

Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 2. С. 289-295.
Genij Ortopedii. 2022. Vol. 28, no. 2. P. 289-295.

Обзорная статья

УДК 616-097:616.72-002(048.8)

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-289-295>

Иммуногенетические аспекты развития остеоартрита (обзор литературы)

Ю.А. Казанцев¹, А.Т. Уразаева^{1✉}, Р.Н. Мустафин², С.С. Дерябина³

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Арина Тимуровна Уразаева, arina.urazaeva@mail.ru

Аннотация

Введение. В настоящее время признана определяющая роль воспаления в возникновении и прогрессии остеоартрита (ОА) – заболевания суставов, которым страдает более 10 % населения земного шара. В связи с этим важнейшее значение имеет изучение особенностей иммунологических механизмов развития остеоартрита, и в данном исследовании мы провели обзор литературы, посвященной иммуногенетическим аспектам патогенеза данного заболевания. **Цель.** Анализ и обобщение информации, посвященной иммуногенетике и молекулярным механизмам развития остеоартрита. **Материалы и методы.** Поиск публикаций с помощью ресурсов <http://www.pubmed.com> и <https://www.elibrary.ru>, последующий отбор статей, анализ и обобщение информации. **Результаты.** У пациентов с ОА чаще, чем у здоровых людей, обнаруживаются мутации в генах провоспалительных цитокинов и рецепторов к ним, в генах металлопротеаз, в генах HLA и в гене противовоспалительного цитокина (*IL-4*), полиморфизмы в генах фосфолипаз и *IL-2*. К особенностям эпигенетической регуляции при остеоартрите относится снижение метилирования промоторов генов провоспалительных цитокинов и металлопротеаз, а также энхансерных участков *iNOS*, чувствительных к NF-κB. У пациентов с ОА отмечена повышенная активность гистоновых ацетилаз в зоне промотора *IL-6*. Экспрессия противовоспалительных цитокинов, наоборот, понижена из-за потери активности деацетилазы SIRT1. **Обсуждение.** Наличие вариантов генов *MMP*, *HLA*, *IL-4*, *IL-2*, ассоциированных с ОА, изменение экспрессии *PLCH2* и *PLCB1*, а также нарушение эпигенетической регуляции генов металлопротеаз и провоспалительных цитокинов свидетельствуют о роли иммунной системы в развитии данного заболевания.

Ключевые слова: остеоартрит, воспаление, иммуногенетика, патогенез, цитокины

Для цитирования: Иммуногенетические аспекты развития остеоартрита (обзор литературы) / Ю.А. Казанцев, А.Т. Уразаева, Р.Н. Мустафин, С.С. Дерябина // Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 2. С. 289-295. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-289-295>

Review article**Immunogenetic aspects of osteoarthritis (literature review)**

Yu.A. Kazancev¹, A.T. Urazaeva^{1✉}, R.N. Mustafin², S.S. Deryabina³

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Medical Center «Health Care of Mother and Child», Ekaterinburg, Russian Federation

Corresponding author: Arina T. Urazaeva, arina.urazaeva@mail.ru

Abstract

Inflammation plays critical role in the onset and progression of osteoarthritis (OA), a joint disease affecting more than 10 % of the world's population. Exploring immunological mechanisms of osteoarthritis is essential. The present paper is a literature review of immunogenetic aspects of the pathogenesis of the disease. The study is aimed at analysis and summary of information concerning the immunogenetics and molecular mechanisms of osteoarthritis. **Material and methods** The original literature search was conducted on key resources including Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and the National Library of Medicine (www.pubmed.org) with subsequent selection of articles, analysis and synthesis of information. **Results and discussion** Mutations in proinflammatory cytokine and receptor genes, metalloprotease genes, HLA genes and in the anti-inflammatory cytokine (*IL-4*) gene, polymorphisms in phospholipase and *IL-2* genes are more common for OA patients than for healthy subjects. Epigenetic regulation in OA include a decreased methylation of the promoters of proinflammatory cytokine and metalloprotease genes and a decreased methylation of NF-κB-sensitive *iNOS* enhancer sites. OA patients show an increased activity of histone acetylases in the *IL-6* promoter area. In contrast, the expression of anti-inflammatory cytokines is decreased due to the reduced activity of the SIRT1 deacetylase.

Keywords: osteoarthritis, inflammation, immunogenetics, pathogenesis, cytokines

For citation: Kazantsev Yu.A., Urazaeva A.T., Mustafin R.N., Deriabina S.S. Immunogenetic aspects of osteoarthritis (literature review). *Genij Ortopedii*, 2022, vol. 28, no 2, pp. 289-295. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-289-295>

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – самое распространенное заболевание суставов, которым страдает более 10 % населения земного шара [1]. Наиболее современные данные об эпидемиологии ОА в мировом масштабе относятся к исследованию Глобального бремени болезни в 1990–2017 гг.; проанализированные и представленные в 2019 году в отдельной публикации, эти данные указывают на рост стандартизированных по возрасту показателей распространенности ОА на 9,3 % и инцидентности ОА на 8,2 % за указанный период [2]. Данная тенденция указывает на повышенную актуальность исследований, посвященных патофизиологии ОА.

В настоящее время признана определяющая роль воспаления в возникновении и прогрессии ОА, кроме того, выявлены критерии, отличающие данный патологический процесс от физиологического [3]. В связи с этим большое значение имеет изучение иммунологического и иммуногенетического профиля пациентов, страдающих данным заболеванием, и молекулярных механизмов, непосредственно обеспечивающих его развитие.

Целью нашего исследования является сбор и анализ публикаций последних лет, посвященных иммуногенетике и молекулярным патофизиологическим механизмам развития ОА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска публикаций мы использовали ресурсы <http://www.pubmed.com> и <https://www.elibrary.ru>. Критериями включения были содержание публикации, посвященное иммуногенетике ОА (генетической и эпигенетической регуляции), текст публикации на английском или русском языках, уровень доказательности I–III. Для запроса использовались фразы «osteoarthritis immunogenetis», «osteoarthritis epigenetics», «inflammation in osteoarthritis», «osteoarthritis molecular

mechanisms», «osteoarthritis pathogenesis», «osteoarthritis epidemiology», «osteoarthritis risk factors», «иммуногенетика остеоартрита», «эпигенетика остеоартрита», «воспаление при остеоартрите», «молекулярные механизмы остеоартрита», «патогенез остеоартрита», «эпидемиология остеоартрита», «факторы риска остеоартрита». Большинство статей относятся к периоду 2010–2021 гг., но в ряде случаев временной диапазон поиска был расширен.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Особенности патогенеза остеоартрита

Остеоартрит (ОА) – это группа заболеваний, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, к основным механизмам развития которых относят нарушения репаративных процессов, «механический стресс» и хроническое воспаление в суставе. [4]

ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы [1].

