

полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации за десятилетний период (2002—2012 гг.) по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. — 2014. — № 2. — С.4—12.
2. Аполихин, О.И. Инвалидность вследствие заболеваний мочеполовой системы в Российской Федерации по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Т.В. Солнцева // Экспериментальная и клиническая урология. — 2012. — № 1. — С.37—46.
3. Глыбочко, П.В. Российская урология в XXI в. / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев // Урология. — 2015. — № 5. — С.4—9.
4. Максимов, В.А. Современный взгляд на проблему скрининга рака предстательной железы / В.А. Максимов, Д.Ю. Пушкар, М.С. Умаров // Урология. — 2009. — № 5. — С.74—77.
5. Президиум РАН: Фундаментальные исследования и инновации в практической урологии. 29 июня 2016 г. Материалы портала «Научная Россия». — URL: <https://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>
6. Сообщение чл.-корр. РАН О.Б. Лоран на Президиуме РАН: Фундаментальные исследования и инновации в практической урологии 28 июня 2016 г. — URL: <http://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. — 232 с.

REFERENCES

1. Apolikhin OI, Sivkov AV, Beshliev DA, Solntseva TV, Komarova VA. Analiz uronefrologicheskoy zabelevaemosti v Rossijskoj Federacii za desjatiletnij period (2002-2012 godah) po dannym oficial'noj statistiki [The analysis of uronephrological morbidity in the Russian Federation for a ten-year period (2002-2012) according to official statistics]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija [Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya]. 2014; 2: 4–12.
2. Apolikhin OI, Sivkov AV, Solntseva TV. Invalidnost' vsledstvie zabelevanij mochepolovoj sistemy v Rossijskoj Federacii po dannym oficial'noj statistiki [Disability due to diseases of the genitourinary system in the Russian Federation according to official statistics]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija [Experimental and clinical urology]. 2012; 1: 37–46.
3. Glybochko PV. Rossijskaja urologija v XXI veke [Russian urology in the XXI century]. Urologija [Urology]. 2015; 5: 4–9.
4. Maksimov VA, Pushkar DY, Umarov MS. Sovremennij vzgljad na problemu skrininga raka predstatel'noj zhelezy [The modern view on the problem of cancer screening of the prostate gland]. Urology [Urology]. 2009. (5): 74–77.
5. Prezidium RAN [Presidium of the Russian Academy of Sciences]. Fundamental'nye issledovaniya i innovacii v prakticheskoy urologii [Fundamental research and innovations in practical urology]. Materialy portala «Nauchnaja Rossija» [Materials of the portal «Scientific Russia»]. 2016; access mode <https://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>
6. Loran OB. Fundamental'nye issledovaniya i innovatsii v prakticheskoy urologii [Fundamental Research and Innovation in Practical Urology]. Moscow. 2016; Available at: <http://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>.
7. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrov GV. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Russii v 2013 godu [The state of oncological assistance to the population of Russia in 2013]. Moscow: FGBU «MNI OI imeni P.A. Gercena» [MCRI them. PA Herzen]; 2013; 232 p.

© М.А. Кабалык, 2017

УДК 616.728.3-002:616.12-008.331.1

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

КАБАЛЫК МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, ассистент института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2, e-mail: taxi_maxim@mail.ru

Реферат. Цель исследования — изучить взаимосвязи между сосудистым ремоделированием и факторами клеточной дифференцировки, пролиферации и апоптоза у больных остеоартритом с артериальной гипертонией.

Материал и методы. В рандомизированное поперечное исследование было включено 65 больных остеоартритом коленных суставов, среди которых 58 женщин и 7 мужчин в возрасте (66,7±7,9) года и длительностью заболевания от 1 до 18 лет. В группу сравнения были включены 40 больных артериальной гипертонией без остеоартрита в возрасте (63,8±6,5) года. В качестве группы контроля были включены 18 больных без артериальной гипертонии и остеоартрита в возрасте (59,6±8,3) года, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. Проводили оценку суставного статуса с использованием визуальной аналоговой шкалы боли, опросника WOMAC, измеряли толщину комплекса интима-медиа на общей сонной артерии. В плазме крови определяли фактор роста и дифференцировки 5 (GDF-5), фактор, связанный с апоптозом (Fas), индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1 (OSGIN-1). **Результаты и их обсуждение.** Наибольшее содержание Fas наблюдалось в группе больных остеоартритом, что имело статистически значимые различия с группой больных артериальной гипертонией без остеоартрита и группой контроля. Концентрация OSGIN-1 была значимо выше в группе больных остеоартритом с артериальной гипертонией по сравнению с группой контроля и не имела до-

