

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 616.728.3-02:617-001J-07Панина С.Б.¹, Кролевец И.В.², Милютин Н.П.¹, Ананян А.А.¹, Забродин М.А.², Внуков В.В.¹**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕДИАТОРЫ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ
MMP1 И MMP12 ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ГОНАРТРОЗЕ**¹ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», 344006, Ростов-на-Дону;²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону

Травма коленного сустава является известным фактором риска развития посттравматического гонартроза (ПТГА) и способна инициировать воспаление в суставе. Цель настоящей работы — исследование провоспалительных медиаторов: уровня интерлейкина (IL) 1 β , мочевой кислоты (МК) и активности ксантинооксидоредуктазы (КОР) в плазме крови и синовиальной жидкости пациентов с ПТГА, а также поиск возможных предикторов прогрессирования и предрасположенности к развитию ПТГА среди указанных провоспалительных медиаторов и полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ (ММР) — rs1799750 гена MMP1 и rs2276109 гена MMP12. В исследование уровня провоспалительных медиаторов были включены пациенты с рентгенологически подтверждённым ПТГА I—III стадии по шкале Kellgren/Lawrence, K/L (n = 71) и 44 здоровых добровольца. Активность КОР оценивали по уровню образующейся в результате окисления ксантина МК при 293 нм. Концентрацию МК определяли колориметрическим методом («Витал»), а IL-1 β — с помощью наборов «ИФА-Бест» («Вектор-Бест», Россия). Для генотипирования использовали полимеразную цепную реакцию с последующей электрофоретической детекцией в агарозном геле (диагностикумы «SNP-экспресс», «Литех», Россия). Установлено, что в плазме крови пациентов с ПТГА повышена активность КОР (на 20%, p = 0,03), увеличено содержание провоспалительных медиаторов — МК (на 49%, p = 0,009) и IL-1 β (на 41%, p = 0,044). Множественная регрессия, учитывающая пол, возраст, индекс массы тела пациентов, показала, что активность КОР в синовиальной жидкости является значимым предиктором стадии заболевания (β = 0,373, p < 0,01). Генетическое обследование 184 пациентов с ПТГА и 113 здоровых добровольцев показало, что аллель G полиморфного локуса A-82G MMP-12 ассоциирован с повышенным риском развития посттравматического гонартроза (ОШ = 1,803, p = 0,028). Аллель -82G гена MMP-12 путём снижения экспрессии MMP-12 может отменять ангиостатическое действие этого фермента и способствовать рекрутингу активированных макрофагальных клеток, участвующих в процессах дегенерации хрящевой ткани.

К л ю ч е в ы е с л о в а: провоспалительные медиаторы; посттравматический гонартроз; ксантинооксидоредуктаза; предикторы; полиморфные локусы генов.

Для цитирования: Панина С.Б., Кролевец И.В., Милютин Н.П., Ананян А.А., Забродин М.А., Внуков В.В. Провоспалительные медиаторы и полиморфизм генов MMP1 и MMP12 при посттравматическом гонартрозе. *Клин. мед.* 2018; 96(1): 60-65. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-1-60-65>

Для корреспонденции: Панина Светлана Борисовна — канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаб. биомедицины Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Иванова; e-mail: tailana703@gmail.com

Panina S.B.¹, Krolevets I.V.², Milyutina N.P.¹, Ananyan A.A.¹, Zabrodin M.A.², Vnukov V.V.¹**PROINFLAMMATORY MEDIATORS AND GENE POLYMORPHISM OF MMP1 AND MMP12
IN POST-TRAUMATIC KNEE OSTEOARTHRITIS**¹Southern Federal University, 344006, Rostov-on-Don, Russia;²Rostov State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Russia

