

Современные представления о патогенезе и генетике остеоартрита

Тюрин А.В.¹, Хусаинова Р.И.², Давлетшин Р.А.¹, Хуснутдинова Э.К.²

¹ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Министерства здравоохранения России Башкирский государственный медицинский университет,
г.Уфа, ул. Ленина, 3; 450000; факс: (3472)72-34-51; e-mail: anton.bgmu@gmail.com

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики УНЦ РАН,
г.Уфа, пр. Октября, 71; 450054; факс: (3472) 35-61-00

Остеоартрит (osteoarthritis, M15-M19) — заболевание различной этиологии с характерными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава — хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы околосуставных мышц. Этиология данного заболевания окончательно не установлена. По результатам исследований последних лет, все большая роль в патогенезе остеоартрита отводится генетической составляющей. В данном обзоре отражены результаты основных достижений и тенденций в области генетики остеоартрита, а также исследований роли эпигенетических факторов в развитии заболевания.

Ключевые слова: остеоартрит, кандидатные гены, генетические ассоциации, эпигенетика

Введение

Остеоартрит (ОА) — заболевание различной этиологии с характерными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава — хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы околосуставных мышц. Основными клиническими проявлениями данного заболевания являются боли в суставах и снижение объема движений вплоть до формирования анкилоза [4].

До середины 80-х годов XX века не было унифицированного определения и классификации ОА. На сегодняшний день присутствуют несколько вариантов классификации, основным принципом которых является разделение ОА на идиопатический (первичный) и вторичный. Наиболее широко используются классификация Американского общества ревматологов (1986 г.) и клиническая классификация В.А. Насоновой (1989 г.).

Этиология и патогенез первичного ОА является предметом изучения в течение длительного времени. Доказано влияние ряда факторов, таких, как повышенная масса тела, гендерные различия, дефицит эстрогенов у женщин [3]. Генетическая составляющая заболевания начала активно изучаться с 50-х годов прошлого столетия. С тех пор взгляды претерпели ряд изменений, касающихся как спектра генов, вовлеченных в патогенез ОА, так и методов их исследования [5].

Целью данной работы является освещение основных достижений в комплексном изучении первичного ОА.

Эпидемиология остеоартрита

Болезни костно-мышечной системы, объединенные в XIII классе МКБ, рассматриваются во всем мире как одна из наиболее часто встречающихся патологий со-

временного общества. Среди них ОА — наиболее распространенная патология синовиальных суставов, коррелирует с возрастом и достигает максимальных показателей (13,9%) у лиц старше 45 лет [4]. По данным 2011 г., средняя частота заболевания в популяции увеличилась до 13%. Заболеваемость ОА резко увеличивается с возрастом. Среди больных в молодом возрасте преобладают мужчины, а в пожилом возрасте — женщины. В США ОА встречается у 2% населения моложе 45 лет, у 30% в возрасте 45—64 лет и у 63—85% старше 65 лет [15]. В то же время в Швеции манифестный ОА периферических суставов обнаружен только у 5,8% населения в возрасте 50—70 лет. Чаще всего при ОА поражаются суставы кисти, первый плюснефаланговый сустав стопы, суставы шейного и поясничного отделов позвоночника, коленные и тазобедренные суставы. Однако по тяжести нарушения функции опорно-двигательного аппарата первое место занимают тазобедренный, коленный и голеностопный суставы, а также плечевой сустав [2]. В целом соотношение мужчин и женщин, страдающих ОА, примерно 1:2. Имеется ассоциация ОА с этнической принадлежностью, у афроамериканцев (32%) и светлокожих американцев (35%) встречаемость выше, чем у латиноамериканцев (23%). Высокая общая заболеваемость ОА выявлена в популяции лиц, имеющих очень низкую физическую активность — 45%, много меньше эти показатели в группах лиц с умеренной — 32% и более высокой физической активностью — 29% [1].

Патогенез остеоартрита.

Роль генетических факторов в развитии заболевания

Морфогенез и функционирование описанных выше структур хряща генетически детерминированы. Поэтому молекулярно-генетические основы ОА так важны

для понимания механизмов патогенеза данного заболевания. Важно понять, какие аспекты патогенеза ОА могут быть обусловлены генетическими механизмами, и в какой степени. Например, уровень гиалуроновой кислоты достоверно коррелирует с прогрессированием ОА, но на сегодняшний день нет данных о генетической обусловленности данного процесса. Помимо уровня гиалуроновой кислоты, тяжесть и прогрессирование ОА отражают такие факторы, как объем синовиальной жидкости, нарушение соосности сустава, низкий уровень витамина D, прочность кости и другие. Понять их генетические основы — важная и актуальная задача.