стоверных различий между группами гипертензивных больных. Уровень GDF-5 был статистически значимо выше в группе больных остеоартритом по сравнению с группой больных артериальной гипертензией без остеоартрита и группой контроля. Изучение особенностей анамнеза больных показало, что в группе больных остеоартритом с артериальной гипертензией продолжительность остеоартрита составила $(7,08 \pm 3,13)$ года, артериальной гипертензией — $(15,53 \pm 5,56)$ года. Продолжительность анамнеза артериальной гипертензии до дебюта остеоартрита в этой группе больных составила в среднем $(8,45 \pm 2,43)$ года. Максимальный уровень боли по визуальной аналоговой шкале боли и WOMAC наблюдался у больных остеоартритом, которые имели толщину комплекса интима-медиа на общей сонной артерии более 1,1 мм, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами, имевшими толщину комплекса интима-медиа на общей сонной артерии менее 0,9 мм. **Выводы.** Степень сосудистого ремоделирования связана с клиническими проявлениями остеоартрита. При остеоартрите и артериальной гипертензии наблюдается дисбаланс регуляции клеточного цикла и апоптоза, достигающий максимума в условиях коморбидности. Сосудистое ремоделирование в рамках кардиоваскулярного континуума при артериальной гипертензии и остеоартрите имеет тесные патогенетические взаимосвязи, реализующиеся на молекулярном уровне, в том числе через регуляцию клеточного цикла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеоартрит, сосудистое ремоделирование, GDF-5, OSGIN-1.

Для ссылки: Кабалык, М.А. Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертензией / М.А. Кабалык // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 5. — С.29—35. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35.

MOLECULAR INTERRELATION OF VASCULAR REMODELING IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

KABALYK MAXIM A., C. Med. Sci., assistant of professor of Institute of therapy and instrumental diagnostics of Pacific State Medical University, Russia, 690002, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2, e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Abstract. Aim. Interrelation between vascular remodeling and factors of cell differentiation, proliferation and apoptosis in patients with osteoarthritis and arterial hypertension has been studied. **Material and methods.** The study was performed on 65 patients with osteoarthritis of knee joints, including 58 women and 7 men aged $(66,7 \pm 7,9)$ years with duration of the disease 1—18 years. Comparison group included 40 patients with arterial hypertension without osteoarthritis at the age of $(63,8 \pm 6,5)$ years. 18 patients without arterial hypertension and osteoarthritis at the age of $(59,6 \pm 8,3)$ years, comparable to the main group by gender and age, were included in control group. All patients were assessed on the joint status using visual analogue pain scale, WOMAC questionnaire; the thickness of the intima-media complex has been measured on the common carotid artery. Plasma GDF-5 (growth and differentiation factor 5), Fas (apoptosis-related factor) and OSGIN-1 (oxidative stress-inducing growth inhibitor 1) have been determined. **Results and discussion.** The highest Fas level was seen in osteoarthritis group of patients, who showed statistically significant difference with the group of arterial hypertension patients without osteoarthritis and with control. The concentration of OSGIN-1 was significantly higher in the group of patients with osteoarthritis and arterial hypertension compared to control and did not show significant difference between the groups of hypertensive patients. The level of GDF-5 was significantly higher in the osteoarthritis group compared to the group of patients with arterial hypertension without osteoarthritis and to control. The study of the history of osteoarthritis and arterial hypertension revealed duration of osteoarthritis of $(7,08 \pm 3,13)$ years, arterial hypertension — $(15,53 \pm 5,56)$ years. The history of hypertension before the debut of osteoarthritis in this group of patients was in average $(8,45 \pm 2,43)$ years. The maximal pain level according to the visual analogue scale and WOMAC was observed in patients with osteoarthritis with intima-media complex thickness of common carotid artery of more than 1,1 mm, which was significantly higher in comparison with patients with intima-media complex of less than 0,9 mm. **Conclusion.** The degree of vascular remodeling is associated with clinical manifestations of osteoarthritis. Imbalanced regulation of cell cycle and apoptosis is observed in patients with osteoarthritis and arterial hypertension, reaching its maximum in comorbidity. Vascular remodeling within the cardiovascular continuum with arterial hypertension and osteoarthritis has close pathogenetic interrelations on molecular level, including via regulation of the cell cycle.

Key words: arterial hypertension, osteoarthritis, vascular remodeling, GDF-5, OSGIN-1.

For reference: Kabalyk MA. Molecular interaction of vascular remodeling in patients with osteoarthritis and arterial hypertension. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (5): 29—35. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35.

Введение. Остеоартрит (ОА) — многофакторное и гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хронический дегенеративно-воспалительный процесс, затрагивающий все ткани суставов, включая субхондральную кость, суставной хрящ, связки, синовиальную оболочку и мышцы. ОА является значимой медико-социальной проблемой для многих стран мира ввиду высокой распространенности, которая достигает 20% населения всех стран [1]. Данное заболевание требует больших экономических затрат, связанных с эндопротезированием суставов, реабилитацией и социальными выплатами лицам со стойкой утратой трудоспособности [2].