ОА в 2 раза чаще подвержены женщины, также заболеваемость ОА увеличивается с возрастом [1, 2, 5, 6]. Следует отметить, что ряд характеристик отличает нормальные возрастные изменения суставов от патологических при ОА. При нормальном старении суставов суставной хрящ теряет толщину и имеет пониженное содержание гликозаминогликанов (ГАГ), в то время как при ОА происходит повреждение поверхности хряща по типу очаговой фибрилляции. Плотность хондроцитов в хрящевой ткани в норме уменьшается с возрастом, но при развитии ОА, напротив, вблизи мест повреждения ткани формируются кластеры хондроцитов. У нормальных возрастных хондроцитов снижаются уровни экспрессии генов, в том числе ответственных за синтез внеклеточного матрикса, при ОА же хондроциты, наоборот, становятся высокоактивными: это сопровождается повышением интенсивности как анаболических, так и катаболических процессов [3]. Также при ОА возникают воспаление и гипертрофия синовиоцитов, что не характерно для нормального старения суставов [3]: это связано с тем, что при ОА ещё до развития видимой деградации хряща происходит его инфильтрация мононуклеарными клетками и выработка воспалительных цитокинов, что и приводит к синовиту [7].

Среди других особенностей гистопатологии ОА отмечают повышенный распад коллагена и разрыв коллагеновой сети, разрыв и фрагментацию хрящевого матрикса, хондрокитарную гипертрофию. При ОА наблюдается увеличение толщины кортикальной пластинки кости и её усиленное remodelирование: изначально увеличивается пористость и снижается жесткость кортикальной пластинки, затем, напротив, её жесткость возрастает. Уменьшается масса субхондральной губчатой костной ткани, происходят изменения в её архитектуре. Кроме того, характерны образования остеофитов, развитие поражений костного мозга, формирование костных кист, сопровождающиеся деформацией и истощением кости [8]. В совокупности, данные изменения на тканевом уровне приводят

к возникновению таких клинических проявлений как деформация суставов, сужение суставной щели, развитие выраженных контрактур и, как следствие, болевого синдрома и ограничения подвижности, результатом чего является инвалидизация пациентов [1, 2].

Таким образом, в патогенезе ОА значительную роль играет воспалительный процесс, что ставит вопрос об особенностях иммуногенетического профиля пациентов с данной патологией.

2. Генетика ОА

ОА – мультифакториальное заболевание, в развитии которого играют роль как средовые факторы, так и генетическая предрасположенность. В близнецовых исследованиях вклад наследственного фактора в развитие ОА тазобедренного сустава у женщин был оценен в 58 % [9], коленного и лучезапястного суставов – в 39–65 % (также у женщин) [10]. Ретроспективное исследование 9058 близнецовых пар, проходившее с 1987 по 2014 год в Норвегии, показало, что определяющая роль в развитии 73 % случаев ОА тазобедренного сустава и в 45 % случаев ОА коленного сустава принадлежит именно генетическим факторам [11].

Так как иммунным компонентом остеоартрита является «излишний» воспалительный процесс, рассматривается связь данного заболевания с мутациями в генах провоспалительных интерлейкинов, в первую очередь *IL-1* [12]. Активация Toll-подобных рецепторов (TLR) при ОА запускает синтез *IL-1*, который вызывает активацию таких факторов транскрипции как NF-κB, p38MAPK и c-Jun N-терминальная киназа (JNK) [13]. Активация этих факторов транскрипции способствует экспрессии множества генов, продуктами которых являются другие цитокины, хемокины, молекулы адгезии, медиаторы воспаления и ферменты. *IL-1β* оказывает на хрящ многообразные патогенные воздействия: ингибирование регенерации хряща, усиление его разрушения ферментами и прямое неблагоприятное воздействие на хондроциты. В клетках сустава *IL-1β* способен индуцировать собственную секрецию аутокринным способом, стимулируя синтез других цитокинов: TNFα, *IL-6*, *IL-8* и хемокин CCL5 [14].

У пациентов с ОА обнаруживается повышенная экспрессия рецепторов к *IL-1* (в среднем 4,069 доменов связывания на одной клетке при ОА, в то время как в норме лишь 2,315) [15]. Мета-анализ на основе 1269 случаев связывает такое повышение экспрессии с мутациями в генах *IL-1*, (*IL1B* и *IL1RN*) [16]. Хотя имеется стойкая взаимосвязь повышения уровня экспрессии генов, кодирующих белки семейства *IL-1*, и тяжести течения ОА, есть данные, что *IL-1* не может быть причиной непосредственного разрушения су-

ставного хряща [17]. По данным другого мета-анализа, значимая связь между повышенной экспрессией *IL-1* и остеоартритом отсутствует [18].

IL-6 является провоспалительным цитокином, повышение уровня которого в синовиальной жидкости при ОА отмечено с конца прошлого века [19]. Действие *IL-6* связано с передачей внутриклеточного сигнала двумя способами: классическая сигнализация осуществляется за счет связывания *IL6* с мембранным *IL6*-рецептором (*mIL6R*), транс-сигнализация — за счет связывания комплекса *IL6* и растворимого рецептора к *IL6* с мембранным гликопротеином (*gp*) — *gp130*, что позволяет инициировать передачу *IL6*-зависимого активационного сигнала в клетках, не экспрессирующих *mIL6R*. Оба пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus family tyrosine kinase) тирозинкиназы (*JAK1*, *JAK2* и *Tyk2*), в свою очередь вызывающей рекрутирование и фосфорилирование латентных факторов транскрипции *STAT1* (signal transducers and activators of transcription 1) и *STAT3*, регулирующих синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов [20].

Современные исследования обнаруживают связь между однонуклеотидными полиморфизмами в гене *IL-6* и риском возникновения ОА. Влияние *IL-6* на возникновение и течение ОА определяют, в первую очередь, полиморфные варианты его промотора [21]. Так, недавнее исследование шести ключевых SNP промоторной области гена *IL-6* показало, что у пациентов с «гаплотипом восприимчивости» (GGGGCT) риск развития остеоартрита достоверно выше, а у пациентов с «защитным гаплотипом» (CGAGGC) вероятность возникновения ОА, наоборот, значительно снижена [22].

Другим важным провоспалительным цитокином, вероятно, играющим большую роль в развитии воспаления при ОА, является *IL-17*, который синтезируется особой субпопуляцией Т-хелперов *Th17* [23]. *IL-17* действует двумя путями. Через канонический путь активируется транскрипция *IL-17A*-целевых генов, которые играют ключевую роль в воспалении и защите организма от инфекций. В частности, под действием *IL-17* запускается транскрипционный фактор *NF-kB* путей митогенактивированной белковой киназы (*MAPK*) и активируется синтез липокалина. Также известно, что *IL-17* способен оказывать синергетический эффект на действие фактора некроза опухоли (ФНО) [24]. Второй, неканонический путь, приводит к стабилизации уже транскрибированных мРНК, в частности тех, которые кодируют нестабильные в обычных условиях цитокины и хемокины. В частности, ФНО стимулирует инициацию транскрипции мРНК белка-хемоаттрактанта *CXCL1* (chemokine (C-X-C motif) ligand), а *IL-17* стабилизирует уже синтезированную мРНК [25]. В исследованиях разных авторов (Vrgoc G. [26] и Jiang L. [27]) была показана выраженная ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов в генах *IL-17* с повышенным риском развития ОА. В частности, в 3-х мета-анализах, выполненных в китайской популяции, продемонстрирована тесная связь развития ОА и наличия определенных полиморфизмов в генах *IL-17A* и *IL-17F* (*rs2275913* и *rs763780* соответственно) [28, 29, 30]. Однако авторы указывают на необходимость проверки данного утверждения в исследованиях на других этнических популяциях.

Фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, *TNFα*), один из 19 лигандов в суперсемействе

факторов некроза опухолей, наряду с *IL-1β* считается ключевым воспалительным цитокином, участвующим в патофизиологических процессах, происходящих при ОА. *TNFα* секретируется подобно *IL-1β*, и его повышенная концентрация наблюдается в тех же элементах (синовиальная жидкость, синовиальная мембрана, хрящ и субхондральный слой кости), где также обнаруживаются повышенные уровни *IL-1β* [31, 32].

Эффект *TNFα* в большинстве случаев совпадает с действием *IL-1β*, и наблюдается выраженный синергизм между двумя цитокинами, который является результатом активации одной и той же группы внутриклеточных сигнальных путей, что, в свою очередь, запускает аналогичные эффекты, которые усиливают воспаление и катаболизм в тканях суставов [32, 33]. *TNFα* влияет на блокировку хондроцитами синтеза протеогликановых компонентов, белков, связывающих протеогликаны, и коллагена II типа [34]. Как описано ранее, происходит индукция гибели хондроцитов и нарушение миграции хондропрогениторных клеток, что лишает хрящ любой возможности регенерации [35].

Также наблюдалось влияние *TNFα* и *IL-1β* на снижение эффективности дыхательной цепи и, следовательно, снижение АТФ, продуцируемого в митохондриях, расположенных в хондроцитах; кроме того, снижается потенциал митохондриальной мембраны [36].

Установлен повышенный риск более тяжелого течения ОА при полиморфизмах *TNFα* [37]. Доказано, что полиморфизм M196R гена *TNFR2*, кодирующего рецепторный белок *TNF-R2*, может предопределять развитие ОА за счет увеличения количества рецепторов к *TNFα* на поверхности хондроцитов, что приводит к нарушению их функций из-за чрезмерной активации *mTNFα* [38]. Замена G на A в позиции -308 в гене *TNF* достоверно увеличивает риск ОА. Предполагается, что этот SNP увеличивает экспрессию мРНК ФНО, из-за чего повышается воспалительный ответ и, как следствие, растет предрасположенность к ОА [39]. Также существуют данные о том, что мутации в генах ФНО способны создавать усиливающие друг друга воспалительные каскады в совокупности с мутациями в других генах, таких, как *ADAMTS-7*, экспрессирующий фермент *ADAMTS-7*, который способствует деградации хрящей, индуцируя активность металлопротеаз — цинк-зависимых белков, расщепляющих внеклеточный матрикс [40]. Кроме того, усиление экспрессии этих белков может быть вызвано и изменениями в генах самих металлопротеаз. Так, замена -77G > A (*rs2252070*) в гене *MMP-13* на 30 % повышает синтез металлопротеазы *MMP-13*, тем самым значительно утяжеляя воспалительный процесс при ОА [41].

У пациентов с ОА обнаруживают отличия и в генах человеческих лейкоцитарных антигенов (Human Leukocyte Antigens, HLA). Это группа белков поверхностных и трансмембранных рецепторов, которые входят в состав главного комплекса гистосовместимости (МНС). Мутации, ассоциированные с ОА, находят в *HLA-DRB1*01* и *HLA-DRB1*07* [42]. *DRB1* белок входит в состав HLA-DR — рецептора главного комплекса гистосовместимости (МНС II), который представлен на антигенпрезентирующих клетках (АПК) и связывается с Т-клеточным рецептором (TCR). Повышенная экспрессия *DRB1* была отмечена также в описании исследований ОА коленного и тазобедренного суставов,

выполненных с помощью полнотранскриптомного анализа ассоциаций (TWAS) [43]. При этом гаплотип HLA-DRB1*0101 ассоциирован с общим повышенным риском возникновения ОА [44], а гаплотипы HLA-DRB1 связаны с разными локализациями ОА: DRB*10 и DRB*12 ассоциированы с остеоартритом в суставах дистальных отделов верхней конечности, в то время как DRB*07 и DRB*04 – с ОА в других локализациях [45]. Исследования же на основе полногеномного ассоциативного скрининга (GWAS) показали, что однонуклеотидные замены цитозина на тимин (rs7775228 и rs10947262) в генах, кодирующих рецептор DQ2 на антигенпрезентирующих клетках – *HLA-DQ2*, также повышают вероятность возникновения ОА коленного сустава [46].

Изменения в генах противовоспалительных цитокинов также могут влиять на риск развития ОА. Интерлейкин-4 (IL-4) является цитокином, оказывающим противовоспалительный эффект при воздействии на хондроциты. IL-4 активируется при механическом стрессе и воздействует, в первую очередь, на окружающие клетки, запуская внутриклеточные механизмы, снижающие активность матричных металлопротеиназ [47]. Известные варианты *IL4* в виде вариативного числа tandemных повторов (VNTR) 3 интрона ассоциированы с повышенным риском ОА [48]. Была обнаружена связь полиморфизмов rs1805015 (S503P) и rs1801275 (Q576R) в генах рецептора к IL4 (*IL4R*) с повышенным риском ОА. Это может быть связано с нарушением взаимодействия рецептора с внутриклеточными медиаторами STAT-6 и IRS (insulin receptor substrate), и, как следствие, проводимости внутриклеточного сигнала [49]. Предрасположенность к ОА у пациентов с мутациями в гене *IL4R* в 2,4 раза выше, чем у пациентов с геном *IL4R* без таковых [50].

По данным GWAS (Genome Wide Association Study), гены, ответственные за высокий риск развития ОА, как правило, не ассоциированы с повышением риска ревматоидного артрита (РА). Так, большая часть генетических факторов риска ОА связана с генами коллагенов, провоспалительных интерлейкинов, металлопротеаз и факторов роста хрящевой ткани [51]. В то же время с повышенным риском развития РА в основном связаны гены рецепторов и внутриклеточных медиаторов сигнальных путей Т-лимфоцитов [52], в частности, дифференцировать РА от ОА позволяют гены *STAT1* (Signal transducer and activator of transcription 1) и *IL7R* [53] (ген рецептора к IL-7). Основная функция этих генов заключается в стимулировании дифференцировки Т-лимфоцитов [54]. Однако есть и гены, влияющие на патогенез как РА, так и ОА: в частности было обнаружено, что экспрессия генов *PLCH2* и *PLCB1*, ответственных за синтез фосфолипазы С, повышена как в случае РА, так и ОА, однако влияние фосфолипазы С на патогенез этих заболеваний до конца не установлен [55]. Согласно результатам ещё одного исследования, с риском возникновения как РА, так и ОА связаны гены *IL2*, *AKT1*, *TP53* (tumor protein 53). Продукт гена *IL2* является провоспалительным цитокином и оказывает активирующее влияние на клеточный иммунитет, *AKT1* способствует предотвращению апоптоза, а *TP53* является онкосупрессорным геном [56]. Кроме того, с развитием РА, как и ОА, ассоциированы гены HLA, в первую очередь, *HLA-DRB1* [57]; также для риска развития РА считаются значимыми гаплотипы DRB1*01, DRB1*04, DRB1*08 и DRB1*011 [58].

3. Механизмы эпигенетического контроля генной экспрессии при ОА

К основным механизмам эпигенетической регуляции относятся метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующие РНК (нкРНК). Для ОА характерно деметилирование генов, активирующих воспалительный ответ. При ОА снижается метилирование сайтов CpG (участков генов, состоящих из повторяющихся CG-последовательностей) в области промоторов металлопротеиназы *MMP2* (-635 позиция относительно сайта инициации транскрипции), *MMP9* (-36), *MMP13* (-110), *ADAMTS4* (-753) [59]. При ОА также снижается метилирование генов провоспалительных цитокинов IL1α и TNF, что коррелирует с повышенной экспрессией этих генов [60, 61]. Деметилирование промоторных или энхансерных сайтов в гене *IL8* связано с повышенной экспрессией этих генов в хряще, пораженном ОА [62]. Снижение метилирования чувствительных к NF-κB (ядерному фактору каппа-В) энхансерных участков *iNOS* (индуцируемой синтазы оксида азота) встречалось чаще в пораженных ОА хрящах, чем в нормальной хрящевой ткани. Предполагается, что потеря метилирования приводит к индукции с помощью NF-κB синтеза *iNOS*, которая образует реактивные формы азота, вызывающие местное воспаление [63].

Посттрансляционные модификации гистонов посредством ацетилирования, метилирования и других обратимых химических модуляций регулируют экспрессию генов с помощью контроля уплотнения хроматина, взаимодействия с факторами транскрипции, а также предоставления сигналов для считывателей кода хроматина. При ОА наблюдается повышенное ацетилирование гистонов в промоторной области *IL-6* [64], что ведет к повышению активности данного интерлейкина; к такому же эффекту приводит ингибирование гистоновых деацетилаз (HDAC) I и II [65]. Деацетилазы гистона H3 *KDM6A* и *JMJD3* (*KDM6B*), осуществляющие триметилирование лизина в 27 положении (H3K27me3), регулируют активность хондроцитов посредством ингибирования экспрессии генов противовоспалительных цитокинов, индуцированной TGFβ (трансформирующий фактор роста бета). Деацетилаза сиртуина *SIRT1* (NAD⁺-зависимая HDAC) обеспечивает хондропротекторные функции, однако при ОА экспрессия *SIRT1* в хрящах снижена, что ведет к увеличению апоптоза хондроцитов; к тому же *SIRT1* инициирует снижение воспалительного ответа путем деацетилирования субъединицы p65 NF-κB и блокирования связывания NF-κB с ДНК в хондроцитах. Повышенная экспрессия *SIRT1*, напротив, может ингибировать провоспалительный эффект индукции IL1β в хондроцитах человека. У мышей снижение экспрессии *SIRT1* в хондроцитах способствовало ускоренному прогрессированию ОА, а внутрисуставная инъекция природного фенола ресвератрола ослабляла прогрессию ОА путем активации *SIRT1* [61].

МикроРНК (miRNA) – это некодирующие РНК, обеспечивающие РНК-интерференцию, один из способов подавления избыточной экспрессии генов [66]. Было установлено, что ряд микроРНК может влиять на активность воспалительных процессов при ОА и, как следствие, вносить свой вклад в патогенез этого заболевания [67]. В частности, микроРНК способны модулировать воспаление, участвуя в регуляции NF-κB1

(miR-9) [68] и SDF1/CXCR4 путей (miR-221-3p) [69]. МикроРНК-9 подавляет избыточную экспрессию матриксной металлопротеиназы 13 (*MMP-13*) и ингибирует таким образом разрушение коллагена [70]. Кроме

того, снижение экспрессии *MMP-13* с помощью РНК-интерференции может осуществляться опосредованно путем снижения экспрессии лептина, который индуцирует синтез *MMP-13* [71].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о роли генетических (табл. 1) и эпигенетических (табл. 2) изменений в иммунной системе при ОА, поскольку наблюдается ассоциация мутаций в генах провоспалительных цитокинов, HLA и металлопротеаз с клиническими

проявлениями ОА. Это говорит о необходимости более тщательного обследования пациентов с ОА и возможном внедрении новых методов лечения при агрессивном течении болезни, направленных на снижение патологической реакции иммунной системы.

Таблица 1

Генетически обусловленные изменения иммунной системы, ассоциированные с остеоартритом

Название гена	Характер изменения	Автор
<i>IL-1b</i>	Повышение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1)	Smith A.J.P. et al. [12]
<i>IL1R</i>	Повышение экспрессии рецепторов к провоспалительным цитокинам (IL-1)	Moxley G., Meulenbelt I., Chapman K. [16]
<i>IL-6</i>	Повышение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-6)	Singh M., Mastana S., Singh S. [22]
<i>IL-17A, IL-17F</i>	Повышение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-17A, IL-17F)	Hartupee, J., Liu, C., Novotny, M. [25]
<i>TNFR2</i>	Повышение экспрессии рецепторов к провоспалительным цитокинам (TNF α)	Kou S., Wu Y. [39]
<i>ADAMTS-7</i>	Повышение связывания металлопротеаз	Lai Y. et al. [40]
<i>HLA-DRB1</i>	Повышение экспрессии рецепторов МНС II на АПК	Ramonda R. [42]
<i>HLA-DQ2</i>	Повышение экспрессии рецепторов МНС II на АПК	Shi D., Zheng Q., Chen D. [46]
<i>IL4</i>	Снижение экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-4)	Yigit S., Inanir A., Tekcan A. [48]
<i>IL4R</i>	Снижение активности рецептора к противовоспалительным цитокинам (IL-4)	Vargiolu M., Silvestri T., Bonora E. [49]
<i>IL2</i>	Повышение экспрессии провоспалительного цитокина (IL-2)	Zhu N. et al. [56]
<i>PLCH2</i>	Повышение экспрессии фосфолипазы C	Li H. et al. [55]
<i>PLCB1</i>	Повышение экспрессии фосфолипазы C	Li H. et al. [70]
<i>AKT1</i>	Повышение экспрессии серинтреониновой протеинкиназы	Zhu N. et al. [56]
<i>TP53</i>	Повышение экспрессии онкосупрессорного белка p53	Zhu N. et al. [56]

Таблица 2

Изменения в эпигенетической регуляции генов иммунной системы при остеоартрите

Название гена	Характер изменения эпигенетической регуляции	Автор
<i>MMP2</i>	Деметилирование, увеличение экспрессии	Roach H.I., Yamada N., Cheung K.S. [59]
<i>MMP9</i>	Деметилирование, увеличение экспрессии	Roach H.I., Yamada N., Cheung K.S. [59]
<i>MMP13</i>	Деметилирование, увеличение экспрессии	Iliopoulos D., Malizos K.N., Tsezou A. [60]
<i>ADAMTS4</i>	Деметилирование, увеличение экспрессии	Shen J. et al. [61]
<i>iNOS</i>	Деметилирование, увеличение экспрессии	de Andrés M.C., Imagawa K., Hashimoto K. [63]
<i>IL-6</i>	Гиперацетилирование, деметилирование, увеличение экспрессии	Yang F., Zhou S., Wang C. [64]
<i>NF-κB</i>	Гиперацетилирование вследствие ингибирования сиртуиновых деацетилаз	Chen K., Rajewsky N. [66]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеоартрит является мультифакториальным полигенным заболеванием. В настоящий момент описаны как генетические факторы риска развития ОА, так и характерные для больных с ОА особенности эпигенетической регуляции.

У пациентов с ОА чаще, чем у здоровых людей обнаруживаются изменения последовательности нуклеотидов в генах, связанных с регуляцией процесса воспаления, в том числе мутации в генах провоспалительных цитокинов (*IL-1*, *IL-6*, *IL-17*, *TNF*) и рецепторов к ним, в генах металлопротеаз, в генах HLA и в гене противовоспалительного цитокина (*IL-4*), снижающие его регуляторную активность.

Имеются сведения о полиморфизмах в генах, связанных с регуляцией воспалительного процесса, характерных как для остеоартрита, так и для ревматоидного артрита, в частности в генах фосфолипаз *PLCH2* и *PLCB1* и генах *IL-2*.

К особенностям эпигенетической регуляции при остеоартрите относится снижение метилирования промоторов генов провоспалительных цитокинов и металлопротеаз (*MMP2*, *MMP9*, *MMP13*, *ADAMTS4*, *TNF*, *IL1*), а также энхансерных участков *iNOS*, чувствительных к NF- κ B. У пациентов с ОА отмечена повышенная активность гистоновых ацетилаз в зоне промотора *IL-6*. Экспрессия противовоспалительных цитокинов, наоборот, понижена из-за сниженной активности деацетилазы *SIRT1*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 2. С. 9-21.
- Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 / S. Safiri, A.A. Kolahi, E. Smith, C. Hill, D. Bettampadi, M.A. Mansournia, D. Hoy, A. Ashrafi-Asgarabad, M. Sepidarkish, A. Almasi-Hashiani, G. Collins,

- J. Kaufman, M. Qorbani, M. Moradi-Lakeh, A.D. Woolf, F. Guillemain, L. March, M. Cross // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79, No 6. P. 819-828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
3. Loeser R.F., Collins J.A., Diekmann B.O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016. Vol. 12, No 7. P. 412-420. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.65.
4. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов, В.Т. Тимофеев // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2019. Т. 3, № 11-2. С. 44-47.
5. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания / Л.В. Лучихина, О.И. Мендель, В. Мендель, Т.Н. Голухов // *Современная ревматология.* 2017. Т. 11, № 1. С. 4-11.
6. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Н. Романова // *Современная ревматология.* 2019. Т. 13, № 2. С. 105-111.
7. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications // *Arthritis Res. Ther.* 2017. Vol. 19, No 1. P. 18-27. DOI: 10.1186/s13075-017-1229-9.
8. Goldring S.R., Goldring M.B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016. Vol. 12, No 11. P. 632-644. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.148.
9. The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women: results of a classic twin study / A.J. MacGregor, L. Antoniadis, M. Matson, T. Andrew, T.D. Spector // *Arthritis Rheum.* 2000. Vol. 43, No 11. P. 2410-2416. DOI: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2410::AID-ANR6>3.0.CO;2-E.
10. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study / T.D. Spector, F. Cicuttini, J. Baker, J. Loughlin, D. Hart // *BMJ.* 1996. Vol. 312, No 7036. P. 940-943. DOI: 10.1136/bmj.312.7036.940.
11. Genetic factors contribute more to hip than knee surgery due to osteoarthritis – a population-based twin registry study of joint arthroplasty / K. Magnusson, K. Scurrah, E. Ystrom, R.E. Ørstavik, T. Nilsen, Ó.A. Steingrimsdóttir, P. Ferreira, A.M. Fenstad, O. Furnes, K.B. Hagen // *Osteoarthritis Cartilage.* 2017. Vol. 25, No 6. P. 878-884. DOI: 10.1016/j.joca.2016.12.015.
12. Extended haplotypes and linkage disequilibrium in the IL1R1-IL1A-IL1B-IL1RN gene cluster: association with knee osteoarthritis / A.J. Smith, L.J. Keen, M.J. Billingham, M.J. Perry, C.J. Elson, J.R. Kirwan, J.E. Sims, M. Doherty, T.D. Spector, J.L. Bidwell // *Genes Immun.* 2004. Vol. 5, No 6. P. 451-460. DOI: 10.1038/sj.gene.6364107.
13. Kawai T., Akira S. TLR signaling // *Semin. Immunol.* 2007. Vol. 19, No 1. P. 24-32. DOI: 10.1016/j.smim.2006.12.004.
14. Gene expression profiling of serum- and interleukin-1 beta-stimulated primary human adult articular chondrocytes – a molecular analysis based on chondrocytes isolated from one donor / T. Aigner, L. McKenna, A. Zien, Z. Fan, P.M. Gebhard, R. Zimmer // *Cytokine.* 2005. Vol. 31, No 3. P. 227-240. DOI: 10.1016/j.cyto.2005.04.009.
15. The interleukin-1 receptor in normal and osteoarthritic human articular chondrocytes. Identification as the type I receptor and analysis of binding kinetics and biologic function / J. Martel-Pelletier, R. McCollum, J. DiBattista, M.P. Faure, J.A. Chin, S. Fournier, M. Sarfati, J.P. Pelletier // *Arthritis Rheum.* 1992. Vol. 35, No 5. P. 530-540. DOI: 10.1002/art.1780350507.
16. Interleukin-1 region meta-analysis with osteoarthritis phenotypes / G. Moxley, I. Meulenbelt, K. Chapman, C.M. van Duin, P.E. Slagboom, M.C. Neale, A.J. Smith, A.J. Carr, J. Loughlin // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18, No 2. P. 200-207. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.006.
17. Interleukin-1 is not involved in synovial inflammation and cartilage destruction in collagenase-induced osteoarthritis / S.C. van Dalen, A.B. Blom, A.W. Sløetjes, M.M. Helsen, J. Roth, T. Vogl, F.A. van de Loo, M.I. Koenders, P.M. van der Kraan, W.B. van den Berg, M.H. van den Bosch, P.L. van Lent // *Osteoarthritis Cartilage.* 2017. Vol. 25, No 3. P. 385-396. DOI: 10.1016/j.joca.2016.09.009.
18. 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 / H.J. Kerkhof, M. Doherty, N.K. Arden, S.B. Abramson, M. Attur, S.D. Bos, C. Cooper, E.M. Dennison, S.A. Doherty, E. Evangelou, D.J. Hart, A. Hofman, K. Javadi, I. Kerna, K. Kisand, M. Kloppenburg, S. Krasnokutsky, R.A. Maciewicz, I. Meulenbelt, K.R. Muir, F. Rivadeneira, J. Samuels, M. Sezzin, E. Slagboom, A.J. Smith, T.D. Spector, A. Tamm, A.G. Uitterlinden, M. Wheeler, G. Zhai, W. Zhang, J.B. van Meurs, A.M. Valdes // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011. Vol. 19, No 3. P. 265-271. DOI: 10.1016/j.joca.2010.12.003.
19. Westacott C.I., Sharif M. Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction? // *Semin. Arthritis Rheum.* 1996. Vol. 25, No 4. P. 254-272. DOI: 10.1016/s0049-0172(96)80036-9.
20. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология.* 2019. Т. 57, № 3. С. 318-327.
21. Interleukin-6 from subchondral bone mesenchymal stem cells contributes to the pathological phenotypes of experimental osteoarthritis / X. Wu, L. Cao, F. Li, C. Ma, G. Liu, Q. Wang // *Am. J. Transl. Res.* 2018. Vol. 10, No 4. P. 1143-1154.
22. Promoter polymorphisms in IL-6 gene influence pro-inflammatory cytokines for the risk of osteoarthritis / M. Singh, S. Mastana, S. Singh, P.K. Juneja, T. Kaur, P. Singh // *Cytokine.* 2020. Vol. 127. P. e154985. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.154985.
23. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени / О.С. Костарева, А.Г. Габдулхаков, И.А. Коляденко, М.Б. Гарбер, С.В. Тищенко // *Успехи биологической химии.* 2019. Т. 59. С. 393-418.
24. Hwang S.Y., Kim H.Y. Expression of IL-17 homologs and their receptors in the synovial cells of rheumatoid arthritis patients // *Mol. Cells.* 2005. Vol. 19, No 2. P. 180-184.
25. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization / J. Hartupée, C. Liu, M. Novotny, X. Li, T. Hamilton // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179, No 6. P. 4135-4141. DOI: 10.4049/jimmunol.179.6.4135.
26. Interleukin-17 and Toll-like receptor 10 genetic polymorphisms and susceptibility to large joint osteoarthritis / G. Vrgoc, J. Vrbanc, R.K. Eftedal, P.L. Dembic, S. Balen, Z. Dembic, Z. Jotanovic // *J. Orthop. Res.* 2018. Vol. 36, No 6. P. 1684-1693. DOI: 10.1002/jor.23823.
27. Association between interleukin-17A/F single nucleotide polymorphisms and susceptibility to osteoarthritis in a Chinese population / L. Jiang, X. Zhou, Y. Xiong, J. Bao, K. Xu, L. Wu // *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98, No 12. P. e14944. DOI: 10.1097/MD.0000000000001494.
28. Association of IL-17A-197G/A and IL-17F-7488T/C polymorphisms and osteoarthritis susceptibility: A meta-analysis / S. Gao, C. Mao, J. Cheng, Q. Deng, W. Sheng // *Int. J. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 23, No 1. P. 37-46. DOI: 10.1111/1756-185X.15373.
29. Association between the polymorphism of IL-17A and IL-17F gene with knee osteoarthritis risk: a meta-analysis based on case-control studies / F. Lu, P. Liu, Q. Zhang, W. Wang, W. Guo // *J. Orthop. Surg. Res.* 2019. Vol. 14, No 1. P. 445. DOI: 10.1186/s13018-019-1495-0.
30. Correlation between Interleukin-17 gene polymorphism and osteoarthritis susceptibility in Han Chinese population / Y. Bai, S. Gao, Y. Liu, S. Jin, H. Zhang, K. Su // *BMC. Med. Genet.* 2019. Vol. 20, No 1. P. 20. DOI: 10.1186/s12881-018-0736-0.
31. Bodmer J.L., Schneider P., Tschoep J. The molecular architecture of the TNF superfamily // *Trends Biochem. Sci.* 2002. Vol. 27, No 1. P. 19-26. DOI: 10.1016/s0968-0004(01)01995-8.
32. Раймиев К.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2018. Т. 10, № 3. С. 19-27.
33. Roman-Blas J.A., Jimenez S.A. NF-kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14, No 9. P. 839-848. DOI: 10.1016/j.joca.2006.04.008.
34. Séguin C.A., Bernier S.M. TNFalpha suppresses link protein and type II collagen expression in chondrocytes: Role of MEK1/2 and NF-kappaB signaling pathways // *J. Cell Physiol.* 2003. Vol. 197, No 3. P. 356-369. DOI: 10.1002/jcp.10371.
35. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit migration activity of chondrogenic progenitor cells from non-fibrillated osteoarthritic cartilage / H. Joos, A. Wildner, C. Hogrefe, H. Reichel, R.E. Brenner // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15, No 5. P. R119. DOI: 10.1186/ar4299.
36. Mitochondrial activity is modulated by TNFalpha and IL-1beta in normal human chondrocyte cells / M.J. López-Arredondo, B. Caramés, M.A. Martín, B. Cillero-Pastor, M. Lires-Dean, I. Fuentes-Boquete, J. Arenas, F.J. Blanco // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14, No 10. P. 1011-1022. DOI: 10.1016/j.joca.2006.03.008.
37. TNF-α and TNF-β Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Osteoarthritis in a Korean Population / L. Han, J.H. Song, J.H. Yoon, Y.G. Park, S.W. Lee, Y.J. Choi, S.W. Nam, J.Y. Lee, W.S. Park // *Korean J. Pathol.* 2012. Vol. 46, No 1. P. 30-37. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.1.30.
38. Tumor necrosis factor receptor 2 M196R polymorphism in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: relationship with sTNFR2 levels and clinical features / E. Oregón-Romero, M. Vázquez-Del Mercado, R.E. Navarro-Hernández, N. Torres-Carrillo, G. Martínez-Bonilla, I. Estrada-García, H. Rangel-Villalobos, J.F. Muñoz-Valle // *Rheumatol. Int.* 2006. Vol. 27, No 1. P. 53-59. DOI: 10.1007/s00296-006-0159-7.
39. Kou S., Wu Y. Meta-analysis of tumor necrosis factor alpha-308 polymorphism and knee osteoarthritis risk // *BMC. Musculoskelet. Disord.* 2014. Vol. 15. P. 373. DOI: 10.1186/1471-2474-15-373.

40. ADAMTS-7 forms a positive feedback loop with TNF- α in the pathogenesis of osteoarthritis / Y. Lai, X. Bai, Y. Zhao, Q. Tian, B. Liu, E.A. Lin, Y. Chen, B. Lee, C.T. Appleton, F. Beier, X.P. Yu, C.J. Liu // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73, No 8. P. 1575-1584. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203561.
41. Association of IL-6, IL-8, MMP-13 gene polymorphisms with knee osteoarthritis susceptibility in the Chinese Han population / G. Sun, C.L. Ba, R. Gao, W. Liu, Q. Ji // *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39, No 2. P. BSR20181346. DOI: 10.1042/BSR20181346.
42. Immunogenetic aspects of erosive osteoarthritis of the hand in patients from northern Italy / R. Ramonda, E. Musacchio, C. Campana, M. Frigato, P. Frallonardo, V. Barbieri, A. Piccoli, C. Valvason, V. Bronte, P. Zanovello, L. Punzi // *Scand. J. Rheumatol.* 2011. Vol. 40, No 2. P. 139-144. DOI: 10.3109/03009742.2010.507216.
43. Integration of transcriptome-wide association study and messenger RNA expression profile to identify genes associated with osteoarthritis / X. Qi, F. Yu, Y. Wen, P. Li, B. Cheng, M. Ma, S. Cheng, L. Zhang, C. Liang, L. Liu, F. Zhang // *Bone Joint Res.* 2020. Vol. 9, No 3. P. 130-138. DOI: 10.1302/2046-3758.93.BJR-2019-0137.R1.
44. The association between knee osteoarthritis and HLA-DRB1* 0101 in the east of Iran / O. Kooshkaki, E. Atabati, M. Shayesteh, F. Salmani, G.A. Sarab // *Curr. Rheumatol. Rev.* 2020. Vol. 16, No 2. P. 134-138. DOI: 10.2174/1573397115666190716114738.
45. HLA-DRB1 alleles and osteoarthritis in a group of patients living in Liguria-Italy / G. Rovetta, L. Buffrini, P. Monteforte, M.C. Grignolo, L. Molfetta // *Minerva. Med.* 2006. Vol. 97, No 3. P. 271-275.
46. Association of single-nucleotide polymorphisms in HLA class II/III region with knee osteoarthritis / D. Shi, Q. Zheng, D. Chen, L. Zhu, A. Qin, J. Fan, J. Liao, Z. Xu, Z. Lin, P. Norman, J. Xu, T. Nakamura, K. Dai, M. Zheng, Q. Jiang // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18, No 11. P. 1454-1457. DOI: 10.1016/j.joca.2010.07.009.
47. Integrin-interleukin-4 mechanotransduction pathways in human chondrocytes / D.M. Salter, S.J. Millward-Sadler, G. Nuki, M.O. Wright // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2001. No 391 Suppl. P. S49-S60. DOI: 10.1097/00003086-200110001-00006.
48. Significant association of interleukin-4 gene intron 3 VNTR polymorphism with susceptibility to knee osteoarthritis / S. Yigit, A. Inanir, A. Tekcan, E. Tural, G.T. Ozturk, G. Kismali, N. Karakus // *Gene.* 2014. Vol. 537, No 1. P. 6-9. DOI: 10.1016/j.gene.2013.12.060.
49. Interleukin-4/interleukin-4 receptor gene polymorphisms in hand osteoarthritis / M. Vargiolu, T. Silvestri, E. Bonora, P. Dolzani, L. Pulsatelli, O. Addimanda, L. Mancarella, L. Punzi, A. Fioravanti, A. Facchini, G. Romeo, R. Meliconi // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18, No 6. P. 810-816. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.005.
50. Forster T., Chapman K., Loughlin J. Common variants within the interleukin 4 receptor alpha gene (IL4R) are associated with susceptibility to osteoarthritis // *Hum. Genet.* 2004. Vol. 114, No 4. P. 391-395. DOI: 10.1007/s00439-004-1083-0.
51. Warner S.C., Valdes A.M. The Genetics of Osteoarthritis: A Review // *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* 2016. Vol. 1, No 1. P. 140-153. DOI: 10.3390/jfkm1010140.
52. Dedmon L.E. The genetics of rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2020. Vol. 59, No 10. P. 2661-2670. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa232.
53. Identification of potential biomarkers for differential diagnosis between rheumatoid arthritis and osteoarthritis via integrative genome wide gene expression profiling analysis / R. Zhang, X. Yang, J. Wang, L. Han, A. Yang, J. Zhang, D. Zhang, B. Li, Z. Li, Y. Xiong // *Mol. Med. Rep.* 2019. Vol. 19, No 1. P. 30-40. DOI: 10.3892/mmr.2018.9677.
54. ElKassar N., Gress R.E. An overview of IL-7 biology and its use in immunotherapy // *J. Immunotoxicol.* 2010. Vol. 7, No 1. P. 1-7. DOI: 10.3109/15476910903453296.
55. Comparison of molecular mechanisms of rheumatoid arthritis and osteoarthritis using gene microarrays / H. Li, Z. Hao, L. Zhao, W. Liu, Y. Han, Y. Bai, J. Wang // *Mol. Med. Rep.* 2016. Vol. 13, No 6. P. 4599-4605. DOI: 10.3892/mmr.2016.5144.
56. Identification of key genes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis based on bioinformatics analysis / N. Zhu, J. Hou, Y. Wu, G. Li, J. Liu, G. Ma, B. Chen, Y. Song // *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, No 22. P. e10997. DOI: 10.1097/MD.00000000000010997.
57. The interplay between citrullination and HLA-DRB1 polymorphism in shaping peptide binding hierarchies in rheumatoid arthritis / Y.T. Ting, J. Petersen, S.H. Ramarathnam, S.W. Scally, K.L. Loh, R. Thomas, A. Suri, D.G. Baker, A.W. Purcell, H.H. Reid, J. Rossjohn // *J. Biol. Chem.* 2018. Vol. 293, No 9. P. 3236-3251. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001013.
58. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: Diagnostic clues emerging from a meta-analysis / A. de Silvestri, C. Capittini, D. Poddighe, G.L. Marseglia, L. Mascaretti, E. Bevilacqua, V. Scotti, C. Rebuffi, A. Pasi, M. Martinetti, C. Tinelli // *Autoimmun. Rev.* 2017. Vol. 16, No 12. P. 1230-1236. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.007.
59. Association between the abnormal expression of matrix-degrading enzymes by human osteoarthritic chondrocytes and demethylation of specific CpG sites in the promoter regions / H.I. Roach, N. Yamada, K.S. Cheung, S. Tilley, N.M. Clarke, R.O. Oreffo, S. Kokubun, F. Bronner // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52, No 10. P. 3110-3124. DOI: 10.1002/art.21300.
60. Iliopoulos D., Malizos K.N., Tsezou A. Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66, No 12. P. 1616-1621. DOI: 10.1136/ard.2007.069377.
61. Inflammation and epigenetic regulation in osteoarthritis / J. Shen, Y. Abu-Amer, R.J. O'Keefe, A. McAlinden // *Connect. Tissue Res.* 2017. Vol. 58, No 1. P. 49-63. DOI: 10.1080/03080207.2016.1208655.
62. Epigenetic regulation of interleukin-8, an inflammatory chemokine, in osteoarthritis / A. Takahashi, M.C. de Andrés, K. Hashimoto, E. Itoi, R.O. Oreffo // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 11. P. 1946-1954. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.168.
63. Loss of methylation in CpG sites in the NF- κ B enhancer elements of inducible nitric oxide synthase is responsible for gene induction in human articular chondrocytes / M.C. de Andrés, K. Hashimoto, A. Gonzalez, H.I. Roach, M.B. Goldring, R.O. Oreffo // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65, No 3. P. 732-742. DOI: 10.1002/art.37806.
64. Epigenetic modifications of interleukin-6 in synovial fibroblasts from osteoarthritis patients / F. Yang, S. Zhou, C. Wang, Y. Huang, H. Li, Y. Wang, Z. Zhu, J. Tang, M. Yan // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 43592. DOI: 10.1038/srep43592.
65. Makki M.S., Haqqi T.M. Histone deacetylase inhibitor vorinostat (SAHA) suppresses IL-1 β -induced matrix metalloproteinase-13 expression by inhibiting IL-6 in osteoarthritis chondrocyte // *Am. J. Pathol.* 2016. Vol. 186, No 10. P. 2701-2708. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.06.010.
66. Chen K., Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs // *Nat. Rev. Genet.* 2007. Vol. 8, No 2. P. 93-103. DOI: 10.1038/nrg1990.
67. Zhang M., Lygrisse K., Wang J. Role of MicroRNA in Osteoarthritis // *J. Arthritis.* 2017. Vol. 6, No 2. P. 239. DOI: 10.4172/2167-7921.1000239.
68. MicroRNA-9 regulates the development of knee osteoarthritis through the NF- κ B1 pathway in chondrocytes / R. Gu, N. Liu, S. Luo, W. Huang, Z. Zha, J. Yang // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95, No 36. P. e4315. DOI: 10.1097/MD.0000000000004315.
69. Downregulation of miR-221-3p contributes to IL-1 β -induced cartilage degradation by directly targeting the SDF1/CXCR4 signaling pathway / X. Zheng, F.C. Zhao, Y. Pang, D.Y. Li, S.C. Yao, S.S. Sun, K.J. Guo // *J. Mol. Med. (Berl).* 2017. Vol. 95, No 6. P. 615-627. DOI: 10.1007/s00109-017-1516-6.
70. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis / H. Li, D. Wang, Y. Yuan, J. Min // *Arthritis Res. Ther.* 2017. Vol. 19, No 1. P. 248. DOI: 10.1186/s13075-017-1454-2.
71. Simon T.C., Jeffries M.A. The Epigenomic Landscape in Osteoarthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2017. Vol. 19, No 6. P. 30. DOI: 10.1007/s11926-017-0661-9.

Статья поступила в редакцию 12.04.2021; одобрена после рецензирования 29.06.2021; принята к публикации 26.01.2022.

The article was submitted 12.04.2021; approved after reviewing 29.06.2021; accepted for publication 26.01.2022.

Информация об авторах:

1. Юрий Антонович Казанцев – jk1999@yandex.ru;
2. Арина Тимуровна Уразаева – arina.urazaeva@mail.ru;
3. Рустам Наилевич Мустафин – кандидат биологических наук, ruji79@mail.ru;
4. Светлана Степановна Дерябина – кандидат биологических наук, ssderyabina@gmail.com.

Information about the authors:

1. Yuriy A. Kazancev – jk1999@yandex.ru;
2. Arina T. Urazaeva – arina.urazaeva@mail.ru;
3. Rustam N. Mustafin – Candidate of Biological Sciences, ruji79@mail.ru;
4. Svetlana S. Deryabina – Candidate of Biological Sciences, ssderyabina@gmail.com.