Первым из доступных методов исследования генетики ОА было изучение близнецов, а так же членов семей в ряду поколений на предмет наличия ОА и его фенотипических признаков. Впервые результаты подобных исследований появились в литературе в 1941 году, когда Stecher на основе изучения близнецов показал, что частота возникновения узловой формы ОА в три раза выше у близнецов первой линии, нежели у контроля [42]. Дальнейшие исследования показали, что частота возникновения ОА у монозиготных близнецов выше, чем у дизиготных, наследственный компонент может варьировать от 50 до 65% [50]. В данных исследованиях особое внимание уделялось формированию краевых остеофитов и образованию подкожных узелков. Их локализация и количество четко прослеживалось в ряду поколений пациентов, страдающих ОА [21]. Отношение частоты возникновения заболевания среди родственников и, в целом, в популяции носит название семейной агрегации. Исследование данного показателя не является в полной мере исследованием генетической предрасположенности, в основном вычисляется близнецовый риск (БР). По проведённым в Великобритании исследованиям, БР для ОА класса III по Келлгрэн-Лоуренс составлял 4,99; для ОА с анкилозом 5,07 и для пациентов, перенесших тотальную пластику суставов 8,53 [48]. Однако, учитывая большую распространённость ОА в популяции и значительный клинический полиморфизм заболевания, выяснение роли наследственности в патогенезе ОА данными методами недостаточно.

С развитием технологий, стало возможным молекулярно-генетическое изучение кандидатных генов, вовлечённых в развитие ОА. Гены, которые предположительно влияют на морфологию и функциональные особенности соединительной ткани и хряща, можно разделить на две группы: структурные гены, кодирующие в основном белки матрикса соединительной ткани — *COL2A2* и *COL9A1*, кодирующие одноимённые структурные белки, *COMP*, кодирующий олигомерный матриксный протеин хряща, *MATN3*, кодирующий матриллин, *ACAN*, кодирующий агрекан, и гены, регулирующие экспрессию генов соединительной ткани — *GDF5*, отвечающий за инициальную стадию остео — и хондрогенеза, *SMAD3*, регулирующий деятельность TGF-β, *DVWA*, кодирующий белок межклеточного матрикса,

взаимодействующий с тубулином и выполняющий связывающие функции, *DIO2*, регулирующий тиреоидный метаболизм и другие. На ранних этапах для исследований применялись два основных метода — поиск непосредственных нарушений в структуре генов (мутации, полиморфизмы) и изучение экспрессии РНК, синтезируемых с этих генов непосредственно в тканях. Поскольку данных о патогенезе ОА было крайне мало, изучение начали со структурных генов хряща.

Исследования состояния коллагена человека при различных хондродисплазиях начались еще в 1989 г., когда предположили, что дефект коллагена II типа может вызывать поражение опорно-двигательного аппарата. Образцы хряща у пациентов со спондилоэпифизарной дисплазией исследовали методом электрофореза и хроматографии и выявили замедление продвижения фрагментов в геле, что указывает на его морфологическую атипичность [33]. С тех пор было проведено большое количество исследований данного гена, поскольку именно он кодирует основной белок хрящевой ткани. Наследственные нарушения в структуре данного гена могут проявляться весьма широко. В работе A. Leen описывается мутация, замена аргинина на цистеин в позиции 519 гена *COL2A1*, которая привела к развитию раннего ОА и умеренной хондродисплазии у членов большой семьи с семейными случаями заболевания [6]. Однако мутации в гене *COL2A1* могут приводить к другим фенотипическим проявлениям, таким как карликовость, нарушение слуха и зрения. Сочетание этих признаков носит название синдрома Стиклера [19]. Исследования на модельных животных показали, что делеции в гене *Col2a1* у мышей вызывает различные фенотипические варианты хондродисплазии у молодых особей и картину ОА у более взрослых [18].

Вторым наиболее изученным геном является ген олигомерного матриксного белка хряща (*COMP*). Данный белок выполняет функцию связывания полимерных коллагеновых волокон в межклеточном матриксе соединительной ткани. *COMP* вовлечен в процесс развития хряща, костных метафизов, нарушение его функции ведет к развитию ОА [29]. Уровень *COMP* в сыворотке крови коррелирует с наличием ОА, а также с возрастом, тяжестью заболевания, полом и количеством вовлечённых суставов [24]. Мутация в карбоксил-терминальном домене гена *COMP* вызывает псевдохондроплазию (*PSACH*) и множественную эпифизарную дисплазию (*MED*) [9]. Изменения в структуре *COMP* влияют также на состояние связочного аппарата человека. Мутации в гене *COMP* могут обуславливать развитие гипермобильности суставов. Данное состояние является одним из факторов риска развития раннего ОА [11]. Мутации в гене *COMP*, помимо различных хондродисплазий, вызывают у мышей миопатию и патологию связочного аппарата [38]. Наиболее тяжёлые фенотипы псевдохондроплазии обусловлены не только мутацией в гене *COMP*, но и дефектом в гене *COL9A3*, приводя к бо-

лее неблагоприятному клиническому течению заболевания, также прослеживается ассоциация с полом. Среди исследованных пациентов с PSACH у 81% были выявлены мутации в генах *COL9A3* и *COMP*, из них 61% совместно, 30% только в гене *COMP* [25].