Интерес представляют результаты исследований последних лет, которые показали, что ОА является независимым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф [3]. С другой стороны, есть убедительные данные о роли сосудистого ремоделирования в развитии ОА [4, 5]. Остеоартрит и процессы сосудистого ремоделирования в рамках кардиоваскулярного континуума имеют ряд общих патофизиологических черт. Во-первых, ремоделирование тканей суставов при ОА и изменение сосудистой стенки при артериальной гипертензии (АГ) происходит под воздействием ряда провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-6, IL-4, ФНО- α и др. [6, 7]. Во-вторых, ключевыми внутриклеточными коммуникативными сигнальными

каскадами в обоих случаях являются MAPK, ERK, сигнальный путь Nf-κB и др. [8]. В-третьих, тканевое ремоделирование при ОА и АГ осуществляется под влиянием матриксных металлопротеиназ, в условиях абсолютного или относительного дефицита их ингибиторов [9]. В-четвертых, есть основания полагать, что в основе начальных этапов формирования ОА лежит изменение сосудистого русла субхондральной кости, обуславливающее нарушение трофических паттернов суставного хряща [4]. Наконец, высокая распространенность АГ у больных ОА, достигающая, по разным данным, 65—95%, позволяет предположить наличие между артериальной гипертонией и остеоартритом патогенетической общности, что дает основание сформулировать интеграционную концепцию ОА с сердечно-сосудистой коморбидностью.

Большой научно-практический интерес в последние годы сфокусирован на роли клеточных факторов роста и дифференцировки в патогенезе ОА. Так, была доказана роль целого ряда сигнальных молекул семейства трансформирующего фактора роста β (TGF-β) в репаративных процессах суставов при ОА [10]. Установлена роль апоптоза и оксидативного стресса в формировании болевого фенотипа и ремоделировании тканей при дегенеративно-воспалительных заболеваниях суставов [11, 12]. Есть данные, подчеркивающие важную роль апоптоза в формировании кардиоваскулярной патологии [13]. Доказано значение TGF-β, других факторов роста и дифференцировки в формировании сосудистого ремоделирования при АГ [9]. Эти данные подчеркивают потенциальную значимость общих молекулярно-клеточных механизмов формирования коморбидной патологии.

До настоящего времени молекулярные механизмы интеграции остеоартрита и сосудистого ремоделирования изучены недостаточно, особенно патогенетическая роль клеточного фактора роста, пролиферации и апоптоза. Дальнейшее изучение общих механизмов формирования сердечно-сосудистой коморбидности при ОА и АГ позволит установить новые патогенетические звенья для разработки новейших фармакологических подходов в профилактике и лечении.

Цель исследования — изучить взаимосвязи между сосудистым ремоделированием и факторами клеточной дифференцировки, пролиферации и апоптоза у больных ОА с АГ.

Материал и методы. Проведено рандомизированное поперечное (одномоментное) исследование, в рамках которого было обследовано 65 пациентов с ОА коленных суставов. Диагноз был верифицирован в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2010). В исследование было включено 58 (89,3%) женщин и 7 (10,7%) мужчин в возрасте (66,7±7,9) года и длительностью заболевания от 1 до 18 лет [(5,9±4,0) года]. Рентгенологическую стадию ОА оценивали согласно классификации Kellgren. Все больные ОА (100%), включенные в исследование, имели гипертоническую болезнь с продолжительностью анамнеза не менее 12 мес. В качестве группы сравнения в исследование были включены 40 больных артери-

альной гипертонией без ОА в возрасте (63,8±6,5) года. В качестве группы контроля в исследование были включены 18 больных без АГ и ОА в возрасте (59,6±8,3) года, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

Критерии исключения для всех групп пациентов: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 мес до включения в исследование, онкологические заболевания, гемохроматоз, микрокристаллические артриты, системные заболевания соединительной ткани, переломы мышечков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, тяжелая соматическая патология, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 13.03.2013).

Исследование выполнено на базе КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 3». Прием пациентов осуществлялся в кабинете врача-ревматолога. Дополнительное инструментальное обследование осуществлялось в отделении функциональной диагностики, рентгенологическом кабинете. Серологическое тестирование образцов крови пациентов проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

С целью верификации диагноза была выполнена рентгенография коленных суставов в двух проекциях на цифровом аппарате «Электрон». Сосудистое ремоделирование оценивали путем измерения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и наличия атероматозных бляшек на средней трети общей сонной артерии (ОСА). Толщину КИМ определяли с помощью ультразвукового исследования на диагностическом комплексе «ALOCA-5000». В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на три группы в зависимости от размеров КИМ: менее 0,9 мм, 0,9—1,1 мм, более 1,1 мм.

Исследования проводились в комплексе с общеклиническим и лабораторным обследованием, включающим определение систолического и диастолического артериального давления по результатам «офисных» измерений в соответствии с клиническими рекомендациями ВНОК (2013). В данном исследовании не учитывали особенности фармакотерапии АГ и ОА. Оценку суставного статуса проводили с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и опросника WOMAC.

