется таким механизмам, как оксидативный стресс, хроническое системное воспаление низких градаций и участие внеклеточного матрикса хряща, где важная роль принадлежит белку матрилину 3. Он принимает участие в развитии хряща и возможных патологических механизмах, способствующих развитию и прогрессированию остеоартроза/остеоартрита.
Детально обсуждается значение аномальных уровней реактогенных форм кислорода, супероксиданиона, монооксида азота, которые обеспечивают повышение уровня пероксинитрита, перекиси водорода, миелопероксидазы и гипохлористой кислоты. Указывается, что в присутствии железа и перекиси водорода хондроциты освобождают гидроксил-радикалы, реагирующие с ненасыщенными жирными кислотами мембран, и инициируют цепную реакцию, продуцируя радикалы с длительным временем существования. Это вызывает деградацию как клеточного, так и межклеточного компонентов хряща. Кроме того, формируются внутрисуставные соединения и происходит перестройка структуры сосудистой стенки, приводя к нарушению микроциркуляции в костной и хрящевой ткани благодаря повреждению эндотелия сосудов, вазоспазму, повышению свертываемости крови, образованию микроэмболов совместно с венозной окклюзией. В результате развиваются ишемия субхондральной кости, повреждения хрящевой ткани и локальное нарушение микроциркуляции. Благодаря ангиогенезу в месте соединения суставного гиалинового хряща и соседней субхондральной кости у больных с остеоартрозом уменьшается толщина субхондральной кости. Данный процесс усиливает дегенеративно-воспалительные изменения в структуре хряща вследствие нарушения метаболических процессов в нем.
Подчеркивается значение пероксидации липидов и белков в регуляции гомеостаза внутриклеточного содержания кальция и способность гладкой мускулатуры к стойкому сокращению, что вызывает боль в мышцах. Патогенетически в данном процессе важная роль отводится ингибированию кальций-АТФазы саркоплазматического ретикулума, активации потока кальция через кальциевые каналы, увеличению содержания внутриклеточного кальция. Гипокальциемия и гиперкальциурия у пациентов с метаболическим синдромом способствует прогрессированию не только остеоартроза, но и других составных синдрома.
Обращается внимание на значение цитокинового звена в качестве важного механизма развития и прогрессирования остеоартроза/остеоартрита. Освещаются особенности реакции хронического системного воспаления при участии IL-18, IL-10 в структуре внеклеточного матрикса хряща, где важную роль играет белок матрилин 3, поскольку он участвует как в развитии хрящей, так и в прогрессировании остеоартроза в зависимости от мультиморбидности с другими составными метаболического синдрома.

EN Possible pathogenetic features of the development and progression of osteoarthritis in the metabolic syndrome (diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension)

T. M. Khristich
Kamianets-Podilskyi National University n. a. Ivan Ohienko, Kamianets-Podilskyi, Ukraine

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, obesity, osteoarthritis, oxidative stress, low-grade chronic systemic inflammation, matriline-3

The paper emphasizes the pathogenetic features of osteoarthritis in the metabolic syndrome (type 2 diabetes, obesity, and arterial hypertension), such as the violation

of the structure of the bone and cartilage tissue of the joints. Attention is paid to such mechanisms as oxidative stress, low-grade chronic systemic inflammation, and participation of the cartilage extracellular matrix, where matriline-3 protein plays an important role. It is involved in cartilage development and possible pathological mechanisms contributing to the onset and progression of osteoarthritis/osteoarthritis.

The significance of abnormal levels of reactogenic forms of oxygen, superoxide anion, and nitrogen monoxide, which provide an increase in the level of peroxynitrite, hydrogen peroxide, myeloperoxidase, and hypochlorous acid, is discussed in detail. It is indicated that in the presence of iron and hydrogen peroxide, chondrocytes release hydroxyl radicals that react with unsaturated fatty acids of membranes and start a chain reaction, producing radicals with a long lifetime. This causes degradation of both the cellular and intercellular components of the cartilage. In addition, intra-articular connections are formed, and the vascular wall is restructured, leading to impaired microcirculation in bone and cartilage tissue due to damage to the vascular endothelium, vasospasm, increased blood clotting, the formation of microemboli, and venous occlusion. As a result, ischemia of the subchondral bone develops, along with damage to the cartilage tissue and a local disturbance of microcirculation. The thickness of the subchondral bone decreases due to angiogenesis at the junction of the articular hyaline cartilage and adjacent subchondral bone in patients with osteoarthritis. This process enhances degenerative-inflammatory changes in the structure of the cartilage due to a violation of metabolic processes in it.

The importance of lipid and protein peroxidation in the regulation of intracellular calcium homeostasis and the ability of smooth muscles to undergo persistent contractions, which cause muscle pain, are emphasized. Pathogenetically, an important role in this process is played by the inhibition of calcium-ATPase in the sarcoplasmic reticulum, the activation of calcium flow through calcium channels, and an increase in intracellular calcium. Hypocalcemia and hypercalciuria in patients with metabolic syndrome contribute to the progression of not only osteoarthritis but other components of the syndrome.

Attention is drawn to the significance of the cytokine link as an important mechanism for the onset and progression of osteoarthritis/osteoarthritis. The features of the reaction of chronic systemic inflammation with the participation of IL-18 and IL-10 in the structure of the extracellular matrix of cartilage, where matrilin-3 protein plays an important role since it is involved both in the development of cartilage and in the progression of osteoarthrosis, depending on multimorbidity with other components of metabolic syndrome, are highlighted.