Коллаген VI типа находится вблизи хондроцитов в перичеллюлярном матриксе, и, вероятно, участвует в регуляции его метаболизма. Мыши с миссенс-мутацией в гене *Col6a1* хуже переносят нагрузку, у них развивался ранний ОА, а так же отмечалось замедление вторичного окостенения и снижение минеральной плотности кости [7]. До настоящего времени роль воспаления в патогенезе ОА была неясна. Однако группа ученых исследовала структурные изменения в генах компонентов комплекса C5, C6, CD59a, а также мембраноатакующего комплекса. Результаты показали, что роль воспаления в патогенезе ОА может быть весьма значительна. Наследственные изменения в генах компонента способствовали возникновению ОА приблизительно с той же частотой, что и модели с фармакологически модифицированными компонентами компонента [49]. Мутация, нокаутирующая ген *MMP13*, может замедлить эрозию хряща, но не влияет на образование остеофитов и пролиферацию хондроцитов у мышей, что может свидетельствует о деструктивной роли ферментов и воспаления в патогенезе ОА [30]. Первичная причина деградации хряща — повышение синтеза или активности катаболических ферментов, которые разрушают агрекан и коллаген II типа. Животные модели ОА показали значимость данных молекул в патогенезе ОА, однако у человека стойкой ассоциацией ОА с геном *ADAMTS-5* выявлено не было [48].

Следующим вариантом изучения молекулярно-генетических основ ОА стала оценка экспрессии кандидатных генов. В целом исследования подтверждают данные, полученные при изучении их структурных изменений. Чтобы изучить механизмы развития ОА, проведен ряд исследований на модельных животных. У крыс хирургическим путем вызывали ОА и оценивали экспрессию генов. Выяснили, что задействованными оказались как уже известные гены *MMP13*, *ADAMTS5*, так и менее известные: *RELN*, *PHEX* и *LTBP2*, которые ранее были выявлены в культуре хондроцитов, однако их роль до конца не изучена [8]. Подобные исследования проводились также на собаках. Ранним показателем повреждения хряща у собак с хирургически инициированным ОА является увеличение экспрессии генов *Col1a1*, *Col2a1* и *YKL40*. Через 48 недель увеличивается экспрессия генов *MPP13*, *ACAN* и теназина [31]. При исследовании популяции человека ряд исследований подтверждает роль основных генов в патогенезе ОА. Уровень экспрессии генов *ACAN*, и в меньшей степени *COL2A1* и глицердин-фосфат-дегидрогеназы отрицательно коррелируют с уровнем гистологического поражения хряща при ОА [23]. Снижение экспрессии гена *COMP* уменьшает разрушение хондроцитов и окислительный стресс [39].

Помимо поиска мутаций в генах и изучения экспрессии, применялся метод анализа ассоциации полиморфных вариантов различных генов с клиническими проявлениями ОА. При исследовании 32 однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОПВ) в гене *IL1R1*, была выявлена положительная ассоциация с развитием узловой формы ОА кистей, наиболее сильная с полиморфизмом rs2287047 [35]. Два полиморфных варианта, rs7775228 и rs10947262, расположенные в гене *HLA-class II/III*, связаны с риском развития ОА коленного сустава, причём, эти связи достигли уровня полногеномной статистической значимости [34]. Полиморфные варианты генов *HLA-A1B8* и антирипсина 1 были изучены у пациентов с генерализованной формой узлового ОА. Для ряда генотипов была характерна повышенная частота развития ОА (29%), также более часто встречалась эрозивная форма ОА (9%) [37]. Выявлена ассоциация гена *MCF2L*, который осуществляет регуляцию деятельности NGF (фактор роста нервов), с развитием ОА крупных суставов. Наибольшая значимость обнаружена для полиморфного варианта rs11842874 исследуемого гена [14]. В китайской популяции были исследованы аллельные варианты гена *MATN3*, которые значительно различались между пациентами, страдающими ОА и группой контроля [16]. Полиморфные варианты в генах факторов некроза опухоли α и β играют роль в индивидуальной чувствительности к развитию ОА у пациентов в корейской популяции [17]. Ген, отвечающий за синтез медиаторов боли (*TRPV1*) ассоциирован с симптоматическим коленным ОА у европейцев [45]. Полиморфный вариант гена *GDF5* ассоциирован с коленным ОА в популяции тайцев [44]. Новый локус на хромосоме 7q22 около гена *GPR22* ассоциирован с развитием и прогрессированием ОА [27]. Обнаружен ОПВ, локализованный в области хромосомы 2 в проекции гена *MATN3*, кодирующего белок экстрацеллюлярного матрикса матриллин-3, ассоциирован с ОА кисти. Также в ряде семей была выявлена миссенс-мутация в данном гене, но она встречается примерно у 2% больных ОА в популяции Исландии и имеет показатель риска равный 2.1 [43]. Не обнаружено ассоциаций полиморфных вариантов гена, активирующего пролиферацию пероксисом, с развитием ОА и возрастом возникновения заболевания в канадской популяции французского происхождения [12]. Исследования не выявили статистически значимой связи полиморфного варианта гена бета-рецепторов эстрогена и развитием ОА различной локализации [28]. Полиморфные варианты rs10947262 и rs7775228, локализованные в гене *HLAII*, не ассоциированы с риском развития ОА у пациентов европейского происхождения, в отличие от японской популяции [46]. Исследователи из Великобритании обнаружили связь между радиологической степенью ОА и гаплотипом гена *IL1RN*, что позже было подтверждено более крупным европейским исследованием [26]. Результаты Роттердамского исследования показали, что ген рецептора эстрогена альфа ассоциирован с

коленным ОА у пожилых мужчин и женщин. Исследование консорциума Dutch GARP (Genetics, Arthrosis and Progression), указывает на семейный риск тазового и кистевого ОА, и отсутствие такового при коленном ОА. При полногеномном анализе хромосомных связей выявлены ассоциации ОА дистального межфалангового сустава с хромосомой 2. Полиморфный вариант гена *VDR* был связан с симметричным ОА кистей. Результаты Фрамингемского исследования (1997) показывают ассоциацию гена рецептора эстрогенов и рентгенологических характеристик ОА у пожилых мужчин и женщин [22].