Для определения концентраций искомым молекул в крови пациентов, включенных в исследование, использовали иммуноферментный анализ. Приняли коммерческие наборы для определения фактора роста и дифференцировки 5 (GDF-5), связанный с апоптозом фактор (Fas), индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1 (OSGIN-1) (Cloud-Clone Corp., США).

Статистический анализ результатов проводили в программной среде Statistica v. 10.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством среднего значения и его стандартного отклонения (M±m). Достоверность

различий распределения непрерывных переменных определяли, используя непараметрический z-критерий Манна — Уитни. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было более или равно 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В данном исследовании был проанализирован уровень фактора роста и дифференцировки (GDF-5), индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1 (OSGIN-1) и проапоптотический Fas-лиганд (табл. 1).

Таблица 1

Уровни молекулярных маркеров роста и дифференцировки в исследуемых группах (M±m)

Параметр	ОА с АГ	АГ без ОА	Контрольная группа
Fas	28,17±3,82*#	20,41±3,07	10,63±1,04
OSGIN-1	5,95±0,46*	4,69±1,20	3,90±0,51
GDF-5	1129,31±100,06*#	747,12±67,99	624,78±68,14

*Различия статистически значимы по сравнению с группой АГ без ОА, $p < 0,05$;

#различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

Наибольшее содержание Fas наблюдалось в группе больных ОА, что имело статистически значимые различия с группой больных АГ без ОА ($z = 2,6$, $p < 0,05$) и контрольной группой ($z = 2,8$, $p < 0,05$). Концентрация OSGIN-1 была значимо выше в группе больных ОА с АГ по сравнению с контролем ($z = 2,1$, $p < 0,05$) и не имела достоверных различий между группами гипертензивных больных ($z = 1,2$, $p > 0,05$). Уровень GDF-5 был статистически значимо выше в группе больных ОА по сравнению с группой больных АГ без ОА ($z = 2,6$, $p < 0,05$) и контрольной группой ($z = 2,8$, $p < 0,05$).

Изучение особенностей анамнеза ОА и АГ показало, что в группе больных ОА с АГ продолжительность ОА составила (7,08±3,13) года, АГ — (15,53±5,56) года. Продолжительность анамнеза АГ до дебюта ОА в этой группе больных составила в среднем (8,45±2,43) года. Анамнез АГ был статистически значимо дольше по сравнению с длительностью ОА ($z = 3,1$, $p < 0,05$). Возраст дебюта АГ у больных ОА составил (50,73±9,18) года. Продолжительность анамнеза и возраст дебюта АГ в группе больных без ОА составили соответственно (7,48±4,53) и (56,78±11,40) года. Как показал корреляционный анализ, продолжительность ОА положительно влияла на уровень боли, оцененной по WOMAC и ВАШ (соответственно $r = 0,33$, $p < 0,05$; $r = 0,43$, $p < 0,05$). Длительность анамнеза АГ прямо коррелировала с уровнем боли по ВАШ ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Возраст дебюта АГ имел обратную связь с болью по WOMAC ($r = -0,41$, $p < 0,05$). Уровни Fas и GDF-5 имели прямую корреляционную связь с длительностью АГ (соответственно $r = 0,27$, $p < 0,05$; $r = 0,29$, $p < 0,05$).

Была проведена оценка взаимосвязей молекулярных регуляторов роста и пролиферации с сосудистым ремоделированием. В группе больных

ОА с АГ уровень OSGIN-1 прямо коррелировал с толщиной КИМ ($r = 0,39$; $p < 0,05$), GDF-5 показал прямую статистически значимую связь с КИМ и наличием атером в ОА (соответственно $r = 0,46$, $p < 0,05$; $r = 0,53$, $p < 0,05$). В этой группе пациентов уровень Fas не показал достоверных связей ни с одним из показателей сосудистого ремоделирования ($p > 0,05$). У больных АГ без ОА показатели OSGIN-1 и GDF-5 также показали прямую корреляционную связь с толщиной КИМ, но она была меньшей силы (соответственно $r = 0,26$, $p < 0,05$; $r = 0,30$, $p < 0,05$). В контрольной группе больных значения Fas, OSGIN-1, GDF-5 не имели достоверных связей с показателями сосудистого ремоделирования, очевидно это было связано с тем, что все пациенты этой группы имели нормальные показатели КИМ ОА.

Как показано в табл. 2, максимальный уровень боли по ВАШ и WOMAC наблюдался у больных ОА, которые имели толщину КИМ ОА более 1,1 мм, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами, имевшими КИМ менее 0,9 мм (соответственно $z = 2,3$, $p < 0,05$; $z = 2,3$, $p < 0,05$).