Joint injury is a well-established risk factor for development of post-traumatic knee osteoarthritis (PTOA) and may lead to joint inflammation. The aims of the study were: the investigation of proinflammatory mediators — the levels of IL-1 β and uric acid (UA), the activity of xanthine oxidoreductase (XOR) — in the plasma and synovial fluid (SF) of patients with PTOA; the search for putative predictors of progression and predisposition to the PTOA development among these mediators and polymorphic gene loci of matrix metalloproteinases (MMP) — rs1799750 MMP1 and rs2276109 MMP12. Patients with a radiographically diagnosed PTOA (Kellgren-Lawrence, K/L grades I-III, N = 71) and 44 healthy controls were enrolled in the study of the levels of proinflammatory mediators. The XOR activity was measured by quantitation of uric acid accumulation at 293 nm as a result of xanthine oxidation. The uric acid level was determined using a commercially available kit ("Vital", Russia) and spectrophotometer. The level of IL-1 β was measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit ("Vector-Best", Russia) according to the manufacturers' instructions. We used PCR followed by agarose gel electrophoresis ("SNP-Express" kits, "Lytech", Russia) for SNP-genotyping. The XOR activity, the levels of proinflammatory mediators uric acid and IL-1 β were determined to be significantly increased in the plasma of PTOA patients — by 20% (p = 0,03), 49% (p = 0,009) and 41% (p = 0,044), respectively. Multiple regression adjusted for age, gender, BMI of patients showed that xanthine oxidase activity was a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis (β = 0,373, p < 0,01). Genetic analyses of 184 patients with PTOA and 113 healthy controls demonstrated that G-allele of polymorphic locus A-82G MMP-12 was associated with higher risk of post-traumatic knee osteoarthritis development (OR = 1,803, p = 0,028). The -82G-allele of MMP-12 may abrogate angiostatic effect of MMP-12 by decreasing its expression and promote activated macrophage recruitment and degradation of the cartilage.

К е у в о р д с: proinflammatory mediators; post-traumatic knee osteoarthritis; xanthine oxidoreductase; predictors; polymorphic gene loci.

For citation: Panina S.B., Krolevets I.V., Milyutina N.P., Ananyan A.A., Zabrodin M.A., Vnukov V.V. Proinflammatory mediators and gene polymorphism of MMP1 and MMP12 in post-traumatic knee osteoarthritis. *Klin. med.* 2018; 96(1): 60-65. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-1-60-65>

For correspondence: Svetlana B. Panina — MD, PhD, junior researcher of the laboratory of biomedicine, Academy of Biology and Biotechnology; e-mail: tailana703@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The work was financially supported by the Ministry of education and science of the Russian Federation (the basic part of the state order № 1878).

Received 23.12.16
Accepted 17.01.17

Травма коленного сустава является одним из главных факторов риска развития посттравматического гонартроза (ПТГА) и способна инициировать воспаление в суставе. Артроз является наиболее распространённым заболеванием суставов и приводит к развитию болевого синдрома, инвалидности пациентов и экономическим потерям. Значительная доля (около 12%) всех случаев артроза развивается вторично вследствие травмы сустава [1]. ПТГА обычно диагностируется в более раннем возрасте и прогрессирует значительно быстрее, чем первичный артроз. Поскольку большинство травм коленного сустава получают люди молодого возраста, то развитие ПТГА в возрасте 30—40 лет — отдалённая, но весьма реальная возможность. Поиск способов ранней диагностики ПТГА и новых терапевтических подходов требует всесторонних исследований [2]. После травмы передней крестообразной связки, которая является известным фактором риска развития ПТГА, синовиоциты, хондроциты и клетки других внутрисуставных тканей начинают активно продуцировать провоспалительные медиаторы: интерлейкины (IL)1 β , 6, 8, 10, фактор некроза опухоли α (TNF α); некоторые из них (IL-1 β) нарушают метаболический баланс в хряще, а именно уменьшают продукцию компонентов матрикса и усиливают экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 3, 9, 10, 13 путём запуска провоспалительных каскадов через сигнальные пути MAPK, NF- κ B, AP-1 [3].

IL-1 β также способен продуцироваться в результате активации провоспалительного каскада с участием молекулярной платформы инфламмосомы, например NLRP3-инфламмосомы, в результате чего также происходит созревание проапоптотической каспазы-1, которая способствует процессингу про-IL-1 β . Мочевая кислота (МК) способна запускать сборку инфламмосомы, являясь её индуктором [4]. В клетке источником МК служит ксантиноксидоредуктаза (КОР) — широко распространённый фермент, катализирующий окисление гипоксантина в ксантин и далее в МК; при этом в ксантиноксидазной форме в результате функционирования фермента наблюдается продукция АФК [5]. Полиморфные локусы генов, продукты которых вовлечены в развитие хрящевой ткани и/или ремоделирование кости, могут способствовать формированию предрасположенности к развитию артроза, в том числе посттравматического характера [6].