Наиболее современным, достоверным методом является полногеномное исследование ассоциаций заболеваний с сотнями тысяч полиморфных вариантов различных генов (GWAS) на больших выборках (> 100 тысяч образцов). Для выявления генетических факторов развития ОА был создан ArcOGEN консорциум в Великобритании и TREAT-OA консорциум (Европейский союз) [36]. На сегодняшний день получены определённые результаты работы этих консорциумов.

Обнаружена роль костных морфогенетических пептидов в патогенезе ОА. Полиморфный вариант rs143383 в гене *GDF-5* имел наибольшую ассоциацию с развитием ОА кистей. *TGF-1b*, деятельность которого реализуется через ген *ASPN*, проявил ассоциацию с возникновением ОА в популяциях юго-восточной Азии, в то время как ассоциации в европейской популяции были слабее или отсутствовали. Напротив, ген *TGF-b-SMAD3* имел ассоциацию с заболеванием в европейской популяции. Еще раз подтверждена роль генов компонентов экстрацеллюлярного матрикса в развитии ОА. Такие гены, как *COL2A1*, *COL10A1*, *DVWA* вовлечены в патогенез развития ОА. Наибольшую статистическую значимость проявил ген *DVWA*, показатели которого достигли полногеномной значимости у японцев и китайцев. Данных ассоциаций не было выявлено у европейцев.

Из генов воспаления и иммунного ответа установлено роль рецептора антагониста к ИЛ-1, коррелирует со степенью тяжести ОА. Также интерлейкины и фактор некроза опухоли α усиливают синтез простагландинов. Полиморфные варианты генов *PTGS2* и *PLA2G4A* ассоциированы с риском возникновения коленного ОА у женщин Англии и США. Также важным компонентом иммунного ответа являются молекулы главного комплекса гистосовместимости (МСН). Два ОПВ показали значимую ассоциацию с ОА — один в гене *DQB1*, кодирующий молекулы МСН II класса, проявившийся в японской популяции и показавший противоположный результат у европейцев, и другой ОПВ, локализующийся в гене *BTNL2*, кодирующем битироподобный протеин 2, показал статистически достоверную значимость как у азиатов, так и у европейцев. Попытки выявить ассоциацию С-реактивного белка с ОА не удалось. Исследования *ex vivo* на человеке, а также на животных моделях демонстрируют роль апоптоза и повреждения мито-

хондрий в патогенезе ОА. Один из генов, ядерный фосфопротеин 32 (*ANP32A*), который кодирует молекулу, подавляющую рост опухоли, и регулирует тем самым апоптоз, ассоциирован с ОА кистей у женщин европейской популяции [47].

В исследовании консорциума arcOGEN также были выявлены 5 локусов, статистически значимо ассоциированных с ОА, и 3, близкие к подобным значениям. Наиболее сильная ассоциация была у полиморфных вариантов rs6976 гена *GNL3*, кодирующего белок нуклеостемин, уровень которого был повышен у пациентов с ОА. Другие локусы находились на хромосоме 9 близко к гену *ASTN2*, хромосоме 6 между генами *FILIP1* и *SEN6*, хромосоме 12 близко к генам *KLHDC5* и *PTHLH* и в другом регионе хромосомы 12 близко к гену *CHST11*. Один из сигналов находился в области гена *FTO*, отвечающего за контроль массы тела человека, нарушение структуры и функций которого является доказанным фактором риска ОА. Все варианты были приблизительно равны по частоте у пациентов с ОА и демонстрировали слабые эффекты [20].

При проведении полногеномных исследований стало очевидно, что число вовлечённых локусов возрастает медленно относительно увеличения объемов выборок, что может говорить о значительном клиническом и фенотипическом полиморфизме ОА. Представляется целесообразным исследовать «эндофенотипы». Одним из них может быть состояние хряща, или форма сустава. Например, совсем недавно появились данные исследования, в котором выявлена стойкая ассоциация толщины суставного хряща и гена гистоновой метилтрансферазы H3 (*DOTIL*). С другой стороны, одной из главных характеристик ОА является боль. При проведении исследований на мышцах был выявлен ген рецептора *P2X7*, который регулирует болевую чувствительность и ответное поведение. Позже была выявлена ассоциация миссенс-мутации данного гена с болью при ОА и после мастэктомии.

К сожалению, при попытке интерпретировать результаты полногеномных исследований возникает ряд проблем. Основная из них — определение искомого гена в области, обнаруженной полногеномными исследованиями, и определение механизма его работы. Для некоторых локусов подобные данные были получены, например, идентифицированы гены *GDF5*, *DIO2*, участвующие в остеогенезе. Недавно обнаруженный ген *DOTIL*, предположительно, играет роль в хондрогенезе кости путём регулирования Wnt-сигнальных путей. С другой стороны, совсем неясна роль одного из самых значимых сигналов при ОА — локуса Chr7q22. В нём расположены 6 генов, и ни один из них не может быть однозначно назван кандидатным. По первым данным консорциума arcOGEN были выявлены 9 локусов. Роль некоторых из них можно теоретически объяснить, исходя из патогенеза ОА — *CHST11* (хондроитин-сульфотрансфераза — регулирует синтез межклеточного мат-

рикса), *FTO* (вовлечён в регуляцию массы тела), однако роль остальных предстоит выяснить [48].