Таблица 2

Клиническая характеристика групп больных ОА с АГ в зависимости от толщины КИМ ОА (M±m)

Параметр	Толщина КИМ ОА, мм		
	Менее 0,9	0,9—1,1	Более 1,1
Боль по ВАШ, мм	3,61±0,48	5,40±1,07	7,22±2,20*
Боль по WOMAC, баллы	10,67±3,82	18,80±3,64	22,31±5,22*
Ригидность по WOMAC, баллы	7,50±2,40	7,86±3,76	12,11±3,55*
Функциональный дефицит по WOMAC, баллы	77,11±10,33	65,6±8,13	79,62±11,83#
Сумма баллов анкеты WOMAC	99,67±16,48	91,9±15,15	110,06±20,70
Возраст больных, годы	63,67±2,31	61,90±8,68	67,49±7,92

*Различия статистически значимы по сравнению с группой КИМ ОА < 0,9 мм, $p < 0,05$;

#различия статистически значимы по сравнению с группой КИМ ОА 0,9—1,1 мм, $p < 0,05$.

В данном исследовании были проведены клинико-рентгенологические сопоставления изучаемых параметров. Концентрация Fas имела прямую корреляционную связь с уровнем боли и функционального дефицита по WOMAC (соответственно $r = 0,30$, $p < 0,05$; $r = 0,33$, $p < 0,05$). Данный показатель обратно коррелировал с размером краевых остеофитов ($r = -0,26$, $p < 0,05$). Уровни GDF-5 и OSGIN-1 статистически значимо коррелировали с рентгенологической стадией ОА (соответственно $r = 0,33$, $p < 0,05$; $r = 0,30$, $p < 0,05$), размерами остеофитов (соответственно $r = 0,30$, $p < 0,05$; $r = 0,29$, $p < 0,05$). OSGIN-1 показал достоверную прямую связь с уровнем боли по ВАШ ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Концентрация Fas в группе больных ОА была достоверно выше у лиц с КИМ более 1,1 мм (табл. 3) по сравнению с группами КИМ менее 0,9 мм ($z = 2,6$, $p < 0,05$) и КИМ 0,9—1,1 мм ($z = 3,1$, $p < 0,05$). В группе пациентов с АГ без ОА содержание Fas статистиче-

Уровни молекулярных маркеров роста и дифференцировки в зависимости от толщины КИМ ОСА

Параметр	Группа ОА с АГ			Группа АГ без ОА		
	КИМ <0,9 мм	КИМ 0,9—1,1 мм	КИМ >1,1 мм	КИМ <0,9 мм	КИМ 0,9—1,1 мм	КИМ >1,1 мм
Fas	25,37±3,92	22,46±2,59	33,58±4,18*#	18,33±3,71	23,26±2,62	21,46±2,88
OSGIN-1	3,16±0,56	6,33±0,99*	6,10±1,26*	4,87±0,49	5,50±1,04	6,04±1,17*
GDF-5	645,11±67,28	1147,23±98,20*	1169,44±105,11*	601,21±48,71	780,25±74,92*	799,67±91,76*

* Различия статистически значимы по сравнению с группой КИМ ОСА <0,9 мм, $p < 0,05$;

различия статистически значимы по сравнению с группой КИМ ОСА 0,9—1,1 мм, $p < 0,05$.

ски значимо не менялось ($p > 0,05$). Уровень OSGIN-1 у пациентов с ОА был значимо выше у больных в группах КИМ более 1,1 мм и КИМ 0,9—1,1 мм относительно контроля (соответственно $z = 2,8$, $p < 0,05$; $z = 2,8$, $p < 0,05$). У лиц без ОА, но имевших АГ, уровень OSGIN-1 был достоверно выше у больных с толщиной КИМ ОСА более 1,1 мм относительно группы больных с нормальными показателями КИМ ($z = 2,1$, $p < 0,05$). Содержание GDF-5 в сыворотке крови у пациентов с ОА было статистически значимо выше у больных с КИМ более 1,1 мм и КИМ 0,9—1,1 мм (соответственно $z = 2,8$, $p < 0,05$; $z = 2,6$, $p < 0,05$). Такая же тенденция наблюдалась у лиц без ОА, имевших АГ (соответственно $z = 2,1$, $p < 0,05$; $z = 2,1$, $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Результаты данного исследования показали, что больные АГ имеют достоверно более высокие уровни Fas и GDF-5 по сравнению с группой контроля. Наибольшие показатели Fas-ассоциированного апоптоза, фактора роста и дифференцировки 5, а также ингибитора роста OSGIN-1 наблюдаются у больных, которые имеют сочетание АГ и ОА. Это дает основание предположить, что при ОА и АГ наблюдается нарушение процессов клеточной дифференцировки и апоптоза, которые достигают максимума в условиях коморбидности. Данное предположение основано на том, что GDF-5 участвует в формировании соединительнотканного матрикса [14], избыточная пролиферация которого является известным участником сосудистого ремоделирования в условиях АГ. Yang X. et al. (2013) показали, что GDF-5 регулирует экспрессию коннексина, обеспечивая хондрогенный потенциал стволовой клетки [15]. Основными же эффектами OSGIN-1 являются угнетение клеточного цикла и активация апоптоза в условиях оксидативного стресса через активацию фактора транскрипции Nrf2 [11]. Активация апоптоза через Fas-лиганд реализуется под влиянием IL-1, IL-6, ФНО- α , которые являются доказанными участниками сосудистого и суставного ремоделирования [6, 7]. Таким образом, при сочетании ОА с АГ имеет место усиление апоптоза и угнетение клеточного цикла через факторы Fas и OSGIN-1. С другой стороны, повышается потенциал соединительнотканной дифференцировки стволовой клетки, что обеспечивает активный рост соединительнотканного матрикса.