Целью настоящей работы явилось исследование провоспалительных медиаторов — уровня IL-1 β , МК и активности КОР — в плазме крови и синовиальной жидкости (СЖ) пациентов с ПТГА, а также поиск возможных предикторов прогрессирования и предрасположенности к развитию ПТГА среди указанных

провоспалительных медиаторов и полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ (ММП) — rs1799750 гена *MMP1* и rs2276109 гена *MMP12*.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с рентгенологически подтверждённым ПТГА I—III стадии по шкале Kellgren/Lawrence, K/L ($n = 71$). Уровень/активность провоспалительных медиаторов определялись в плазме крови и СЖ пациентов — 33 мужчин и 38 женщин, средний возраст которых составил $43,6 \pm 1,82$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $026,8 \pm 0,61$ кг/м². Контрольную группу составили 44 здоровых добровольца — 18 мужчин и 26 женщин (средний возраст $39,4 \pm 1,7$ года, ИМТ $25,5 \pm 0,58$ кг/м²) без признаков гонартроза в анамнезе. Образцы крови отбирали утром натощак из локтевой вены, центрифугировали, плазму замораживали и хранили при -30°C . СЖ пациентов с ПТГА отбирали в пробирки с гепарином во время артроцентеза в стерильных условиях, центрифугировали и замораживали при -30°C для биохимических анализов. Критериями исключения являлись ревматоидный артрит, септический артрит, подагра, сахарный диабет. Исследование одобрено этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

Активность КОР оценивали по уровню образующейся в результате окисления ксантина МК, которая обладает максимумом поглощения при 293 нм [7]. Концентрацию МК определяли колориметрическим методом («Витал», Россия). Для определения концентрации IL-1 β использовали коммерческие наборы ИФА-Бест («Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

В группу для генотипирования SNP-локусов были включены 184 пациента с ПТГА — 84 мужчины и 100 женщин (средний возраст $44,7 \pm 1,1$ года, ИМТ $28,1 \pm 0,54$ кг/м²). В контрольную группу для SNP-типирования было включено 113 человек — 50 мужчин и 63 женщины (средний возраст $42,1 \pm 1,5$ года; ИМТ $25,5 \pm 0,58$ кг/м²) без признаков ПТГА в анамнезе, что было подтверждено рентгенологическим методом. Все обследованные пациенты имели русскую национальность и проживали на территории Ростовской области. Для идентификации полиморфных аллелей генов *MMP1* и *MMP12* использовали полимеразную цепную реакцию с последующей электрофоретической детекцией в агарозном геле. В исследовании были использованы диагностикумы «SNP-экспресс» (Литех, Москва). Пробы с замороженными при -30°C форменными элементами крови (лейкоциты, эритроциты) использовали для выделения ДНК с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех). Анализ электрофореграмм осуществ-

Таблица 1

Активность КОР, уровень МК и IL-1 β у здоровых добровольцев (Kellgren/Lawrence, K/L 0) и пациентов с ранними (K/L I, II) и поздними (K/L III) стадиями ПТГА

Показатель	K/L 0	K/L I, II	K/L III
КОР, МЕд/г:			
плазма	0,030 (0,025—0,040)	0,036 (0,028—0,045)	0,036 (0,03—0,04)
СЖ	—	0,044 (0,018—0,064)	0,055 (0,044—0,07)
МК, мкМ/л:			
плазма*	228,6 (198,1—367,1)	351,28 (231,85—433,93)	331,6 (290,1—395,48)
СЖ	—	301,14 (218,12—411,82)	264,38 (181,38—326,82)
IL-1 β , пг/мл:			
плазма*	0,85 (0,5—1,4)	1,3 (1,0—2,9)	1,20 (1,0—1,20)
СЖ	—	1,10 (0,9—1,4)	1,25 (1,2—1,5)

Примечание. * — $0,05 < p < 0,1$; * — $p < 0,05$. Для сравнения показателей в плазме (K/L 0 против K/L I, II против K/L III) использовали *H*-тест Краскела—Уоллиса, в СЖ (K/L 1,2 против K/L 3) — *U*-тест Манна—Уитни.