Второй важный момент при попытке упорядочить результаты исследований — популяционный фактор. Гены и полиморфизмы, оказывающие влияние на развитие ОА в одних популяциях, не работают в других. Полиморфизм гена *CALM1*, увеличивающий риск развития тазобедренного ОА в японской популяции, не подтвердил ассоциацию у европейцев. Гаплотипы гена *COL2A1* имеют ассоциацию со сниженным риском развития ОА, но только у мужчин. Полиморфные варианты гена *COMP* имели различную степень ассоциации у мужчин и женщин ($P < 0,014$ и $P < 0,032$ соответственно). Метаанализ имеющихся данных показал сильную ассоциацию аллеля G324 гена *FRZB* с ОА. Также получены данные, что один из аллелей гена *ASPN* защищает от развития ОА у европейцев [41].

В итоге, ассоциаций на уровне полногеномной значимости достигли только гены *GDF5*, *ASPN* и *EGD2* в азиатской популяции с коленным и тазобедренным ОА. Для европеоидов спектр генов, ассоциированных с коленным и тазобедренным ОА шире — гены *GDF5*, *SMAD3*, *DIO2*, *IL1RA*, *SMAD3*, *TRPV1* имеют статистически значимые ассоциации. По данным полногеномных исследований, у азиатов выявлены ассоциации коленного ОА с генами *DVWA*, *BTNL2*, *HLA-DQB1*. У европейцев гены *COG5/GRP22/DUS4L/HBP1* и *MCF2L* ассоциированы с возникновением ОА коленного и тазобедренного сустава [10].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании патогенеза и выявлении генетических факторов развития ОА, существуют противоречивые результаты, полученные разными группами исследователей, что, возможно, обусловлено различиями генетической структуры исследуемых популяций. При изучении 14 основных генов (*COL2A1*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL11A1*, *COL11A2*, *COMP*, *CPDD*, *CRTL-1*, *CRTM*, *MMP3*) в датской семье из 4-х поколений, насчитывающей 21 чел. с признаками раннего ОА, ни один из генов не достиг достаточной статистической значимости [32]. При исследовании гена *COL2A1* на наличие мутаций в ДНК у пациентов с широким спектром заболеваний опорно-двигательного аппарата, от раннего ОА до летальной хондродисплазии, только у 2% пациентов с ранним ОА были обнаружены мутации в гене. И хотя в рамках одного исследования невозможно определить наличие всех возможных мутаций в гене, по-видимому, лишь малая доля артропатий может быть обусловлена дефектом этого гена [13].

Эпигенетика остеоартрита

Термин «эпигенетика» относится к наследственным изменениям в экспрессии генов, которые возникают без первичного изменения ДНК. В эпигенетическую регуляцию вовлечены три основных механизма: метилиро-

вание ДНК, гистоновая модификация и участие некодирующих РНК. Они влияют на экспрессию генов как путём регулирования транскрипции, так и с помощью посттранскрипционных механизмов. Нарушения эпигенетической регуляции выявлены при ряде заболеваний, развивающихся в зрелом возрасте, что наталкивает на мысль о том, что данные механизмы могут претерпевать изменения с возрастом, или может нарушаться их функционирование.

Метилирование ДНК включает добавление метильных групп к цитозиновым остаткам в CpG-динуклеотиде для формирования 5-метилцитозина и катализируется ферментами ДНК-метилтрансферазами DNMT1, DNMT3A и DNMT3B. CpG нуклеотиды сосредоточены в регионе, называемом CpG-островком, который локализуется в области промоторов примерно 30% генов. Метилирование ДНК связано с уменьшением транскрипции генов. Ряд исследований предполагает, что нарушение метилирования ДНК может быть частью патогенеза ОА. Снижение метилирования в специфических CpG сайтах в промоторных областях генов некоторых металлопротеаз (например *MMP1*, *ADAMTS4*) ассоциированы с повышенной экспрессией данных энзимов в хондроцитах. И наоборот, снижение экспрессии гена *SOD2* обнаружено в хондроцитах пациентов с ОА, коррелируя с гиперметилированием некоторых CpG сайтов данного гена. Помимо этого, метилирование промотора гена *BMP7* в хондроцитах повышается с возрастом, это может вызывать возрастное снижение уровня BMP7 в хряще. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли метилирования в области промоторов в патогенезе ОА.

Гистоновая модификация также может участвовать в патофизиологии ОА. ДНК эукариот упакована в нуклеосомы, где ДНК сконцентрирована вокруг гистоновых октамеров, состоящих из гистонов H2a, H2B, H3 и H4b и данная укладка необходима для регуляции деятельности гена. Посттранскрипционная модификация в гистонах может регулировать транскрипцию с помощью повреждения пространственной структуры хроматина и следовательно доступность промотора гена для механизма транскрипции, тем самым влияя на связывание хроматин-ассоциированных факторов. Гистоновая модификация включает ацетилирование, фосфорилирование, сумоилирование, убиквитинирование и метилирование, перекрестные сочетания случаются между различными механизмами для обеспечения тонкой настройки экспрессии генов.