Ключевым вопросом в оценке интеграции патогенетических звеньев ОА и АГ является определение первичности в нарушениях патофизиологических каскадов. В данном исследовании показано, что АГ развивается в среднем за 8 лет до дебюта суставного синдрома. Это обстоятельство позволяет сделать

предположение о том, что сосудистое ремоделирование имеет важное значение в развитии ОА, а при его формировании поддерживается усилением дисбаланса между регуляторами клеточного цикла и пролиферации. В доступной литературе нам не удалось обнаружить результаты исследований, посвященных изучению анамнестических взаимосвязей ОА и АГ. Вместе с тем есть данные, которые подтверждают вклад изменений сосудистого русла субхондральной кости в условиях ишемии и гипертензии. Так, в патогенезе ОА показана роль эндотелиального фактора роста (VEGF) [16], оксида азота (NO) и некоторых других субстанций, реализующихся в субхондральной кости [17]. Было убедительно показано, что эндотелиальные клетки сосудов субхондральной кости выделяют протеазы, которые блокируют синтез коллагена 10-го типа и щелочной фосфатазы в культуре куриных хондроцитов. При этом эндотелиоциты являются источником сосудистой инвазии, способствующей гипертрофической дифференцировке хондроцитов и остеоцитов [4, 18].

Было выяснено, что активация апоптоза при ОА в сочетании с АГ происходит пропорционально ремоделированию стенки общей сонной артерии. Кроме того, уровень Fas и размеры КИМ ОСА имели прямую связь с интенсивностью боли и функционального дефицита. Данное обстоятельство можно объяснить с точки зрения участия Fas-индуцированного апоптоза в формировании атероматозной бляшки [19]. С другой стороны, известно, что Fas является фактором инициации ноцицептивной боли и прогрессирования ОА [12]. Ингибитор клеточного цикла OSGIN-1 в данном исследовании показал прямую связь с рентгенологическими симптомами ОА и сонографическими признаками сосудистого ремоделирования. Это обстоятельство можно объяснить ролью активации свободно-радикального окисления в процессе развития сосудистого ремоделирования и атеросклероза [13]. Окислительный стресс, в свою очередь, является активатором OSGIN-1, который благодаря своим биологическим эффектам, вероятно, участвует в формировании патологического гипертрофического фенотипа клеток-мишеней остеоартроза — хондроцитов и остеоцитов [19]. Повышение концентрации GDF-5 не было ассоциировано с болью у больных ОА, но имело связь с рентгенологической стадией ОА и размерами краевых остеофитов. Очевидно остеофиты при ОА формируются вследствие патогенной остеогенной дифференцировки хондроцитов. В связи с чем можно предположить, что повышение GDF-5 происходит по мере усиления ремоделирования

сосудистой стенки при АГ, поддерживая патологическую дифференцировку и пролиферацию клеток субхондральной кости и суставного хряща.

