

Роль метаболического синдрома в патогенезе гонартроза. Новый взгляд на проблему.

Порядин Г.В.¹, Захватов А.Н.², Тарасова Т.В.², Тимошкин В.О.²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

² Национальный исследовательский Мордовский государственный университет (МГУ) им. Н.П. Огарёва Россия, 430005, г. Саранск, ул. Ульянова, 26А

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день получены многочисленные данные, неоспоримо доказывающие взаимосвязь остеоартроза (ОА) с метаболическим синдромом.

При гиперлипидемических состояниях свободные жирные кислоты аномально накапливаются в тканях суставов. Это оказывает липотоксическое действие, что приводит к дисфункции клеток и их гибели. Пальмитаты и стеараты вызывают выраженное проапоптотическое действие на хондроциты суставного хряща.

Факторы системной воспалительной реакции, продуцируемые жировой тканью, выступают в качестве значимого звена в патогенезе метаболического ОА коленного сустава. Метаболические нарушения, инсулинорезистентность, дислипидемия способствуют увеличению продукции медиаторов воспаления, гликированных соединений, образованию кислородных радикалов, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию.

Локальным звеном в патогенезе метаболического гонартроза является взаимосвязь внутрисуставных структур (суставного хряща, синовиальной оболочки, субхондральной кости и синовиальной жидкости) с внутрисуставной инфрапателлярной жировой клетчаткой. Доказано, что инфрапателлярная жировая клетчатка значительно увеличивается у пациентов с ожирением. Из-за близкого расположения с суставным хрящом и синовиальной оболочкой, жировая ткань находится с ними в тесном контакте. Под влиянием системных метаболитов, разрастаясь, адипоциты, преадипоциты, макрофаги, фибробласты и другие клетки жировых тел усиливают продукцию и высвобождение адипокинов, таких как лептин, адипонектин, висфатин, цитокинов, которые стимулируют асептическое воспаление, приводящее к развитию синовита, дегенерации хряща и прогрессированию гонартроза.

Таким образом, метаболический синдром оказывает негативное влияние на состояние тканей сустава, способствуя возникновению гонартроза или его прогрессированию, реализуясь как через системные эффекты, так и за счет локального воздействия гипертрофируемой инфрапателлярной жировой клетчатки на компоненты синовиальной среды сустава.

Ключевые слова: метаболический синдром, остеоартроз, дислипидемия, адипокины, оксидативный стресс, жировые тела Гоффа.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Порядин Г.В., Захватов А.Н., Тарасова Т.В., Тимошкин В.О. Роль метаболического синдрома в патогенезе гонартроза. Новый взгляд на проблему. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 190–199. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-190-199>.

✉ Захватов Алексей Николаевич, e-mail: zachvatan78@mail.ru.

The role of metabolic syndrome in the pathogenesis of knee osteoarthritis: a new view on the problem

Poryadin G.V.¹, Zakhvatov A.N.², Tarasova T.V.², Timoshkin V.O.²

¹ Russian National Research Pirogov Medical University
Ostrovityanova Str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

² National Research Ogarev Mordovia State University
Bolshevistskaya Str., 68, Saransk, 430005, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, numerous studies undeniably prove the influence of metabolic syndrome on osteoarthritis (OA) progression.

In hyperlipidemia, free fatty acids abnormally accumulate in the cartilage tissue and provoke cell dysfunction and necrosis. Studies show that palmitate and stearate have a pronounced proapoptotic effect on chondrocytes of the articular cartilage.

Mediators of the systemic inflammatory response produced by the adipose tissue act as a significant link in the pathogenesis of metabolic OA in the knee joint. Metabolic disorders, insulin resistance, and dyslipidemia boost production of inflammatory mediators and glycosylated compounds and formation of free oxygen radicals provoking endothelial dysfunction.

A relationship between intra-articular structures (articular cartilage, synovial membrane, subchondral bone and synovial fluid) and the intra-articular infrapatellar fat pad is a local pathogenetic factor in the metabolic OA of the knee. It is proven that the intra-articular infrapatellar fat pad increases significantly in obese patients. Due to proximity to the articular cartilage and synovial membrane, the adipose tissue is in close contact with them. The influence of systemic metabolites activates the growth of adipocytes, preadipocytes, macrophages, fibroblasts, and other fat body cells which enhance the production and release of adipokines, such as leptin, adiponectin, visfatin, and cytokines, that in turn stimulate aseptic inflammation resulting in development of synovitis, cartilage degeneration, and gonarthrosis progression.

Therefore, the metabolic syndrome has a negative impact on the condition of the joint tissues, contributing to the development of gonarthrosis or its progression. It manifests itself both through systemic effects and the local impact of the hypertrophied infrapatellar fat pad on the components of the synovial joint environment.

Key words: metabolic syndrome, osteoarthritis, dyslipidemia, adipokines, oxidative stress, infrapatellar fat pad.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Tarasova T.V., Timoshkin V.O. The role of metabolic syndrome in the pathogenesis of knee osteoarthritis: a new view on the problem. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 190–199. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-190-199>.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических и гормональных нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Данный синдром классически объединяет абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена, повышение триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности. Все эти составляющие являются пре-

дикторами неблагоприятного течения остеоартроза (ОА) [1].