Метилирование гистонов происходит по остатку лизина или аргинина в области гистоновых хвостов, ассоциированных как с транскрипционно-активным хроматином (H3K4, H3K36 метилирование), так и с транскрипционно пассивным хроматином (H3K9, H3K27 метилирование). Недавно получены данные, что лечение культуры хондроцитов провоспалительным цитокином ИЛ-1 ведет к накоплению гистоновой метилтрансфера-

зы SET-1A к промоторам генов циклооксигеназы 2 (*COX2*) и нитрооксид-ацетазота (*iNOS*). Уровень SET-1A коррелирует с возросшей ди — и триметилированием H3K4 и увеличенной транскрипцией генов *COX-2* и *INOS*, которая ингибировалась, когда активность SET-1A была снижена. Кроме того, уровни SET-1A повышаются в хряще пациентов с ОА, что может быть одним из механизмов который ведет к увеличению экспрессии генов *iNOS* и *COX-2*. Экспрессия этих двух белков стимулирует апоптоз хондроцитов, усиливает синтез матриксных металлопротеаз, угнетает синтез коллагена и способствует ОА. Гистоновая ацетилтрансфераза катализирует ацетилирование гистонов H3 и H4, ослабляя взаимодействие между ДНК и гистонами для формирования открытой хроматиновой структуры, доступной для транскрипции. Гистоновое ацетилирование ликвидируется деацетилирующим ферментом (HDACs), приводя к образованию стабильной, закрытой хроматиновой структуры, которая недоступна для транскрипции. Экспрессия гена HDAC стимулирует катаболическую активность хондроцитов, уровни некоторых ферментов HDACs, в частности, HDAC1, HDAC2, HDAC7, повышены в хондроцитах пациентов с ОА. Чрезмерная экспрессия генов HDAC1 и HDAC2 угнетает транскрипцию генов экстрацеллюлярного матрикса, таких как *ACAN* и *COL2A1*, в то время как HDAC7 стимулирует транскрипцию катаболического фермента MMP13 в клетках хондросаркомы. Ингибирование активности HDAC специфическими ингибиторами, такими как трихостатин А (TSA) и дейодная кислота (BA), способно уменьшить высвобождение протеогликанов и деградацию хряща в хрящевых эксплантах. TSA и BA ингибируют цитокин-опосредованную продукцию белков COX-2 и iNOS и транскрипцию генов *MMP1*, *MMP13*, *ADAMTS5*, *ADAMTS9 in vitro*. Лечение ингибиторами HDAC может быть эффективно при ОА, и внутрисуставное введение с индуцированной формой ОА, уменьшая хрящевую дегенерацию, экспрессию IL-1 и дегенеративных протеаз.

Еще одним аспектом эпигенетики ОА является участие некодирующих РНК в экспрессии генов. На сегодняшний день, все исследования роли некодирующих РНК в биохимии хряща и патогенезе ОА сконцентрированы на микроРНК — маленьких (20—30 нуклеотидов) цитоплазматических РНК, которые вовлечены в посттранскрипционное регулирование генной экспрессии путём связывания с целевыми матричными РНК. МикроРНК взаимодействуют с целевой РНК путём комплементарного сочетания микроРНК и 3'UTR концом мРНК. Если соединение установлено успешно, мРНК-цель деградирует, в то время как неудачное спаривание между ними ведет к молчанию гена в ходе трансляционной супрессии. Насчитывается примерно 1000 микроРНК в геноме человека, ряд из них тканеспецифичен, и нарушенная экспрессия была обнаружена при ряде заболеваний, в том числе при ОА. Некоторые

микроРНК по-разному экспрессируются в клетках интактного хряща и у пациентов с ОА, характеризуясь повышенной экспрессией микроРНК9 (которая ингибирует продукцию MMP13), и снижением микроРНК-146, микроРНК-27в, микроРНК-140. В экспериментах *in vitro* экспрессия микроРНК-146 повышается в хондроцитах под действием ИЛ-1, и может снижать ИЛ-1-индуцированное повышение уровней катаболических протеаз, таких, как MMP13, путём снижения активности целевых генов для микроРНК-146, включая IRAK1 и TRAF6. МикроРНК-27 ингибирует экспрессию MMP13 и IGFBP-5 и синтез данных белков в культуре хондроцитов. Хирургически индуцированные и возрастные модели мышей с потерей микроРНК-140 обнаруживают более серьезные дегенеративные изменения суставов, чем дикие мыши. Для сравнения, мыши с переизбытком микроРНК-140 защищены от хрящевой деградации в антиген-индуцированной модели ОА. У человека экспрессия микроРНК-140 увеличивается в ходе хондрогенеза по мере дифференцировки стволовых клеток в хондроциты, и снижается в хондроцитах пациентов с ОА, возможно в ответ на воздействие ИЛ-1b Экспрессия генов *ADAMTS5*, *IGFBP-5*, *ACAN* регулируется микроРНК-140, и возрастает в хондроцитах, стимулированных ИЛ-1 [40].