Выводы. Сосудистое ремоделирование в рамках кардиоваскулярного континуума при АГ и ОА имеет тесные патогенетические взаимосвязи, реализующиеся на молекулярном уровне, в том числе через регуляцию клеточного цикла. Степень сосудистого ремоделирования связана с клиническими проявлениями ОА. При ОА и АГ наблюдается дисбаланс регуляции клеточного цикла и апоптоза, достигающий максимума в условиях коморбидности. Важность данного феномена подчеркивается тем, что АГ предшествует дебюту ОА. Поскольку большинство больных ОА имеют сердечно-сосудистую коморбидность, данное обстоятельство целесообразно учитывать в планировании исследований и интерпретации их результатов. OSGIN-1 и GDF-5 являются потенциальными участниками интеграционных процессов патогенеза ОА и АГ. Дальнейшие исследования в данной области позволят углубить знания о патогенезе ОА, будут способствовать дальнейшему совершенствованию методов консервативного лечения данного заболевания с учетом факторов коморбидности.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор принимал участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кабалык, М.А. Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите / М.А. Кабалык // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55, № 2. — С.187—191.
2. Дубиков, А.И. Микрокристаллический стресс в патогенезе остеоартроза / А.И. Дубиков, М.А. Кабалык, Т.Ю. Корецкая // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88, № 5. — С.32—36.
3. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality / M.M. Haara, P. Manninen, H. Kroger [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P.151—158.
4. Felson, D.T. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis / D.T. Felson, S. McLaughlin, J. Goggins // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139. — P.330—336.
5. Кабалык, М.А. Особенности цитокинового статуса у больных остеоартритом и артериальной гипертензией / М.А. Кабалык // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, № 3. — С.10—15.
6. Gotsman, I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / I. Gotsman // Isr. Med. Assoc. J. — 2008. — Vol. 10, № 7. — P.494—498.
7. Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia / M. Imamura, R.A. Targino, W.T. Hsing [et al.] // Clin. Interv. Aging. — 2014. — Vol. 9. — P.939—944.
8. Biomarkers of Chondrocyte Apoptosis and Autophagy in Osteoarthritis / G. Musumeci, P. Castrogiovanni, F.M. Trovato [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — Vol. 16, № 9. — P.20560—20575.
9. Atorvastatin and sildenafil decrease vascular TGF- β levels and MMP-2 activity and ameliorate arterial remodeling in a model of renovascular hypertension / D.A. Guimarães, E. Rizzi, C.S. Ceron [et al.] // Redox Biol. — 2015. — Vol. 6. — P.386—395.
10. Кабалык, М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе / М.А. Кабалык // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2017. — № 1. — С.36—41.
11. The NRF2 transcriptional target, OSGIN1, contributes to monomethyl fumarate-mediated cytoprotection in human astrocytes / M.S. Brennan, M.F. Matos, K.E. Richter [et al.] // Sci. Rep. — 2017. — Vol. 7. — P.42054.
12. Дубиков, А.И. Роль апоптоза в патогенезе ревматоидного артрита и остеоартроза / А.И. Дубиков, Л.А. Белоголовых, Е.Э. Медведь // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 1. — С.64—68.
13. Quercetin attenuates high fructose feeding-induced atherosclerosis by suppressing inflammation and apoptosis via ROS-regulated PI3K/AKT signaling pathway / X.L. Lu, C.H. Zhao, X.L. Yao, H. Zhang // Biomed. Pharmacother. — 2017. — Vol. 85. — P.658—671.
14. Insulin-like growth factor-I and growth differentiation factor-5 promote the formation of tissue-engineered human nasal septal cartilage / T.H. Alexander, A.B. Sage, A.C. Chen [et al.] // Tissue Eng. Part. C. Methods. — 2010. — Vol. 16, № 5. — P.1213—1221.
15. A modified aggregate culture for chondrogenesis of human adipose-derived stem cells genetically modified with growth and differentiation factor 5 / X. Yang, H. Shang, A. Katz, X. Li // Biores. Open. Access. — 2013. — Vol. 2, № 4. — P.258—265.
16. Enomoto, H. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage / H. Enomoto, I. Inoki, K. Komiyama // Am. J. Pathol. — 2003. — № 162. — P.171—181.
17. Koskinen, A. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients / A. Koskinen, K. Vuolteenaho, R. Nieminen // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2011. — Vol. 29, № 1. — P.57—64.
18. Кабалык, М.А. Роль сосудистых факторов в патогенезе остеоартрита / М.А. Кабалык // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 2. — С.50.
19. Endothelin-1 induces oncostatin M expression in osteoarthritis osteoblasts by trans-activating the oncostatin M gene promoter via Ets-1 / R. Wu, W. Wang, G. Huang [et al.] // Mol. Med. Rep. — 2016. — Vol. 13, № 4. — P.3559—3566.

REFERENCES

1. Kabalyk MA. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie belkov teplovogo shoka s massoj 70 i 27 kDa pri osteoartrite [The clinical and pathogenetic significance of 70- and 27-kDa heat shock proteins in osteoarthritis]. Nauchno-prakticheskaja revmatologija [Rheumatology Science and Practice]. 2017; 55 (2): 187-191. doi: 10.14412/1995-4484-2017-187-191.
2. Dubikov AI, Kabalyk MA, Koreckaja TJu. Mikrokrystallicheskiy stress v patogeneze osteoartroza [Microcrystalline stress in the pathogenesis of osteoarthritis]. Terapevticheskiy arhiv [Therapeutic Archives]. 2016; 88 (5): 32-36. doi: 10.17116/terarkh201688532-36.
3. Haara MM, Manninen P, Kroger H, Arokoski JP, Karkkainen A, Knekt P. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30