Статистические данные показывают четкую зависимость ремоделирования суставов от общеметаболических нарушений [2]. С каждым вновь проявившим себя компонентом МС тяжесть ОА возрастает. Так, на основании выборки из 482 пациентов среди исследуемых с монофакторным нарушением ОА коленного сустава имели 12,8%, в то время как обладатели двух и более компонентов МС – 23,2% [3]. Коморбидность метаболической и сосудистой па-

тологии обуславливают раннее прогрессирующее течение ОА с выраженными клинико-функциональными нарушениями. При этом отмечается большая продолжительность обострений заболевания, преобладание генерализованной формы, частое развитие синовитов и периаартритов, более выраженный болевой синдром [4].

Ассоциация МС и ОА более выражена у людей молодого возраста и уменьшается с возрастом [5]. Гендерная предрасположенность к ОА при МС показала преобладающий риск у женщин во всех возрастах, что следует связать с особенностями функционирования половых гормонов [6].

Развитие остеоартроза, особенно в коленных суставах, приводит к ограничению физической активности и в последующем прогрессированию ожирения. Таким образом формируется порочный круг, при котором, с одной стороны, МС способствует развитию ОА, а с другой, вследствие дегенеративно-дистрофических процессов в суставе ограничивается двигательный режим, – содействует прогрессированию ожирения и МС.

Все патогенетические факторы, способствующие возникновению гонартроза при МС, можно разделить на системные (липотоксичность и эндотелиальную дисфункцию), развивающиеся вследствие дислипидемии; активацию окислительного стресса на фоне гипергликемии и инсулинорезистентности; усиленную продукцию в условиях ожирения адипокинами активных метаболитов, индуцирующих и поддерживающих воспаление в суставах. Ряд авторов доказывают значимость локальных факторов в патогенезе гонартроза, и в частности роли инфрапателлярной жировой клетчатки, непосредственно контактирующей с синовиальной оболочкой коленного сустава, гипертрофирующейся при метаболическом синдроме, активно участвуя в реализации деструктивных процессов внутрисуставных структур.

ЗНАЧИМОСТЬ МЕХАНИЧЕСКОГО ФАКТОРА

Согласно изначально принятой концепции развития ОА при МС, именно механический фактор, т.е. избыточный вес, являясь ключевым фактором, способствует перерастяжению связочного аппарата, повышению подвижности внутрисуставных структур, нагрузки на суставные поверхности. Таким образом, усиливается их трение, а значит постоянное раздражение и развитие асептического воспаления [7]. Кроме того, пациенты с ожирением часто имеют большую костную массу, что повышает давление в субхондральной кости и способствует нарушению трофики, формированию субхондральных кист и

разрушению хряща [8]. При этом коленный сустав является первоочередной мишенью, поражаясь под влиянием значительных биомеханических факторов [9]. Многочисленные исследования, проводимые среди женщин с МС, показали, что снижение веса в среднем на 5 кг уменьшало риск развития ОА коленных суставов на 50% [10, 11].

Однако следует отметить, что перегрузка суставов не может объяснить убедительные эпидемиологические данные, демонстрирующие связь между ожирением и ОА суставов верхней конечности, которые не несут значительную нагрузку. При этом у пациентов с ожирением и МС риск гонартроза выше, чем у пациентов с ожирением без метаболического синдрома [12].

Согласно современным данным, механическому фактору при МС отводится существенная отягощающая роль в прогрессировании ОА, однако не первостепенная. Основным системным патологическим процессом признается дислипидемия и гиперсекреция жировой тканью провоспалительных медиаторов и цитокинов [13]. Накопление липидов в хондроцитах и системное низкоуровневое воспаление (метавоспаление) с участием адипокинов и цитокинов нарушают гомеостаз, приводя к липотоксичности и дегенеративным изменениям тканей сустава [14].

ДИСЛИПИДЕМИЯ

Липидный дисбаланс является ключевым метаболическим нарушением, связанным с метаболическим синдромом и ожирением. Высококалорийная диета неблагоприятно сказывается на барьерных свойствах слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способствует нарушению ее целостности, понижению продукции антимикробных пептидов и муцинов. Кроме того, изменяется микрофлора кишечника, возрастает продукция провоспалительных метаболитов, в частности липополисахаридов (ЛПС) [15]. Повышенная проницаемость кишечной стенки обеспечивает избыточное поступление ЛПС в системную циркуляцию, которая поддерживает хроническое низкокодифференцированное воспаление в организме с активацией компонентов врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы (TLRs) 4 [16].

Доклинические исследования показали, что ЛПС подавляет активность синтеза хрящевого матрикса, повышая выработку IL-1 β по механизму up-regulation через TLRs, присутствующие в суставном хряще человека [17]. Также опосредованно через активацию циркулирующих моноцитов повышается синтез белка остеопонтина, ответственного за активацию матриксных металлопротеиназ (ММП) и регуляцию

клеточной миграции, который обладает провоспалительной активностью и способен участвовать в ремоделировании сосудов, способствуя ишемизации суставов [18]. Накопление ЛПС за счет активации трансформирующего фактора роста (TGF) β приводит к увеличению эктопического образования костей, усиливает воспаление синовиальной оболочки из-за активации макрофагов [17].

Формирующаяся дислипидемия при МС приводит к аномальному накоплению липидов в тканях, и гиперинсулинемия, возникающая на фоне инсулинорезистентности с компенсаторной целью, носят как прямой альтернативный характер, так и опосредованный [13].

Суставные хондроциты в отличие от большинства других клеток характеризуются существенным запасом липидных отложений. Накопление избыточного уровня липидов в хондроцитах при гиперлипидемических состояниях по типу инфильтрации приводит к липотоксичности. Свободные жирные кислоты считаются основными факторами, оказывающими повреждающее действие. Полученные данные доказывают, что основным механизмом, посредством которого токсичные концентрации олеата и пальмитата оказывают повреждающее действие в суставных хондроцитах, является активация апоптоза. Количественная оценка гипоплоидии ДНК с помощью проточной цитометрии выявила накопление субдиплоидных апоптотических клеток, а оценка ядерной морфологии показала, что ядерная конденсация и фрагментация были значительно увеличены. Кроме того, анализы вестерн-блоттинга продемонстрировали, что олеат индуцировал каспазу-3 и -7, а ингибитор панкаспазы zVAD-fmk полностью предотвращал индуцированную олеатом цитотоксичность [13].

Эксперименты на мышинной модели с применением диеты с повышенным содержанием жиров показали, что частота возникновения ОА в группе с добавлением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) была ниже как в отношении идиопатического, так и посттравматического ОА. Полученные данные обусловлены тем, что ПНЖК ингибируют вызванный гиперлипидемией апоптоз, перенаправляя насыщенные жирные кислоты в триглицеридные пулы, которые запасаются в виде нейтральных жиров [19].

Двумя центральными классами липидных медиаторов воспаления являются омега-6 и омега-3 ПНЖК. Омега-6 ПНЖК, такие как арахидоновая кислота, являются предшественниками провоспалительных эйкозаноидов, в том числе простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Омега-3 ПНЖК, такие как эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, наоборот, ингибируют активность воспа-

ления. На экспериментальной модели доказано, что уменьшение соотношения омега-6 : омега-3 либо с помощью диеты, либо генетически путем введения трансгена fat-1, который эндогенно преобразует омега-6 в омега-3, приводит к уменьшению риска развития ОА коленного сустава [20, 21].

Опосредованные повреждающие факторы дислипидемии проявляются в нарушениях микроциркуляторного обеспечения хрящевой ткани. Повышенная инфильтрация интимы сосудов синовиальной оболочки и субхондральной кости липидами способствует активации их перекисному окислению, развитию эндотелиальной дисфункции, плазматическому пропитыванию, прогрессированию атеросклероза и ремоделированию сосудов [13].

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Гипергликемия и глюкозотоксичность являются значимыми триггерами повреждений при гонартрозе. Изменения функции переносчиков глюкозы на поверхности хондроцитов способствуют поддержанию воспалительного и дегенеративно-дистрофического процесса, при этом ингибируя анаболические эффекты. Нейротоксическое воздействие гипергликемии приводит к нервно-мышечным повреждениям, что усугубляет течение ОА и приводит дестабилизации сустава [22].

На фоне гиперинсулинемии активируется симпатическая система, повышается задержка Na в организме, что ведет к дополнительной окклюзии просвета сосудов, развитию артериальной гипертензии и ухудшению микроциркуляции [23]. Нарушение перфузии суставов в условиях васкулярного ремоделирования повышает риск окислительного стресса, что особенно неблагоприятно для хрящевой ткани вследствие отсутствия кровеносных сосудов и изначально сниженного ее антиоксидантного потенциала [24].

ХРОНИЧЕСКОЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Учитывая развивающуюся гиперлипидемию и постоянно увеличивающуюся адипоцитарную массу при метаболическом синдроме, а также ее хорошую васкуляризацию, медиаторы воспаления, свободные жирные кислоты из жировой клетчатки в значимом количестве попадают в системный кровоток, воздействуя в последующем на внутрисуставные структуры. Спектр секретируемых адипоцитами сигнальных молекул весьма разнообразен. Их можно разделить на специфические (лептин, висфатин, адипонектин, резистин) и неспецифические (цитокины, в частно-

сти интерлейкин (IL) 1 β , IL-4, -6, -8, -13, -17, -18; хемокины CCL2, MIP-1 α ; факторы роста TGF β , IGF-1, VEGF; TNF α) [25].

Имеются сведения, подтверждающие что лептин способен действовать через инсулиновые рецепторы и компоненты инсулинового каскада, в патологических концентрациях становясь одной из причин инсулинорезистентности [26]. Лептин оказывает на суставы дозозависимый эффект. При физиологическом состоянии его небольшие дозы стимулируют образование внеклеточного матрикса хряща, экспрессию TGF β , IGF-1 остеобластами [27]. Данная концентрация поддерживается за счет взаимоотношений между суставным хрящом и жировой подушкой Гоффа. Метаболический синдром характеризуется гиперлептинемией. Кроме того, рецепторами к лептину и его антагонисту – грелину обладает большинство клеток иммунной системы, а лептин участвует не только в метаболической коррекции, но и иммунных процессах [28]. В частности, в системе врожденного иммунитета активирует макрофаги, натуральные киллеры (NK), вызывает хемотаксис нейтрофилов. В адаптивном иммунитете лептин влияет на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, стимулирует образование Th-1 лимфоцитов и подавляет концентрацию Th-reg [29].

В экспериментальной модели мышцей ингибирование лептина приводило к подавлению воспалительных реакций, в том числе симптоматики артрита. Внутривенная инъекция лептина возобновляла воспалительный процесс. Так, лептин опосредованно через синовиальные макрофаги индуцировал высвобождение IL-6, который может приводить к деградации протеогликанов, подавлять регенерацию хряща, усиливать экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММР) 13 [30]. Под влиянием лептина в хондроцитах повышается выработка IL-1, одного из ключевых провоспалительных агентов, оказывающего катаболический эффект посредством каскадной активации других интерлейкинов, ММР-9 и ММР-13, привлечения индуцибельной NO-синтазы. Данные эффекты также приводят к апоптозу хондроцитов, в том числе p53-зависимому, и активации остеокластов субхондральной кости, что является причиной ее ремоделирования и лизиса с формированием кист [31]. Помимо индукции провоспалительных цитокинов лептин также способствовал экспрессии других факторов катаболизма хряща, таких как IL-8, ММР-2, катепсинов, кальпаинов [32]. Более того, лептин опосредовал дозозависимую экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия VCAM в синовиальной оболочке, коррелируя с тяжелым ОА [33].

Адипонектин принято считать медиатором, оказывающим «защитное» действие на сустав при ме-

таболическом ОА. Однако новые исследовательские работы характеризуют его как провоспалительный агент, эффекты которого во многом схожи с лептином [34]. При прогрессирующем ожирении он является медиатором инсулинорезистентности и тканевого воспаления, способствуя формированию и прогрессированию ОА [35].

Висфатин секретируется конститутивно, не только адипоцитами, но и практически всеми местными тканями, которые задействованы в патогенезе ОА, в большей степени синовиальной оболочкой и хондроцитами. Как и другие адипокины, обладает плеiotропным действием, выполняя иммунную, провоспалительную и ферментативную функции [36]. Концентрация висфатина в плазме крови при ОА значительно повышается. Также высокое содержание определялось иммуногистохимически в синовиальной оболочке, особенно вокруг сосудов. В эксперименте остеобласты были чувствительны к висфатину так же, как и хондроциты, поскольку их стимуляция индуцировала экспрессию и продукцию одних и тех же провоспалительных цитокинов и хемокинов (дезинтегрин, простагландин E₂, IL-6, CCL-2 и MCP-1), а продеградивные эффекты обусловлены высвобождением ММР-3, -13, привлечением иммунокомпетентных клеток. При применении ингибитора висфатина АРО866, выработка провоспалительных цитокинов в различных клетках снижалась с 63 до 94% [37]. Особая роль в формировании инсулинорезистентности принадлежит рекомбинантному висфатину, который действует через рецептор инсулина IR-3 [38].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Хроническое воспаление отражается на метаболизме сустава активацией окислительного стресса, являющегося одним из наиболее значимых факторов геномного и митохондриального повреждения, инициирующего процессы клеточного старения. Под воздействием системных воспалительных факторов, действующих синергично на хондроциты и синовиальные фибробласты, стимулируется синтез цитокинов и деградирующих ферментов, индуцирующих разрушение протеогликанов и коллагена II типа (Col2A1), основного структурного белка хрящевой ткани. Кроме того, отмечается нарушение регуляции генов Col2A1, что говорит о снижении репаративного потенциала. Адипокины осуществляют свои эффекты путем связывания с TLRs на мембранах клеток-мишеней и инициации фосфорилирования каскада ERK/p38/митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), первично вызывающего изменения внутриклеточного гомеостаза, в частности повышения ак-

тивности НАДФ-оксидазы (NOX), основного источника генерации активных форм кислорода (АФК).

Повреждающее действие АФК в физиологических условиях ингибируется антиоксидантной системой, которая управляется фактором транскрипции NRF2 (nuclear related factor 2). Получая сигналы, ее неактивная цитозольная форма KEAP1 (репрессорный белок, Kelch-like ECH associating protein 1) подвергается гидролизу с отщеплением активного NF-E2-зависимого фактора 2 (nuclear factor erythroid 2) и транслокации в ядро, где запускает биосинтез цитопротекторных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT). При экспериментальной сенсбилизации хондроцитов и синовиальных фибробластов висфатином, лептином и резистином доказано достоверное увеличение эндогенного супероксид аниона, а также NRF2, каталазы, супероксиддисмутазы. Последнее объясняется острой адаптивной компенсаторной реакцией. Однако, учитывая, что потенциал антиоксидантной защиты в хрящевой ткани относительно снижен вследствие особенностей ее гистофизиологии, мембранопротекторный эффект подавляется в условиях большого количества АФК, которые воздействуют на бифосфолипидный слой как эндогенно, образуясь внутри клеток, так и экзогенно, появляясь главным образом из подвергающихся апоптозу мишеней [39].

Апоптозу к тому же способствует пониженная экспрессия генов семейства антиапоптотических белков BCL-2, являющихся одними из регуляторов данного процесса и призванных повышать выживаемость клеток. Помимо них отмечается значительная положительная модуляция экспрессии некоторых генов малых интерферирующих РНК (миРНК) приводящих к снижению пролиферативного потенциала, остановке и старению клеточного цикла, активации апоптоза и нарушению окислительного баланса. Эффекты миРНК усиливаются при синергической сигнализации NF- κ B пути, семейства транскрипционных белков, участвующих во флогенных, иммунных и стрессовых реакциях и активирующихся MAP-киназным каскадом [40]. Экспериментальное моделирование оксидативного и воспалительного стресса на синовиальных фибробластах и хондроцитах посредством постоянного воздействия провоспалительных цитокинов, в частности TNF α , а также H₂O₂, значительно увеличивало долю стареющих клеток среди молодой популяции и ограничено среди старой популяции. Это свидетельствовало об особой восприимчивости молодых клеток к данному типу альтерации, в то время как введение антиоксиданта N-ацетилцистеина или фенофибрата подавляло старение и смягчало прогрессирование ОА.

Стареющие клетки характеризуются необратимой остановкой клеточного цикла со сменой фенотипа на провоспалительный, являясь, таким образом, патологическими факторами, которые способны самостоятельно длительно поддерживать воспаление в суставе [41].

НАРУШЕНИЯ АНГИОГЕНЕЗА

Особое значение при метаболическом ОА имеет активация процессов ангиогенеза на фоне хронического системного воспаления. Рост кровеносных сосудов регулируется балансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами в суставе, при этом провоспалительные факторы, повышающиеся при метаболическом статусе, приводят к смещению равновесия. Воспаление в суставе может способствовать ангиогенезу непосредственно через высвобождение факторов роста из клеток, таких как макрофаги, а также путем стимуляции или сенсбилизации других клеток – хондроцитов и остеобластов, которые в свою очередь высвобождают дополнительные ангиогенные факторы.

Также тканевая гипоксия, возникающая в воспаленных тканях, является мощным стимулятором ангиогенеза. Вследствие гипоксии происходит компенсаторное повышение экспрессии гена *VEGF* (vascular endothelial growth factor). Последние исследования подтверждают значительную роль TNF α , индуцирующего накопление богатого лейцином альфа-2-гликопротеина 1 (LRG1) в суставном хряще и субхондральной кости, являющегося мощным стимулятором патологического ангиогенеза и миграции мезенхимальных клеток, которые способствуют aberrантному остеогенезу [42]. В свою очередь прогрессирующий ангиогенез усугубляет течение хронического воспаления, а в зоне костно-хрящевого соединения приводит к эндохондральной оссификации и формированию остеофитов. Повышенная проницаемость новообразованных кровеносных сосудов способствует развитию отека [43]. Молекулы адгезии, такие как E-селектин, высоко экспрессируются новыми сосудами, облегчая воспалительную клеточную инфильтрацию [44].

ЗНАЧИМОСТЬ ИНФРАПАТЕЛЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ

Все системные процессы при МС, напрямую или косвенно воздействуя на сустав, изменяют взаимоотношения его структур: хрящевых пластин, синовиальной мембраны и внутрисуставной жировой клетчатки. В последнее время особое внимание уделяется инфрапателлярной жировой подушке (тело Гоффа), которая располагается внутрикапсульно, но

экстрасиновиально, и выполняет помимо амортизирующей функции еще и роль местного паракринного аппарата. Она хорошо кровоснабжается и иннервируется подобно подкожной жировой клетчатке, а также имеет прочный соединительно-тканый каркас [45]. В связи с ее расположением между суставным хрящом и поверхностью мениска обеспечивается эффект снижения нагрузки и защиты коленного сустава в физиологических условиях или на ранней стадии ОА [46]. Тело Гоффа улучшает распределение суставной жидкости за счет увеличения синовиальной площади и уменьшения трения, таким образом усиливая стабильность в суставе [47].

Основной функциональной единицей данной структуры является адипоцит, что определяет способность секретировать специфические адипоциткины (такие как лептин и адипонектин), которые оказывают антикатаболическое действие на хрящевую ткань (повышают продукцию протеогликанов, коллагена II типа, экспрессию TGF β , IGF-1) в физиологических концентрациях или немного их превышающих, а значит, препятствуют развитию ОА на первых этапах [48]. Таким образом, данную структуру можно определить как самостоятельное образование, которое регулирует метаболические процессы в суставе и на начальных этапах противодействует патогенезу ОА.

Однако на фоне постепенного возрастания провоспалительных системных факторов в организме при метаболическом синдроме первую ответную реакцию дает чаще всего синовиальная оболочка. Использование данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) коленного сустава у пациентов с гонартрозом продемонстрировало утолщение синовиальной оболочки у 73% пациентов с ранним ОА, что соответствует развитию хронического синовита. Гистологические изменения характеризовались массивной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Под влиянием хронического воспаления в синовиальной оболочке активизируются различные процессы: пролиферация фибробластов и кровеносных сосудов, миграция макрофагов. При этом отмечается неспособность синовиальных макрофагов к переходу от провоспалительного макрофага M1 к противовоспалительному M2, что может способствовать инициации и поддержанию синовита при ОА, усиливается клеточный апоптоз. Макрофаги M1 способствуют воспалительному микроокружению и прогрессированию ОА за счет взаимодействия с синовиальными фибробластами и хондроцитами, повышая тем самым секрецию матриксных протеиназ [49].

Многие авторы считают, что в катаболические процессы вовлекаются жировые тела Гоффа с изме-

нением своего профиля на провоспалительный [50]. В таком случае инфрапателлярная жировая подушка способна продуцировать те же провоспалительные медиаторы и факторы роста непосредственно в синовиальную жидкость, что и дистанционно расположенные адипоциты в крови [51]. При МС инфрапателлярная жировая подушка секретует более высокие уровни воспалительных факторов и адипокинов, чем подкожно-жировая клетчатка [52].

Однако хроническая гипертрофия жировых тел Гоффа и сопутствующее поражение мягких тканей сустава приводят к ишемии, индуцируя аномальное распределение нейромедиатора SP в афферентных волокнах нервных окончаний внутри жировой клетчатки. В конечном итоге это приводит к хроническому нейрогенному воспалению тканей, с которым ряд авторов связывают усиление параартикулярных болей [53].

На фоне прогрессирования гонартроза при МС претерпевает изменения и сама инфрапателлярная жировая клетчатка, увеличиваясь в размерах и становясь более плотной, что подтверждено исследованиями с использованием МРТ [54]. Данный метаморфоз связан на первых этапах заболевания с развитием ее отека, а на поздних стадиях – с процессами гиперплазии, обусловленными разрастанием соединительной ткани, при которых тела Гоффа представляют сложные хорошо васкуляризованные слоистые структуры с жировыми дольками и очагами лимфогистиоцитарной инфильтрации [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром характеризуется низкодифференцированным системным воспалением с развитием ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, гипергликемии, оксидативного стресса. Каждый компонент МС участвует в патогенезе остеоартроза (рис.).

Под влиянием системного воздействия продуцируемых при МС воспалительных медиаторов, таких как адипокины, цитокины, адипонектин и висфатин, стимулируется асептическое воспаление в суставе, приводящее к развитию синовита и дегенерации хряща. Гиперлипидемия и оксидативный стресс оказывают липотоксическое и проапоптотическое действие, что приводит к дисфункции хондроцитов и их гибели.

Из локальных факторов в патогенезе метаболического гонартроза важная роль отводится внутрисуставной инфрапателлярной жировой клетчатке. В новых исследованиях стало известно, что жировые тела Гоффа – это не просто субстрат, служащий амортизатором, но и выполняющий секрецию про-

воспалительных факторов непосредственно в синовиальную жидкость, значительно гипертрофируясь при МС.

Таким образом, МС приводит к формированию гонартроза или способствует его прогрессированию, реализуясь через системные эффекты, а также посредством индуцируемого местного воздействия гипертрофируемой инфрапателлярной жировой клетчатки на компоненты синовиальной среды су-

става. Продукты деградации тканей, местные и системные воспалительные медиаторы образуют порочный круг, поддерживающий хроническое воспаление, ассоциированное с нарушением микроциркуляции, неоваскуляризацией и прорастанием сосудистых каналов в хрящевую ткань с активацией очагов остеогенеза вокруг них, что обуславливает необратимые изменения в суставе и прогрессирование гонартроза.

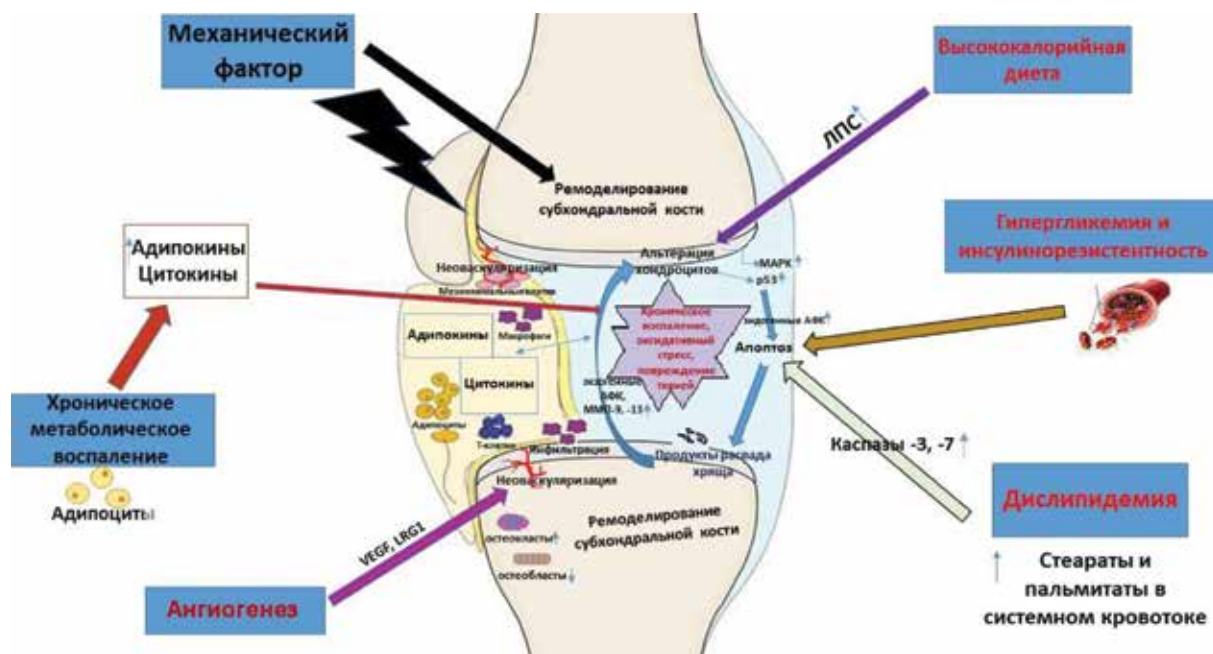


Рисунок. Компоненты метаболического синдрома в патогенезе остеоартроза

ЛИТЕРАТУРА

1. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Васильева О.В., Пинхасов Б.Б. Взаимоотношения основных факторов патогенеза метаболического синдрома с его компонентами у мужчин. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017; 37 (6): 97–104.
2. Lementowski P.W., Zelicof S.B. Obesity and osteoarthritis. *Am. J. Orthop. (Belle Mead, NJ)*. 2008; 37 (3): 148–151.
3. De Oliveira N.C., Alfieri F.M., Lima A.R.S., Portes L.A. Lifestyle and pain in women with knee osteoarthritis. *Am. J. Lifestyle Med.* 2019; 13 (6): 606–610. DOI: 10.1177/1559827617722112.
4. Корочина К.В., Чернышева Т.В., Корочина И.Э., Полякова В.С., Шамаев С.Ю. Ранние морфофункциональные преобразования суставного хряща крыс с экспериментальным остеоартрозом различного генеза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 165 (4): 494–499.
5. Otero M., Lago R., Gomez R. et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (9): 1198–1201. DOI: 10.1136/ard.2005.046540.
6. Reid J.L., Morton D.J., Wingard D.L., Garrett M.D., von Muhlen D., Slymen D. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002–2006. *Ethn. Dis.* 2010; 20 (4): 416–422.
7. Шостак Н.А. Остеоартроз – современные подходы к диагностике и лечению. *PMЖ*. 2003; 14: 803.
8. Patsch J.M., Kiefer F.W., Varga P., Pail P., Rauner M., Stupphann D. et al. Increased bone resorption and impaired bone microarchitecture in short-term and extended high-fat diet-induced obesity. *Metabolism*. 2011; 60 (2): 243–249. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.11.023.
9. Alfieri F.M., Silva N., Battistella L.R. Study of the relation between body weight and functional limitations and pain in patients with knee osteoarthritis. *Einstein*. 2017; 15 (3): 307–312. DOI: 10.1590/S1679-45082017AO4082.
10. Losina E., Walensky R.P., Reichmann W.M., Holt H.L., Gerlovin H., Solomon D.H., Jordan J.M., Hunter D.J., Suter L.G., Weinstein A.M., Paltiel A.D., Katz J.N. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (4): 217–226. DOI: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00001.
11. Felson D.T., Anderson J.J., Naimark A., Walker A.M., Meenan R.F. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*. 1988; 109 (1): 18–24. DOI: 10.7326/0003-4819-109-1-18.

12. Grotle M., Hagen K.B., Natvig B., Dahl F.A., Kvien T.K. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2008; 9: 132. DOI: 10.1186/1471-2474-9-132.
13. Fingleton C., Smart K., Moloney N., Fullen B. M., Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr. Cartil.* 2015; 23 (7): 1043–1056. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.163.
14. Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23 (5): 471–478. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
15. Губская Е.Ю., Кузьминцев А.А., Гуцул В.Н., Лавренчук И.О. Кишечный микробиом и остеоартрит. *Гастроэнтерология.* 2019; 53 (2): 132–137. DOI: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168988.
16. Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver M.V. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie.* 2016; 124: 11–20. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.06.020.
17. Bobacz K., Sunk I.G., Hofstaetter J.G., Amoyo L., Toma C.D., Akira S., Weichhart T., Saemann M., Smolen J.S. Toll-like receptors and chondrocytes: the lipopolysaccharide-induced decrease in cartilage matrix synthesis is dependent on the presence of toll-like receptor 4 and antagonized by bone morphogenetic protein 7. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (6): 1880–1893. DOI: 10.1002/art.22637.
18. Fatkhullina A.R. AniInterleukin-23-interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis. *Immunity.* 2018; 49 (5): 943–957. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.09.011.
19. Lee S.W., Rho J.H., Lee S.Y., Chung W.T., Oh Y.J., Kim J.H., Yoo S.H., Kwon W.Y., Bae J.Y., Seo S.Y., Sun H., Kim H.Y., Yoo Y.H. Dietary fat-associated osteoarthritic chondrocytes gain resistance to lipotoxicity through PKCK2/STAMP2/FSP27. *Bone Res.* 2018; 6: 20. DOI: 10.1038/s41413-018-0020-0.
20. Simopoulos A.P. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev. Nutr. Diet.* 2011; 102: 10–21. DOI: 10.1159/000327785.
21. Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 75 (3): 645–662. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
22. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartilage.* 2015; 23 (11): 1955–1965. DOI: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
23. Yang H., Jin X., Kei Lam C.W., Yan S.K. Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (11): 1773–1782. DOI: 10.1515/CCLM.2011.250.
24. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань: (Гистофизиология и биохимия); под ред. С.П. Миронова: В 2 т., т. 1. М.: Известия, 2009: 14–17.
25. Захватов А.Н., Козлов С.А., Аткина Н.А., Дудоров И.И. Динамика уровня цитокинов при экспериментальном посттравматическом артрите. *Медицинская иммунология.* 2016; 18 (1): 91–96. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-1-91-96.
26. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. *Ожирение и метаболизм.* 2019; 16 (2): 75–82. DOI: 10.14341/omet10274.
27. Mutabaruka M.S., Aissa M.A., Delalandre A. et al. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12 (1): R20. DOI: 10.1186/ar2925.
28. Dixit V., Yang H., Cooper-Jenkins A. et al. Reduction of T cell-derived ghrelin enhances proinflammatory cytokine expression: implications for age-associated increases in inflammation. *Blood.* 2009; 113: 5202–5205.
29. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S. Leptin in immunology. *J. Immunol.* 2005; 174: 3137–3142.
30. Yang W.H., Liu S.C., Tsai C.H. et al. Leptin induces IL-6 expression through OBRI receptor signaling pathway in human synovial fibroblasts. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e75551. DOI: 10.1371/journal.pone.0075551.
31. Sasaki K., Hattori T., Fujisawa T. et al. Nitric oxide mediates interleukin-1-induced gene expression of matrix metalloproteinases and basic fibroblast growth factor in cultured rabbit articular chondrocytes. *J. Biochem.* 1998; 123: 431–439.
32. Bao J.P., Chen W.P., Feng J. et al. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol. Biol. Rep.* 2010; 37 (7): 3265–3272. DOI: 10.1007/s11033-009-9911-x.
33. Conde J., Scotece M., Lopez V. et al. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e52533. DOI: 10.1371/journal.pone.0052533.
34. Giles J.T., van der Heijde D.M., Bathon J.M. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 70 (9): 1562–1568. DOI: 10.1136/ard.2011.150813.
35. Scotece M., Conde J., Lopez V. et al. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014; 114 (1): 97–102. DOI: 10.1111/bcpt.12109.
36. Gosset M., Berenbaum F., Salvat C., Sautet A., Pigenet A., Tahiri K., Jacques C. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E₂ synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (5): 1399–1409. DOI: 10.1002/art.23431.
37. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B., Mosheimer B., Theurl M., Niederegger H., Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178 (3): 1748–1758. DOI: 10.4049/jimmunol.178.3.1748.
38. Jacques C., Holzenberger M., Mladenovic Z., Salvat C., Pechi E., Berenbaum F., Gosset M. Proinflammatory actions of visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) involve regulation of insulin signaling pathway and Nampt enzymatic activity. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (18): 15100–15108. DOI: 10.1074/jbc.M112.350215.
39. Poulet B., Staines K.A. New developments in osteoarthritis and cartilage biology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016; 28: 8–13. DOI: 10.1016/j.coph.2016.02.009.
40. Chelleschi S., Gallo I., Barbarino M., Giannotti S., Mondanelli N., Giordano A., Tenti S., Fioravanti A. MicroRNA Mediate Visfatin and Resistin Induction of Oxidative Stress

- in Human Osteoarthritic Synovial Fibroblasts Via NF- κ B Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 5200. DOI: 10.3390/ijms20205200.
41. Del Rey M.J., Valín A., Usategui A., Ergueta S., Martín E., Municio C., Cañete J.D., Blanco F.J., Criado G., Pablos J.L. Senescent synovial fibroblasts accumulate prematurely in rheumatoid arthritis tissues and display an enhanced inflammatory phenotype. *Immun. Ageing.* 2019; 16: 29. DOI: 10.1186/s12979-019-0169-4.
 42. Wang Y., Xu J., Zhang X., Wang C., Huang Y., Dai K., Zhang X. TNF- α -induced LRG1 promotes angiogenesis and mesenchymal stem cell migration in the subchondral bone during osteoarthritis. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (3): e2715. DOI: 10.1038/cddis.2017.129.
 43. Kusumbe A.P., Ramasamy S.K., Adams R.H. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. *Nature.* 2014; 507 (7492): 323–328. DOI: 10.1038/nature13145.
 44. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Дислипидемия и атеросклероз в патогенезе остеоартрита. *Медицинский альманах.* 2018; 56 (5): 220–224. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-5-220-224.
 45. Hunter D.J., Felson D.T. Osteoarthritis. *BMJ.* 2006; 332 (7542): 639–642. DOI: 10.1136/bmj.332.7542.639.
 46. Pan F., Han W., Wang X., Liu Z., Jin X., Antony B., Cicuttini F., Jones G., Ding C. A longitudinal study of the association between infrapatellar fat pad maximal area and changes in knee symptoms and structure in older adults. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (10): 1818–1824. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205108.
 47. Ding C., Stannus O., Cicuttini F., Antony B., Jones G. Body fat is associated with increased and lean mass with decreased knee cartilage loss in older adults: a prospective cohort study. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013; 37 (6): 822–827. DOI: 10.1038/ijo.2012.136.
 48. Dumond H., Presle N., Terlain B., Mainard D., Loeuille D., Netter P., Pottier P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (11): 3118–3129. DOI: 10.1002/art.11303.
 49. Xie J., Huang Z., Yu X., Zhou L., Pei F. Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019; 46: 36–44. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.03.004.
 50. Beekhuizen M., Gierman L.M., van Spil W.E., Van Osch G.J., Huizinga T.W., Saris D.B., Creemers L.B., Zuurmond A.M. An explorative study comparing levels of soluble mediators in control and osteoarthritic synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21 (7): 918–922. DOI: 10.1016/j.joca.2013.04.002.
 51. Witoński D., Wągrowiska-Danilewicz M., Kęska R., Raczyńska-Witońska G., Stasikowska-Kanicka O. Increased interleukin 6 and tumour necrosis factor α expression in the infrapatellar fat pad of the knee joint with the anterior knee pain syndrome: a preliminary report. *Pol. J. Pathol.* 2010; 61 (4): 213–218.
 52. Ballegaard C., Riis R.G.C., Bliddal H., Christensen R., Henriksen M., Bartels E.M. et al. Knee pain and inflammation in the infrapatellar fat pad estimated by conventional and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in obese patients with osteoarthritis: a cross-sectional study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (7): 933–940. DOI: 10.1016/j.joca.2014.04.018.
 53. Eitner A., Hofmann G.O., Schaible H.G. Mechanisms of osteoarthritic Pain. Studies in Humans and Experimental Models. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 349. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00349.
 54. Cowan S.M., Hart H.F., Warden S.J., Crossley K.M. Infrapatellar fat pad volume is greater in individuals with patellofemoral joint osteoarthritis and associated with pain. *Rheumatol. Int.* 2015; 35 (8): 1439–1442. DOI: 10.1007/s00296-015-3250-0.
 55. Wang B., Lang Y., Zhang L. Histopathological changes in the infrapatellar fat pad in an experimental rabbit model of early patellofemoral osteoarthritis. *Knee.* 2019; 26 (1): 2–13. DOI: 10.1016/j.knee.2018.06.010.

Сведения об авторах

Порядин Геннадий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0003-2010-3296.

Захватов Алексей Николаевич, д-р мед. наук, доцент, кафедра общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова, Медицинский институт им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID 0000-0003-1433-0337.

Тарасова Татьяна Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра нормальной и патологической физиологии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID 0000-0001-9745-9739.

Тимошкин Владислав Олегович, студент 4-го курса, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID 0000-0002-2490-9353.

(✉) **Захватов Алексей Николаевич**, e-mail: zachvatan78@mail.ru.

Поступила в редакцию 17.02.2020

Подписана в печать 29.09.2020