Одним из первых примеров влияния посттранскрипционных процессов стало выявление мутации в микроРНК MIR17HG, которая проявилась выраженными скелетными изменениями — микроцефалией, карликовостью, патологией пальцев, что показало роль микроРНК в остеогенезе [48].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день накоплен большой объем информации о патофизиологии ОА и факторах риска развития заболевания. Установлены генетические и эпигенетические маркёры, ассоциированные с различными клиническими формами ОА, выявлены гендерные и этнические различия в распространённости и манифестации заболевания. Несмотря на достигнутый прогресс, в понимании патогенеза ОА остается ряд ключевых вопросов о вовлечённости генетических факторов в развитие заболевания в конкретных популяциях, в генофонде которых присутствуют как европеоидные, так и монголоидные компоненты. Изучение эпигенетических аспектов заболевания находится на ранних этапах развития и требуются большие усилия, чтобы получить диагностически значимые маркёры, прогнозирующие развитие и прогрессирование клинических признаков ОА.

Чрезвычайно актуальным является внедрение в клиническую практику современных и эффективных методов ранней диагностики ОА, основанных на понимании генетических механизмов развития заболевания, для разработки новых подходов к лечению.

Список литературы

1. Артриты и хроническая суставная боль // *Medicus armicus*. — 2003. — №1. — С. 15.
2. Берглезов М.А., Угнивенко В.И., Надгериев В.М. Комплексное лечение больных с тяжёлыми нарушениями функции нижних конечностей в амбулаторных условиях: Пособие для врачей. — М.: ЦИТО, 1999. — 28 с.
3. Митрофанов В.А. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2008. — №2. — С. 23—30.
4. Цветкова Е.С. Остеоартроз // *Ревматические болезни* / Под ред. В.А. Насонова, Н.В. Бунчук. — М.: Медицина, 1997. — С. 335—348.
5. Abramson S.B. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — №11. — P. 227.
6. Alakokko L. Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1990. — Vol. 87. — P. 6565—6568.
7. Alexopoulos L.G. Developmental and osteoarthritic changes in Col6a1 knockout mice: the biomechanics of collagen VI in the cartilage pericellular matrix // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 60, №3. — P. 771—779.
8. Appleton C.T. G. Global Analyses of Gene Expression in Early Experimental Osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56, №6. — P. 1854—1868.
9. Briggs M.D. Diverse Mutations in the Gene for Cartilage Oligomeric Matrix Protein in the Pseudoachondroplasia-Multiple Epiphyseal Dysplasia Disease Spectrum // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 62. — P. 311—319.
10. Chapman K., Valdes A.M. Genetic factors in OA pathogenesis // *Bone*. — 2012. — Vol. 51. — P. 258—2640.
11. Chen H.C. Inverse Association of General Joint Hypermobility With Hand and Knee Osteoarthritis and Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein Levels // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58, №12. — P. 3854—3864.
12. Cheng S. Association of polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor c gene and osteoarthritis of the knee // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P. 1394—1397.
13. Cicuttini F.M. Genetics of osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1996. — Vol. 55. — P. 665—676.
14. Day-Williams A.G. A Variant in MCF2L Is Associated with Osteoarthritis // *Am. J. Hum. Genet.* — 2011. — №9. — P. 446—450.
15. Frey R.J., Olendorf D., Jeryan C., Boyden K. The Gale encyclopedia of medicine: osteoarthritis. — Farmington Hills, MI: Gale Research Group, 1999.
16. Gu J., J., F. et al. MATN3 Gene Polymorphism Is Associated with Osteoarthritis in Chinese Han Population: A Community-Based Case-Control Study [Electronic resource] // *Sci. World J.* — 2012. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3432353/>
17. Han L. TNF- α and TNF- β Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Osteoarthritis in a Korean Population // *Korean J. Pathol.* — 2012. — Vol. 46. — P. 30—37.
18. Helminen H.J. An Inbred Line of Transgenic Mice Expressing an Internally Deleted Gene for Type II Procollagen (COL2A1) // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 582—595.
19. Hoornaert K.P. Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2010. — №18. — P. 872—881.
20. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study // — 2012. — №9844. — P. 815—823.
21. Ishimori M.L. Heritability patterns in hand osteoarthritis: the role of osteophytes // *Arthritis Res. Ther.* — 2010. — №12. — P. R180.
22. Jacqueline E.O. What epidemiology has told us about risk factors and aetiopathogenesis in rheumatic diseases // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — №11. — P. 223.
23. 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.
24. Jordan J.M. Cartilage Oligomeric Matrix Protein as a Marker of Osteoarthritis [Electronic resource] // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — Suppl. 70. URL: <http://www.jrheum.com/subscribers/04/70/45.html>
25. Jung W.W. COMP and Col9A3 mutations and their relationship to the pseudoachondroplasia phenotype // *Int. J. Mol. Med.* — 2010. — Vol. 26. — P. 885—891.
26. Kerkhof H.J., Doherty M., Arden N.K. et al. Large-scale meta-analysis of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms on risk of radiographic hip and knee osteoarthritis and severity of knee osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartil.* — 2011. — Vol. 19, №3. — P. 265—271.
27. Kerkhof H.J.M. A Genome-Wide Association Study identifies a locus on chromosome 7q22 to influence susceptibility for osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62, №2. — P. 499—510.
28. Kerkhof H.J.M., Meulenbelt I., Carr A. et al. Common genetic variation in the Estrogen Receptor Beta (ESR2) gene and osteoarthritis: results of a meta-analysis // *BMC Mol. Biol.* — 2010. — №11. — P. 164.
29. Koelling S. Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther.* — 2006. — №8. — P. R56.
30. Little C.B. Matrix metalloproteinase-13 deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 60, №12. — P. 3723—3733.
31. Lorenz H. Early and stable upregulation of collagen type II, collagen type I and YKL40 expression levels in cartilage during early experimental osteoarthritis occurs independent of joint location and histological grading // *Arthritis Res. Ther.* — 2005. — №7. — P. R156—R165.
32. Meulenbelt I. Genetic linkage analysis of 14 candidate gene loci in a family with autosomal dominant osteoarthritis without dysplasia // *J. Med. Genet.* — 1997. — Vol. 34. — P. 1024—1027.
33. Murray L.W. Type II Collagen Defects in the Chondrodysplasias. Spondyloepiphyseal Dysplasias // *Am. J. Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 45. — P. 5—15.
34. Nakajima M. New Sequence Variants in HLA Class II/III Region Associated with Susceptibility to Knee Osteoarthritis Identified by Genome-Wide Association Study [Electronic resource] // *PLoS One*. — Vol. 5, Issue 3. — e9723.
35. Nakki A. Allelic variants of gene associate with IL1R1 severe hand osteoarthritis // *Med. Genet.* — 2010. — №11. — P. 50.
36. Panoutsopoulou K. Insights into the genetic architecture of osteoarthritis from stage I of the arcOGEN study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70. — P. 864—867.
37. Patrick M. HLA-A, B antigens and a1-antitrypsin phenotypes in nodal generalised osteoarthritis and erosive osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1989. — Vol. 48. — P. 470—475.
38. Pirog K.A. A mouse model offers novel insights into the myopathy and tendinopathy often associated with pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia // *Hum. Mol. Genet.* — 2010. — Vol. 19, №1. — P. 52—64.

39. Posey K.L. RNAi Reduces Expression and Intracellular Retention of Mutant Cartilage Oligomeric Matrix Protein [Electronic resource] // PLoS One. — 2010. — Vol. 5, Issue 4. — e10302.
40. Reynard L.N., Louling J. Genetics and epigenetics of osteoarthritis // Maturitas. — 2012. — Vol. 71. — P. 200—204.
41. Sex and Ethnic Differences in the Association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB With Genetic Susceptibility to Osteoarthritis of the Knee // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56, №1. — P. 137—146.
42. Stecher R.M. Heberden's nodes: the clinical characteristic of osteoarthritis of the fingers // Ann. Rheum. Dis. — 1941. — №7. — P. 1—8.
43. Stefa'nsson S.E. Genome-wide Scan for Hand Osteoarthritis: A Novel Mutation in Matrilin-3 // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — Vol. 72. — P. 1448—1459.
44. Tawonsawatruk T. A genetic association study between growth differentiation factor 5 (GDF 5) polymorphism and knee osteoarthritis in Thai population // J. Orthop. Surg. Res. — 2011. — №6. — P. 47.
45. Valdes A.M. The Ile585Val TRPV1 variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — Vol. 70. — P. 1556—1561.
46. Valdes A.M. Large Scale Replication Study of the Association between HLA Class II/BTNL2 Variants and Osteoarthritis of the Knee in European-Descent Populations [Electronic resource] // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6, Issue 8. — e23371.
47. Valdes A.M., Spector T.D. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis [Electronic resource] // Rheumatology. — 2011. — Vol. 7. URL: <http://211.144.68.84:9998/91keshi/Public/File/7/7-1/pdf/nrrheum.2010.191.pdf>
48. Van Meurs J.B.J., Uitterlinden A.G., Osteoarthritis year 2012 in review: genetics and genomics // Osteoarthritis and Cartilage. — 2012. — P. 1—7.
49. Wang Q. Identification of a central role for complement in osteoarthritis // Nat. Med. — Vol. 17, №12. — P. 1674—1679.
50. Zhai G., Hart D.J., Kato B.S. et al. Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study // Osteoarthr. Cartil. — 2007. — Vol. 15. — P. 222—225.

Modern views on the pathogenesis and genetics of osteoarthritis

Tyurin A.V.¹, Khusainova R.I.², Davletshin R.A.¹, Khusnutdinova E.K.²

¹ — Bashkir State Medical University, Ufa, Lenin street, 3, 450000, Fax: (3472) 72-34-51; e-mail: anton.bgmu@gmail.com

² — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa, October street, 71, 450054, Fax: (3472) 35-61-00

Osteoarthritis (M15-M19) — a disease of varying etiology with specific biological, morphological and clinical characteristics, which are based on damage of all components of the joint — the cartilage, subchondral bone, synovium, ligaments, periarticular muscles capsules. The etiology of this disease has not been established. According to the results of studies in recent years, an increasing role in the pathogenesis of osteoarthritis is given to genetic component. In this review the major achievements and trends in the field of genetics of osteoarthritis, as well as studies of epigenetic factors in the development of the disease are highlighted.

Key words: osteoarthritis, candidate genes, genetic association, epigenetic