- or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 151–158.
4. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 330–336.
 5. Kabalyk MA. Osobennosti citokinovogo statusa u bol'nyh osteoartritom i arterial'noj gipertoniej [Features cytokine status in patients with osteoarthritis and hypertension]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2017; 10 (3): 10–15. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(3).10-15.
 6. Gotsman I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J.* 2008; 10 (7): 494–498.
 7. Imamura M, Targino RA, Hsing WT, Imamura S, Azevedo RS, Boas LS, Tozetto-Mendoza TR, Alfieri FM, Filippo TR, Battistella LR. Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 939–944. doi: 10.2147/CIA.S60330.
 8. Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, Weinberg AM, Al-Wasiyah MK, Alqahtani MH, Mobasher A. Biomarkers of Chondrocyte Apoptosis and Autophagy in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2015; 16 (9): 20560–20575. doi: 10.3390/ijms160920560.
 9. Guimarães DA, Rizzi E, Ceron CS, Martins-Oliveira A, Gerlach RF, Shiva S, Tanus-Santos JE. Atorvastatin and sildenafil decrease vascular TGF- β levels and MMP-2 activity and ameliorate arterial remodeling in a model of renovascular hypertension. *Redox Biol.* 2015; 6: 386–95. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.017
 10. Kabalyk MA. Biomarkery i uchastniki remodelirovaniya subhondral'noj kosti pri osteoartroze [Biomarkers and participants in the remodeling of the subchondral bone in osteoarthritis]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* [Pacific Medical Journal]. 2017; 1: 36–41. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41.
 11. Brennan MS, Matos MF, Richter KE, Li B, Scannevin RH. The NRF2 transcriptional target, OSGIN1, contributes to monomethyl fumarate-mediated cytoprotection in human astrocytes. *Sci Rep.* 2017; 7: 42054. doi: 10.1038/srep42054.
 12. Dubikov AI, Belogoloviy LA, Medved' EJe. Rol' apoptoza v patogeneze revmatoidnogo artrita i osteoartroza [The role of apoptosis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija* [Scientific and Practical Rheumatology]. 2005; 1: 64–68.
 13. Lu XL, Zhao CH, Yao XL, Zhang H. Quercetin attenuates high fructose feeding-induced atherosclerosis by suppressing inflammation and apoptosis via ROS-regulated PI3K/AKT signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2017; 85: 658–671. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.077.
 14. Alexander TH, Sage AB, Chen AC, Schumacher BL, Shelton E, Masuda K, Sah RL, Watson D. Insulin-like growth factor-I and growth differentiation factor-5 promote the formation of tissue-engineered human nasal septal cartilage. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010; 16 (5): 1213–1221. doi: 10.1089/ten.TEC.2009.0396.
 15. Yang X, Shang H, Katz A, Li X. A modified aggregate culture for chondrogenesis of human adipose-derived stem cells genetically modified with growth and differentiation factor 5. *Biores Open Access.* 2013; 2 (4): 258–265. doi: 10.1089/biores.2013.0014.
 16. Enomoto H, Inoki I, Komiya K. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol.* 2003; 162: 171–181.
 17. Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, et al. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2011; 29 (1): 57–64.
 18. Kabalyk MA. Rol' sosudistykh faktorov v patogeneze osteoartrita [The role of vascular factors in the pathogenesis of osteoarthritis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2017; 2: 50.
 19. Wu R, Wang W, Huang G, Mao X, Chen Y, Tang Q, Liao L. Endothelin-1 induces oncostatin M expression in osteoarthritis osteoblasts by trans-activating the oncostatin M gene promoter via Ets-1. *Mol Med Rep.* 2016; 13 (4): 3559–3566. doi:10.3892/mmr.2016.4960.

© А.С. Наумов, Н.С. Карпунина, С.А. Наумов, 2017

УДК 616.12-009.7-055.1:616.681-008.64:616.43

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).35-40

АНДРОГЕННЫЙ СТАТУС И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕНОКАРДИИ У МУЖЧИН

НАУМОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел. +7-904-849-74-49, e-mail: san280208@yandex.ru

КАРПУНИНА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА, докт. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел. +7-902-831-24-12, e-mail: karpuninapsma@mail.ru

НАУМОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Россия, 614002, Пермь, ул. Сибирская, 84, тел. +7-902-832-62-04, e-mail: san280208@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — уточнить характер и выраженность нарушений гонадотропной и андрогенной функций у больных стенокардией по мере прогрессирования заболевания. **Материал и методы.** В исследование включено 145 пациентов со стенокардией напряжения всех функциональных классов и 26 человек без признаков ишемической болезни сердца, все мужчины сопоставимы по возрасту. В группах определяли содержание гонадотропинов и тестостерона в венозной крови радиоиммунным методом, а также уровень продуктов метаболизма андрогенов (17-кетостероиды, андростерон, дегидроэпиандростерон, этиохоланолол) в суточной моче. Выполняли сравнительный статистический анализ. **Результаты и их обсуждение.** На первых этапах болезни отмечаются выраженные дисфункциональные изменения в системе гипофиз — гонады с увеличением уровня гормонов, обладающих андрогенными свойствами. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболе-