

- Birulina Ju.G., Gusakova S.V., Rjanceva N.V. [et al.]. The effect of hypoxia and reoxygenation on the mechanical tension of smooth vessels in the activation of  $\alpha_1$  adrenergic receptors // *The Bulletin of the Science of Siberia*. 2015. No. 1. P. 390–394.
5. Буланова Е.Л., Драпкина О.М. Небиволол как индуктор синтеза оксида азота // *Трудный пациент*. 2014. № 10. С. 30–33. Bulanova E.L., Drapkina O.M. Nebivolol as an inducer of the synthesis of nitric oxide // *Difficult patient*. 2014. No. 10. P. 30–33.)
6. Кудрявцева Е.Н. Низкое артериальное давление у молодых женщин снижает психосоциальную адаптацию и качество жизни // *Здоровье семьи 21 век*. 2014. № 3. С. 77–87. (Kudrjavceva E.N. Low blood pressure in young women reduces psychosocial adaptation and quality of life // *The health of the XXI century family*. 2014. No. 3. P. 77–87.)
7. Кудрявцева Е.Н. Особенности кардиальной и церебральной гемодинамики, социально-психологической адаптации и качества жизни у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2016. 18 с. Kudrjavceva E.N. Features of cardiac and cerebral hemodynamics, socio-psychological adaptation and quality of life in young women with idiopathic arterial hypotension: Author's abstract of diss. Perm, 2016. 18 p.
8. Самсонова О.А. Клиническая и структурно-функциональная характеристика нарушений венозного кровообращения нижних конечностей у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2017. 18 с. Samsonova O.A. Clinical and structural-functional characteristics of violations of venous circulation of the lower extremities in young women with idiopathic arterial hypotension: Author's abstract of diss. Perm, 2017. 18 p.
9. Самсонова О.А., Баев В.М., Агафонова Т.Ю. [и др.]. Хронические заболевания вен нижних конечностей снижают качество жизни и работоспособность молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией // *Практическая медицина*. 2016. № 3. С. 104–107. Samsonova O.A., Baev V.M., Agafonova T.Ju. [et al.]. Chronic diseases of the veins of the lower extremities reduce the quality of life and work capacity of young women with idiopathic arterial hypotension // *Practical medicine*. 2016. No. 3. P. 104–107.
10. Сикорский А.В. Роль вазоактивных факторов эндотелия в развитии артериальной гипотензии у детей // *Медицинский журнал*. 2013. № 3. С. 102–106. Sikorskij A.V. The role of vasoactive endothelial factors in the development of arterial hypotension in children // *Medical Journal*. 2013. No. 3. P. 102–106.
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, No. 28. P. 2159–2219.
12. Calkins H., Zipes D.P., Bonow R.O. Hypotension and syncope. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. 42 p.
13. Ciaroni S. Do we have to be scared of chronic constitutional low blood pressure // *Rev. Med. Suisse*. 2011. Vol. 7, No. 285. P. 544–547.
14. Hegner B.R., Acello B., Caldwell E. Nursing Assistant. A Nursing Process Approach. NY: Thomson Delmar Learning, 2010. 283 p.
15. Montiel V., Leon G.E., Bouzin C. [et al.]. Genetic deletion of aquaporin-1 results in microcardia and low blood pressure in mouse with intact nitric oxide-dependent relaxation, but enhanced prostanoids-dependent relaxation // *Pflugers Arch*. 2014. No. 2. P. 237–251.

Поступила в редакцию 20.07.2017.

#### REACTION OF CARDIAC HEMODYNAMICS TO APNEA IN YOUNG WOMEN WITH IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION

V.M. Baev, T.Ju. Agafonova, O.A. Samsonova, R.Sh. Dusakova  
Perm State Medical University named after E.A. Wagner  
(26 Petropavlovskaya St. Perm 614990 Russian Federation)

**Objective.** The reaction of cardiac hemodynamics to apnea in young women with idiopathic arterial hypotension was studied. **Methods.** Two groups of women aged 18–25 were examined. Test group – 19 women with idiopathic arterial hypotension, and control group – 11 women with normal arterial tension. Apnea with parallel echocardiography was performed by holding the breath on exhalation for 20 seconds.

**Results.** In women with arterial hypotension, apnea was accompanied by a decrease in the final diastolic and systolic dimensions of the left ventricle.

**Conclusions.** The reaction to apnea of cardiac hemodynamics in women with hypotension is caused by aggravation of hypoxia against the background of existing hyperoxidazotemia and may be an important pathogenetic mechanism of cardiovascular maladaptation.

**Keywords:** women, acute hypoxia, arterial tension, left ventricle

Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 38–40.

УДК 616.728.3-002-036.12-072:577.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.40-44

## Молекулярные подтипы остеоартрита

М.А. Кабалык<sup>1</sup>, С.В. Гнеденков<sup>2</sup>, Т.С. Коваленко<sup>1</sup>, А.А. Синенко<sup>1</sup>, Л.М. Молдованова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

<sup>2</sup> Институт химии ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159)

Обследовано 65 больных остеоартритом (ОА) коленных суставов: 8 мужчин и 57 женщин, средний возраст – 66,7 года, длительность заболевания от 1 до 18 лет. На основании молекулярного анализа выделены воспалительный, оксидативный и смешанный молекулярно-биологические подтипы заболевания. Среди пациентов с ОА обнаружена фенотипическая дисперсия с равным преобладанием оксидативного и смешанного вариантов. Воспалительный эндотип встречается лишь в 13,8% случаев. У больных с воспалительным молекулярным эндотипом не наблюдалось «поздних» стадий гонартроза, в то время как III–IV стадии выявлены у 42,8% пациентов со смешанным подтипом. Воспалительный подтип характеризовался высоким уровнем пролиферативной клеточной активности, низким апоптозом и синтетической активностью коллагенового матрикса. При оксидативном подтипе наблюдались активные процессы апоптоза в условиях дисфункции эндотелия сосудов и низкой клеточной пролиферации. Смешанный молекулярный подтип характеризуется высоким уровнем апоптоза и синтетической активности пролилгидролазы в отношении коллагенового матрикса, которые реализовались в условиях высокой ангиопротиперации и дисфункции эндотелия.

**Ключевые слова:** остеоартрит, фенотип, воспаление, оксидативный стресс

Остеоартрит (ОА) – гетерогенное заболевание, поражающее синовиальные суставы и характеризующееся развитием клеточного стресса и деградацией внеклеточного матрикса вследствие активации неадаптивных репаративных ответов на внешние факторы, включая провоспалительные пути врожденного иммунитета. В основе патогенеза остеоартрита лежат молекулярно-транскрипторные расстройства, которые приводят к анатомическим и физиологическим проявлениям заболевания (деградация хряща, ремоделирование субхондральной кости, рост остеофитов, воспаление и потеря нормальной функции сустава) [7].

Под гетерогенностью ОА принято понимать совокупность клинических и структурных фенотипов, которые имеют схожие патофизиологические и морфологические проявления [6]. К клиническим фенотипам относят интенсивность боли, психологический стресс, рентгенологические проявления, индекс массы тела и сопутствующие заболевания. Структурное многообразие ОА реализуется через пол, наличие ожирения, обменные нарушения, особенности повреждения хряща и воспаление [1, 3]. Активно обсуждается вопрос о роли факторов транскрипции в формировании молекулярного и клеточного ответа при остеоартрозе. Исследования, посвященные этому аспекту патогенеза ОА, помогли уточнить место отдельных сигнальных путей, среди которых важное значение имеют каскады Nfkb, mTOR, Wnt и MAPK [13]. Сведения об особенностях клеточных реакций позволили сформулировать воспалительную и оксидативную концепции патогенеза, реализующиеся в рамках метаболических, возрастных и других вариантах развития и прогрессирования заболевания [2]. С другой стороны, отсутствует ясное понимание иерархии и важности указанных факторов в формировании патофизиологических каскадов при ОА. Несмотря на обширные знания о многообразии структурных и молекулярных проявлений этой нозологии и сегодня продолжается дискуссия о потенциальной пользе дискриминации групп больных по клиническими признакам.

На практике существует потребность в определении биологических молекулярных маркеров для ранней диагностики, прогнозирования и персонализированных клинических стратегий. Исследования последних лет позволили идентифицировать более ста молекул-кандидатов, маркирующих ОА [10], которые условно можно разделить на маркеры воспаления, деградации, роста и дифференцировки. Однако до настоящего времени ни одна из искомым молекул не продемонстрировала должной диагностической значимости. Большинство авторов сходится во мнении, что вариабельность биомаркеров связана с фенотипической дисперсией заболевания, а это требует определения жестких условий дискриминации групп пациентов [10].

Таким образом, на сегодняшний день накоплены знания о молекулярных, клеточных и тканевых реакциях, реализующиеся в различных клинических и структурных вариантах ОА. Но все же остаются неудовлетворенными практические потребности,

касающиеся выделения групп пациентов с учетом гетерогенности страдания. Есть основания предполагать, что в свете известных патогенетических концепций решение данной задачи может основываться на молекулярном эндотипировании.

Цель исследования: оценить клинико-патогенетические взаимоотношения воспалительного, оксидативного и смешанного молекулярных подтипов/эндотипов ОА.

---

#### Материал и методы

---

В исследование включено 65 пациентов с ОА коленных суставов. Диагноз установлен в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2010). Средний возраст пациентов составил 66,7 года, длительность заболевания от года до 18 лет. Критерии исключения: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в течение 24 месяцев до обследования, онкологические заболевания, гемохроматоз, микрористаллические артриты, системные заболевания соединительной ткани, переломы мышечков бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей, сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, перенесенный в течение 24 месяцев инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, отсутствие согласия на участие в исследовании. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Исследование выполнено на базе Владивостокской поликлиники № 3. Прием пациентов осуществлялся в кабинете врача-ревматолога. С целью верификации диагноза выполнена рентгенография коленных суставов в двух проекциях на цифровом аппарате «Электрон». Рентгенологическую стадию гонартроза оценивали согласно классификации Kellgren: I стадия – 16 наблюдений (24,6%), II стадия – 36 наблюдений (55,4%), III–IV стадии – 13 наблюдений (20%). Оценку суставного статуса делали с использованием визуальной аналоговой шкалы боли и опросника WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Серологическое тестирование образцов крови проведено в центральной научно-исследовательской лаборатории ТГМУ с помощью иммуноферментного анализа на основе коммерческих наборов ELISA kits производства Cloud-Clone Corp., США.

Для выявления молекулярных подтипов ОА применен метод «дерева классификации». В качестве предикторных переменных использовали сывороточные концентрации интерлейкина-1 $\beta$  и индуцированного оксидативным стрессом ингибитора роста-1 (OSGIN 1 – oxidative stress induced growth inhibitor 1). В качестве классификационного отклика определены повышенные значения уровня молекул выше 99-го перцентиля референсного интервала. Таким образом получены три молекулярных эндотипа остеоартрита: воспалительный, оксидативный и смешанный. Воспалительный подтип распознавался на основании превышения установленного порога уровня интерлейкин-1 $\beta$ , оксидативный молекулярный подтип

Таблица 1

## Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель*	Молекулярный эндотип ОА						
	Воспалительный		Оксидативный		Смешанный		
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
Возраст, годы	63	59-69	58	53-62	60	55-66	
Возраст дебюта ОА, годы	59	54-65	55	50-61	56	53-65	
ИМТ, кг/кв. м	30,9	30,4-38,2	32,0	30,1-36,4	31,4	28,6-35,1	
Боль по ВАШ, см	5 <sup>1,2</sup>	3-5	6,5	6-8	7	6-8	
WOMAC, баллы	боль	14 <sup>1,2</sup>	14-19	22	20-26	21	20-25
	скованность	4	2-13	8	2-10	8	5-13
	функциональный дефицит	51 <sup>1,2</sup>	42-61	78 <sup>2</sup>	65-80	96	90-106
	всего:	70 <sup>2</sup>	58-93	108 <sup>2</sup>	87-115	125	115-144

\* ИМТ – индекс массы тела, ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Здесь и в табл. 2:

<sup>1</sup> Различия с оксидативным подтипом статистически значимы.

<sup>2</sup> Различия со смешанным фенотипом статистически значимы.

диагностировался при высоких концентрациях OSGIN 1, смешанный (нулевой) подтип – при нормальных или равновысоких показателях интерлейкина-1 $\beta$  и OSGIN 1.

Статистический анализ результатов проведен в программной среде Statistica. Распределение анализируемых показателей описано посредством среднего значения и его стандартного отклонения ( $M \pm s$ ), ранговых показателей – с помощью медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей (Q<sub>25</sub> и Q<sub>75</sub>). Достоверность различий распределения непрерывных переменных определялась методом непараметрического критерия Манна–Уитни. Связь между непрерывными переменными выявлялась посредством коэффициентов ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было более или равно 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования

Воспалительный молекулярный подтип ОА определен в 9 случаях (13,8%), оксидативный – в 28 (43,1%) и смешанный – также в 28 (43,1%). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Среди больных с воспалительным молекулярным эндотипом (1 мужчина и 8 женщин) треть имела I рентгенологическую стадию ОА, II стадия диагностирована в 66,7% случаев. В данной подгруппе не было пациентов с поздними (III и IV) стадиями ОА. В группе лиц с оксидативным эндотипом (4 мужчины и 24 женщины) I стадия диагностирована в 17,9%, II стадия – 64,2%, III и IV стадии – в 17,9% случаев. В группе смешанного подтипа (3 мужчины и 25 женщин) с одинаковой частотой наблюдали случаи ОА I стадии (28,6%) и III–IV стадий (28,6%), остеоартрит II стадии был у 42,8% больных.

Пациенты с различными молекулярно-биологическими подтипами ОА не имели статистически значимых различий по возрасту клинического дебюта и индексу массы тела. Уровень боли, измеренный по визуально-аналоговой шкале, был наименьшим у больных с воспалительным подтипом заболевания. Оценка суставного статуса по анкете WOMAC также показала наименьший уровень боли у лиц с этим подтипом ОА. По уровню скованности группы не различались. Функциональный дефицит был статистически значимо выше у больных со смешанным подтипом ОА. Суммарный балл по WOMAC также был достоверно выше в этом подтипе заболевания (табл. 1).

Уровень хрящ-ассоциированного белка в сыворотке крови оказался значимо ниже у лиц с воспалительным и оксидативным молекулярными подтипами ОА,

уровень Fas-лиганда был достоверно ниже в группе с воспалительным молекулярным подтипом, а уровень эндотелина-1 – в группе с оксидативным подтипом по сравнению с воспалительным. Концентрация фактора роста/дифференцировки-5 была достоверно выше при воспалительном подтипе ОА (табл. 2).

В группе больных воспалительным подтипом ОА уровень боли прямо коррелировал с концентрациями фактора роста/дифференцировки-5 и хрящ-ассоциированного белка –  $r = 0,8$  и  $r = 0,7$ , соответственно. У больных оксидативным молекулярным подтипом ОА уровень боли и функционального дефицита обратно зависели от концентрации фактора роста/дифференцировки-5 ( $r = -0,7$  и  $r = -0,8$ , соответственно) и Fas-лиганда ( $r = -0,5$  и  $r = -0,4$ , соответственно). У пациентов с оксидативным субтипом ОА, наоборот, боль напрямую коррелировала с уровнями фактора роста/дифференцировки-5 и Fas-лиганда ( $r = 0,5$  и  $r = 0,4$ , соответственно). Рентгенологическая стадия ОА в этой группе имела отрицательную связь с концентрацией Fas-лиганда ( $r = -0,4$ ).

## Обсуждение полученных данных

Среди пациентов с ОА выявлена эндотипическая дисперсия с равным преобладанием оксидативного и смешанного вариантов. Воспалительный подтип встречался лишь в 13,8% случаев, что подтверждает мнение об избирательной роли интерлейкина-1 в инициации и поддержании воспаления при ОА. Так, в работе S.C. Dalen et al. [5] показано, что деструкция суставного хряща коллагеназой, приводившая в конечном итоге к воспалению и деградации межклеточного матрикса, не сопровождалась повышенной экспрессией интерлейкина-1, что позволило авторам сделать вывод о наличии альтернативных путей воспаления и деградации хряща при этом заболевании.

Исходя из однородности изучаемых молекулярных подгрупп с позиции возраста дебюта и продолжительности анамнеза ОА, обращает на себя внимание различная степень рентгенологической тяжести ОА. Так, у больных с воспалительным молекулярным подтипом

Таблица 2

Показатели клеточной дифференцировки, апоптоза и ангиогенеза при ОА

Показатель*	Молекулярный эндотип ОА					
	Воспалительный		Оксидативный		Смешанный	
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>
CRTAP, пг/мл	9,4 <sup>2</sup>	5,8-14,9	10,5 <sup>2</sup>	9,1-12,5	16,8	15,5-23,1
Fas, пг/мл	16,1 <sup>1,2</sup>	14,1-23,8	26,8	17,2-29,9	25,1	19,7-33,0
ЕТ-1, пг/мл	34,9 <sup>1</sup>	28,9-38,9	26,3 <sup>2</sup>	16,0-28,0	37,6	28,4-50,5
VEGF A, пг/мл	9,6	8,6-22,2	9,5	8,8-15,5	10,4	9,8-13,9
GDF 5, пг/мл	1250 <sup>1,2</sup>	1002-1550	979	779-1092	952	625-1051

\* CRTAP – cartilage associated protein (хрящ-ассоциированный белок), ЕТ-1 – endothelin 1 (эндотелин-1), VEGF A – vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов А), GDF 5 – growth/differentiation factor 5 (фактор роста/дифференцировки-5).

не регистрировалось «поздних» стадий гонартроза, в то время как III и IV стадии выявлены у 42,8% пациентов со смешанным фенотипом. Это подтверждает мнение R.F. Loeser [8] о важной роли чрезмерной окислительно-воспалительной реакции в патогенезе ОА. Окислительный стресс при этом заболевании способствует активации катаболических митоген-активированных путей и ингибированию основных ростовых факторов, поддерживающих нормальный фенотип хондроцитов [9]. Есть предположение, что реализация воспаления в условиях свободнорадикального окисления способствует более тяжелому течению ОА [4]. Таким образом, различные молекулярные варианты патогенеза способны выступать в качестве вектора структурной прогрессии заболевания.

Изучена клиническая гетерогенность молекулярных эндотипов ОА. Наиболее высокие уровни боли и функционального дефицита идентифицированы у больных со смешанным и оксидативным фенотипами. В то время как у больных с воспалительным молекулярным подтипом отмечаются низкие уровни альгофункциональных показателей. Это, с одной стороны, не согласуется с данными, которые показали существенную роль воспаления при ОА [14]. С другой стороны, авторы исследований не учитывали молекулярную гетерогенность в плане сочетания нескольких патогенетических факторов. Больные, демонстрировавшие повышенные уровни воспалительных и оксидативных маркеров действительно имели максимальные показатели боли в отличие от больных, имевших только провоспалительные реакции. Данное обстоятельство подчеркивает важность строгой дискриминации пациентов с учетом не только структурных и клинических проявлений ОА, но и с позиции молекулярного ответа.

В данном исследовании изучены параметры клеточного ответа, реализующиеся в рамках патогенеза в зависимости от молекулярного подтипа болезни. Для этого определены концентрации маркеров клеточной дифференцировки (фактор роста/дифференцировки-5), апоптоза (Fas), эндотелиальной функции и ангиопротекции (эндотелин-1 и фактор роста эндотелия сосудов А), синтетической активности коллагенового матрикса пролилгидролазы (хрящ-ассоциированный белок). Воспалительный подтип ОА характеризуется высоким уровнем клеточной

пролиферации, низкими значениями апоптоза и синтетической активностью коллагенового матрикса. Очевидно, что при данном подтипе наблюдается активация процессов пролиферации с дефицитом синтеза нормальных факторов межклеточного матрикса. Эти данные противоречат общепринятой концепции о том, что воспаление способствует индукции внешнего пути апоптоза через Fas-лиганд [12]. Мы предполагаем, что в данной группе пациентов интерлейкин-1 $\beta$  способствует активации

факторов дифференцировки, которые выступают в качестве антагонистов Fas-индуцированного апоптоза. Однако реализация пролиферативной активности хондроцитов и остеоцитов в условиях воспалительного стресса проходит неполноценно, что в конечном итоге приводит к формированию грубоволокнистого межклеточного матрикса и ремоделированию суставных тканей [1]. Как было показано в данном исследовании, при воспалительном эндотипе интенсивная пролиферация ассоциирована с выраженностью болевого синдрома, то есть является не только фактором патогенеза, но и клинической детерминантой.

При оксидативном подтипе ОА наблюдаются активные процессы апоптоза в условиях дисфункции эндотелия сосудов и низкой клеточной пролиферации. У больных с оксидативным подтипом, в отличие от воспалительного, низкий уровень фактора роста/дифференцировки-5 ассоциирован с выраженной болью и функциональными суставными расстройствами. Это согласуется с общей концепцией оксидативного стресса, в рамках которого реализуются внутренний и внешний пути апоптоза, наблюдается ингибирование факторов роста и дифференцировки клеток-мишеней [15].

Смешанный молекулярный эндотип характеризуется высоким уровнем апоптоза и синтетической активности пролилгидролазы в отношении коллагенового матрикса, которые реализуются в условиях высокой ангиопротекции и дисфункции эндотелия. При данном подтипе показатель апоптоза прямо ассоциирован с альгофункциональными параметрами ОА. Парадоксально, но при высоком уровне запрограммированной клеточной смерти только в этой группе наблюдались более низкие уровни структурных изменений. Это может говорить о том, что несколько патогенетических факторов могут вступать как в синергические, так и в антагонистические взаимоотношения. Направленность таких взаимоотношений зависит от уровня рассмотрения – структурного или клинического. Как было многократно продемонстрировано на различных моделях, оксидативный стресс и воспаление способствуют, с одной стороны, повреждению имеющейся эндотелиальной системы, с другой – индуцируют ангиогенез [11], что при ОА имеет важное патогенетическое и патоморфологическое значение [2].

## Заключение

ОА – гетерогенное заболевание, разнообразие проявлений которого зависит от клинических, структурных и молекулярно-транскриптомных механизмов и способов ответа на стресс. Дискриминация пациентов с ОА по молекулярным признакам может рассматриваться в качестве перспективного метода с клинической и патогенетической точек зрения.

В ходе данного исследования изучены три типа системных молекулярных ответов на стресс: воспалительный, оксидативный и смешанный. Воспалительный молекулярный эндотип характеризовался относительно редкой встречаемостью и низкими уровнями структурных и клинических проявлений заболевания. В основе данного субтипа лежит патогенетическая модель, реализующаяся через факторы роста и дифференцировки. При оксидативном эндотипе наблюдается «классический» сценарий свободнорадикального окисления, проявляющийся в клиническом и структурном своеобразии ОА. Смешанному фенотипу свойственны тяжелые рентгенологические и альгофункциональные проявления. Тяжелое течение заболевания обусловлено реализацией патогенетической модели синергизма воспаления и оксидативного стресса. Таким образом, полученные нами данные о клинико-патогенетических особенностях различных молекулярных эндотипов ОА могут быть положены в основу персонализированного подхода при выборе методов лечения и требуют дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

*Исследование выполнено при поддержке*

*Российского научного фонда (проект № 14-33-00009).*

## Литература / References

1. Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // Научно-практическая ревматология. 2009. Прил. 2. С. 31–37.  
Alekseeva L.I., Tsvetkova E.S. Osteoarthritis: from the past to the future // Scientific and practical rheumatology. 2009. Suppl. 2. P. 31–37.
2. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания // Научно-практическая ревматология. 2011. № 1. С. 50–57.  
Zaitseva E.M., Alekseeva L.I. Causes of pain in osteoarthritis and factors of disease progression // Scientific and Practical Rheumatology. 2011. No. 1. P. 50–57.
3. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Аvascularный некроз головки бедренной кости // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 27–35.  
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Avascular necrosis of the femoral head // Pacific Medical Journal. 2017. No. 1. P. 27–35.
4. Ahmad R., Sylvester J., Ahmad M., Zafarullah M. Involvement of H-Ras and reactive oxygen species in proinflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase-13 expression in human articular chondrocytes // Arch. Biochem. Biophys. 2011. Vol. 507, No. 2. P. 350–355.
5. Dalen S.C., Blom A.B., Sløetjes A.W. [et al.]. Interleukin-1 is not involved in synovial inflammation and cartilage destruction in collagenase-induced osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25, No. 3. P. 385–396.
6. Deveza L.A., Melo L., Yamato T.P. [et al.]. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25, No. 9. P. 452–456.
7. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. [et al.]. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use // Osteoarthritis Cartilage. 2015. Vol. 23, No. 8. P. 1233–1241.

8. Loeser R.F. The role of aging in the development of osteoarthritis // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 2017. No. 128. P. 44–54.
9. Loeser R.F., Gandhi U., Long D.L. [et al.]. Aging and oxidative stress reduce the response of human articular chondrocytes to insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1 // Arthritis Rheumatol. 2014. Vol. 66, No. 8. P. 2201–2209.
10. Mobasheri A., Bay-Jensen A.C., van Spil W.E. [et al.]. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers) // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25, No. 2. P. 199–208.
11. Münzel T., Camici G.G., Maack C. [et al.]. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: Part 2 of a 3-part series // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70, No. 2. P. 212–229.
12. Pan T., Chen R., Wu D. [et al.]. Alpha-Mangostin suppresses interleukin-1 $\beta$ -induced apoptosis in rat chondrocytes by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway and delays the progression of osteoarthritis in a rat model // Int. Immunopharmacol. 2017. No. 52. P. 156–162.
13. Steinberg J., Ritchie G.R.S., Roumeliotis T.I. [et al.]. Integrative epigenomics, transcriptomics and proteomics of patient chondrocytes reveal genes and pathways involved in osteoarthritis // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, No. 1. P. 8935.
14. Vilá S. Inflammation in osteoarthritis // P. R. Health Sci. J. 2017. Vol. 36, No. 3. P. 123–129.
15. Yin W., Park J.I., Loeser R.F. Oxidative stress inhibits insulin-like growth factor-I induction of chondrocyte proteoglycan synthesis through differential regulation of phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt and MEK-ERK MAPK signaling pathways // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284, No. 46. P. 31972–31981.

*Поступила в редакцию 19.10.2017.*

## MOLECULAR SUBTYPES OF OSTEOARTHRITIS

M.A. Kabalyk<sup>1</sup>, S.V. Gnedenkov<sup>2</sup>, T.S. Kovalenko<sup>1</sup>, A.A. Sinenko<sup>1</sup>, L.M. Moldovanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), <sup>2</sup> Institute of Chemistry of the FEB RAS (159 100-letiya Vladivostoka Ave. Vladivostok 690022 Russian Federation)

**Objective.** The study objective is to evaluate the clinical and pathogenetic relationships of the inflammatory, oxidative and mixed molecular subtypes / endotypes of osteoarthritis.

**Methods.** 65 patients with osteoarthritis of knee joints were examined: 8 men and 57 women, average age – 66.7 years, duration of the disease from 1 to 18 years. For the purpose of molecular phenotyping, the concentrations of interleukin-1 $\beta$  and oxidative-induced growth inhibitor-1 were determined in the blood serum and phenotypes of the osteoarthritis: inflammatory, oxidative and mixed were isolated.

**Results.** Inflammatory endotypes occurred in 9, oxidative – in 28 and mixed – in 28 cases. The pain level, measured from the visual analogue scale, was the lowest in individuals with an inflammatory molecular subtype of the osteoarthritis. The overall score for the WOMAC questionnaire was significantly higher in patients with a mixed endotypes of the disease. The concentration of cartilage-associated protein was significantly lower in patients with inflammatory and oxidative molecular subtypes of osteoarthritis. The level of the Fas-ligand was significantly lower in the inflammatory subtype, and the level of endothelin-1 was lower in the oxidative subtype of the disease. The growth factor/differentiation-5 concentration was significantly higher in the group with the inflammatory osteoarthritis phenotype.

**Conclusions.** The osteoarthritis is a heterogeneous disease; the variety of its manifestations depends on the molecular-transcriptome mechanisms and ways of responding to stress. Endotyping patients with osteoarthritis on molecular basis is justified from the clinical and pathogenetic point of view. Thus, the data obtained by us on the clinical and pathogenetic features of various molecular phenotypes of the osteoarthritis can form the basis of a personalized approach in this disease.

**Keywords:** osteoarthritis, phenotype, inflammation, oxidative stress