вляли под ультрафиолетовым светом ($\lambda = 310$ нм) на трансиллюминаторе BioRad (США).

Статистический анализ проводили с использованием пакетов программ Statistica 6.1 и SPSS23.0. Критерий Колмогорова—Смирнова показал, что распределение данных отличается от нормального, поэтому для сравнения уровней провоспалительных медиаторов использовали непараметрические критерии Краскела—Уоллиса и *U*-тест Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена (*r*). Для определения возможной связи между рентгенологической стадией гонартроза по шкале K/L, уровнем воспалительных медиаторов и SNP-локусами использовали множественную линейную регрессию. Логистическая регрессия проводилась для анализа влияния полиморфных локусов генов *MMP* на предрасположенность к развитию ПТГА с расчётом отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI). Данные представлены как медиана (25—75% квартили) или частоты генотипов (в процентах). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что в плазме крови общей выборки пациентов с ПТГА (K/L I—III) повышена активность КОР (на 20%, $U = 38,0$, $p = 0,03$), увеличено содержание МК (на 49%, $U = 292,0$, $p = 0,009$) и IL-1 β (на 41%, $U = 92,0$, $p = 0,044$; табл. 1). Содержание МК в плазме крови у пациентов с ранним ПТГА (K/L 1,2) и поздним ПТГА (K/L 3) было значимо больше, чем у здоровых добровольцев ($p = 0,013$).

В результате проведения множественного линейного регрессионного анализа с учётом возраста, пола, ИМТ пациентов была получена высокодостоверная регрессионная модель ($r = 0,947$, $p = 0,00002$) прогрессирования ПТГА со стадией по шкале K/L в качестве зависимой переменной. В указанную модель из всех исследованных показателей (активность КОР, содер-

жание МК и IL-1 β в плазме и СЖ, генотип SNP-локусов rs1799750 и rs2276109 генов *MMP1* и *MMP12*, а также пол, возраст, ИМТ) включены два значимых фактора ($p < 0,01$) — активность КОР в СЖ и возраст пациента (табл. 2).

При оценке ранговых корреляций Спирмена оказалось, что со стадией ПТГА положительно коррелируют те же самые показатели: возраст, активность КОР в СЖ, а также ИМТ и пол пациента (см. табл. 2 и рисунок). Установлено, что артроз прогрессирует быстрее у женщин ($r = -0,346$, $p = 0,003$), а также у людей с повышенным ИМТ ($r = 0,481$, $p < 0,0001$). С ИМТ пациента также положительно коррелирует уровень МК в плазме крови ($r = 0,286$, $p = 0,232$).

Гомозиготная мутация GG локуса A-82GMMP-12 встречается у 7,8% обследованных пациентов с ПТГА и только у 3% здоровых добровольцев, в то время как носительство аллеля 2G локуса -1607 1G/2GMMP-1 отмечено у 83% пациентов с ПТГА и 73,5% здоровых добровольцев (табл. 3). Логистическая регрессия (ПТГА

Таблица 2

Результаты корреляционного и множественного линейного регрессионного анализа предикторов стадии ПТГА по шкале Kellgren/Lawrence, K/L (I против II против III)

Предиктор стадии ПТГА	<i>r</i>	β
Возраст	0,833**	0,810**
Пол	-0,346**	0,041
ИМТ	0,481**	0,092
КОР, СЖ	0,297*	0,373**
R ²	—	89,6%

Примечание. *r* — коэффициент корреляции Спирмена; β — регрессионные коэффициенты; R² — коэффициент детерминации регрессионной модели; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$.

Таблица 3

Распределение частот генотипов полиморфных локусов генов *MMP* — *MMP1* и *MMP12* — у пациентов с ПТГА и здоровых добровольцев

Показатель	Контроль, %	ПТГА, %
-1607 1G/2G <i>MMP1</i> (rs1799750)		
1G/1G	26,5	17,0
1G/2G	50,0	55,6
2G/2G	23,5	27,4
A-82G <i>MMP12</i> (rs2276109)		
AA	74,8	66,5
AG	22,2	25,7
GG	3,0	7,8

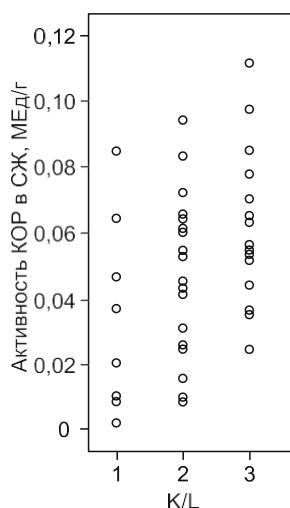


Диаграмма рассеяния, демонстрирующая положительную корреляционную связь между активностью КОР в СЖ и тяжестью ПТГА по шкале K/L ($r = 0,297, p = 0,047$).

против контроля), учитывающая пол, возраст, генотип локусов генов *MMP* одновременно в качестве предикторов, показала, что пациенты с ПТГА значительно более часто являются носителями мутантного аллеля -82G локуса *A-82GMMP12* ($OR = 1,803, p = 0,028$; табл. 4). При этом регрессионная модель, максимально подходящая к показателям у обследованных пациентов и добровольцев, включает лишь один предиктор — генотип *MMP12*, что было валидировано с использованием теста Хосмера—Лемешоу ($\chi^2 = 0,121, p = 0,728$).

Обсуждение

Согласно опубликованным работам, КОР (КФ 1.17.3.2) экспрессируется синовиоцитами и другими клетками суставных тканей [8]. КОР, особенно ксантинооксидазная изоформа, которая экспрессируется в результате развития воспаления при травме, играет значительную роль в развитии посттравматического артроза [9]. Известно, что эффективными индукторами КОР являются провоспалительные цитокины — $IL-1\beta$, $TNF\alpha$ и особенно интерферон γ , а 5'-фланкирующая область гена КОР содержит цитокин-респонсивные элементы [8]. Следует отметить, что ксантинооксидаза особенно важна в патогенезе суставных заболеваний, поскольку более 50% синовиальной КОР представлено именно оксидантной формой [10]. Циркулирующая сывороточная КОР почти всегда представлена оксидантной изоформой, образующейся в результате ограниченного протеолиза протеазами сыворотки [11]. Как показало указанное исследование, активность КОР в плазме крови у пациентов с ПТГА была значительно выше показате-

телей в контроле, а активность КОР в СЖ положительно коррелировала с рентгенологической стадией ПТГА по шкале K/L, согласно результатам корреляционного и регрессионного (учитывающего пол, возраст, ИМТ пациентов) анализов. Следовательно, активность КОР в СЖ является значимым предиктором рентгенологической стадии ПТГА, в том числе ранней (I) стадии.

Данные литературы свидетельствуют о том, что активность КОР в СЖ повышается после травмы сустава, и это ассоциировано с повышенной продукцией активных форм кислорода и азота, а также с возрастанием уровня карбонильных групп белков [12]. Производимые КОР АФК ($O_2^{\cdot-}$, NO^{\cdot} и др.) оказывают выраженное провоспалительное действие [5], способствуя образованию экссудата, адгезии и диапедезу мононуклеарных клеток, а также последующей гиперэкспрессии КОР мононуклеарами, продукции АФК и цитокинов. В. Сепи соавт. [13] установили, что при артрозе содержание гипоксантина в гомогенатах синовиальной оболочки значительно увеличено, что свидетельствует о большей предрасположенности к образованию АКМ и повреждению тканей.

Мы показали, что артроз прогрессирует быстрее у женщин, а также у людей с повышенным ИМТ. Возможными причинами того факта, что женщины более подвержены развитию гонартроза, являются анатомические (меньший объём хрящевой ткани), генетические и гормональные (колебания уровня эстрогенов) особенности женщин по сравнению с мужчинами [14]. С ИМТ положительно коррелировал уровень МК в плазме крови; известно, что инфрапателлярная жировая ткань коленного сустава является источником провоспалительных медиаторов ($IL-1\beta$, $IL-6$, адипокины) [15], а МК относится к группе молекул, ассоциированных с повреждением клетки (DAMP) и вызывающих провоспалительный ответ. Уровень МК и $IL-1\beta$ в плазме был значимо выше в группе пациентов с ПТГА. Содержание МК в плазме уже упоминалось в качестве фактора, ассоциированного с тяжестью гонартроза и интенсивностью болевого синдрома в общей выборке пациентов и только у женщин [16]. Продемонстрировано, что в выборке пациентов с гонартрозом концентрация МК в СЖ высокодостоверно коррелировала с уровнем $IL-1\beta$ и $IL-18$, что согласуется с тем фактом, что МК является провоспалительным сигналом, участвующим в активации NALP3 инфламмосомы с последующей продукцией активных форм цитокинов $IL-1\beta$ и $IL-18$ [17].

Таблицы 4

Ассоциация между ПТГА и генотипами полиморфных локусов генов *MMP* — *MMP1* и *MMP12*

Показатель	χ^2 Вальда	ОШ (95% ДИ)	p
Локус -1607 1G/2GMMP-1: 1G/1G vs (1G/2G или 2G/2G)	3,311	1,829 (0,954-3,505)	0,069
Локус A-82GMMP-12:AAvsAGvsGG	4,854	1,803 (1,067-3,045)	0,028

Примечание. Логистическая регрессия проводилась для зависимой переменной — наличия/отсутствия ПТГА — с учётом ОШ (95% ДИ) с учётом пола и возраста пациентов и здоровых добровольцев.

ММР влияют на клеточную пролиферацию, дифференциацию, миграцию и гибель, ангиогенез, а также на межклеточные взаимодействия. Различные воспалительные процессы почти всегда характеризуются нарушенной, обычно повышенной, активностью ММР. Многие ММР (1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13) в норме экспрессируются на низком уровне в суставной ткани, в то время как их экспрессия значительно повышается при артрите [18]. Полиморфные аллели генов ММР влияют на уровень экспрессии и могут быть связаны с сердечно-сосудистыми, онкологическими, воспалительными и дегенеративными заболеваниями, в том числе суставов [19, 20].

Результаты анализа полиморфных локусов rs1799750 гена *MMP1* и rs2276109 гена *MMP12* при ПТГА показывают, что наличие мутантного аллеля *-82G* локуса *A-82GMMP12* может являться маркером повышенного риска развития ПТГА.

Согласно данным литературы, генотип *2G/2G* в позиции *-1607 1G/2GMMP-1* приводит к значительному усилению транскрипционной активности и как следствие к повышенной продукции про-ММР-1 [21]. ММР-12 способна действовать как модулятор функций других ММР. Например, ММР-12 усиливает экспрессию ММР-9 в суставных хондроцитах, обработанных $\text{IL-1}\beta$ [22]. Экспрессия генов *MMP* и ангиогенез могут стимулироваться провоспалительными цитокинами в начальный период после травмы коленного сустава, тем самым способствуя развитию ПТГА [23]. Полиморфная замена *A→G* в позиции *-82* промотора гена *MMP12* снижает аффинность транскрипционного фактора AP-1 и, следовательно, экспрессию гена [19]. В работе [24] показано, что генотип *GG* полиморфного локуса *A-82G* связан с возможной потерей ангиостатического эффекта, т.е. угнетения ангиогенеза, ММР-12. Белок ангиостатин, образующийся путём расщепления плазминогена макрофагальной металлоэстеразой, является ингибитором ангиогенеза [25]. Интересно, что уровень синовиального ангиостатина был выше при воспалительном артрите коленного сустава, чем при гонартрозе, несмотря на тот факт, что процесс ангиогенеза более выражен при артритах [26]. Поскольку воспаление, рост кровеносных сосудов из субхондральной кости в хрящевую ткань, их иннервация и сенсибилизация характерны для посттравматического артроза, проводятся исследования новых препаратов, ингибирующих ангиогенез (например, бевацизумаб, антитела к фактору роста эндотелия сосудов), как терапевтических способов коррекции ПТГА [27], то данный полиморфизм гена *MMP-12* может влиять на предрасположенность к развитию гонартроза после травмы. Показано, что ПТГА характеризуется по крайней мере такой же высокой генетической предрасположенностью, как первичный артроз, не связанный с травматическими повреждениями [28].

Таким образом, установлено, что в плазме крови пациентов с ПТГА повышена активность КОР, а также

увеличено содержание провоспалительных медиаторов — MK и $\text{IL-1}\beta$; при этом активность КОР в СЖ является значимым предиктором стадии ПТГА. Проведённое исследование продемонстрировало, что с развитием ПТГА ассоциирован аллель *-82G* гена *MMP-12*, который, согласно данным литературы, приводит к сниженной экспрессии фермента и тем самым может отменять его ангиостатическое действие и способствовать рекрутингу активированных макрофагальных клеток, участвующих в процессах дегенерации хрящевой ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (Базовая часть госзадания № 1878; № 6.6762.2017/БЧ).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Anderson D.D., Chubinskaya S., Guilak F., Martin J.A., Oegema T.R., Olson S.A. et al. Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention. *J. Orthop. Res.* 2011; 29(6): 802-9.
- Stiebel M., Miller L.E., Block J.E. Post-traumatic knee osteoarthritis in the young patient: therapeutic dilemmas and emerging technologies. *Open Access J. Sports Med.* 2014; (5):73-9.
- Li H., Chen C., Chen S. Posttraumatic knee osteoarthritis following anterior cruciate ligament injury: Potential biochemical mediators of degenerative alteration and specific biochemical markers. *Biomed. Rep.* 2015; 3(2): 147-51.
- Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010; 140(6): 821-32.
- Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842(9):1502-17.
- Valdes A.M., Spector T.D. The clinical relevance of genetic susceptibility to osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2010; 24(1): 3-14.
- Avis P.G., Bergel F., Bray R.C. Cellular constituents. The chemistry of xanthine oxidase. *J. Chem. Soc.* 1955: 1100-5.
- Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33(6): 774-97.
- Stabler T., Zura R.D., Hsueh M.F., Kraus V.B. Xanthine oxidase injurious response in acute joint injury. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 451(Pt. B): 170-4.
- Hanachi N., Charef N., Baghiani A., Khennouf S., Derradji Y., Boumerfeg S. et al. Comparison of xanthine oxidase levels in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other joint inflammations. *Saudi Med. J.* 2009; 30(11): 1422-5.
- Kooij A., Schiller H.J., Schijns M., Van Noorden C.J., Frederiks W.M. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase and its role in reperfusion injury. *Hepatology.* 1994; 19: 1488-95.
- Stabler T., Zura R.D., Hsueh M.F., Kraus V.B. Xanthine oxidase response in acute joint injury. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 451(Pt. B): 170-4.
- Chen B.X., Francis M.J., Duthie R.B., Bromey L., Osman O. Oxygen free radical in human osteoarthritis. *Chin. Med. J. (Engl).* 1989; 102(12): 931-3.
- Hame S.L., Alexander R.A. Knee osteoarthritis in women. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2013; 6(2): 182-7.
- Clockaerts S., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Runhaar J., Van Osch G.J., Van Offel J.F., Verhaar J.A. et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18(7): 876-82.
- Srivastava R.N., Sanghi D., Mishra A., Sharma A., Raj S., Natu S. Serum uric acid as a predisposing factor of clinic-radiological severity of osteoarthritis knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21: S251.
- Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V., Kelly S.J., Hershfield M.S., McDaniel G.E. et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *PNAS.* 2011; 108(5): 2088-93.
- Parks W.C., Wilson C.L., Lopez-Boado Y.S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4(8): 617-29.

- № Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biol.* 2000; 19(7): 623-9.
- № Planello A.C., Campos M.I., Meloto C.B., Secolin R., Rizatti-Barbosa C.M., Line S.R. et al. Association of matrix metalloproteinase gene polymorphism with temporomandibular joint generation. *Eur. J. Oral Sci.* 2011; 119(6): 1-6.
- № Rutter J.L., Mitchell T.I., Buttice G., Meyers J., Gusella J.F., Ozelius L.J. et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Res.* 1998; 58(23): 5321-5.
- № Oh H., Yang S., Park M., Chun J.S. Matrix metalloproteinase MMP-12 regulates MMP-9 expression in interleukin-1-treated articular chondrocytes. *J. Cell Biochem.* 2008; 105(6): 1443-50.
- № Cattano N.M., Barbe M.F., Massicotte V.S., Sitler M.R., Balasubramanian E., Tierney R. et al. Joint trauma initiates knee osteoarthritis through biochemical and biomechanical processes and interactions. *OA Muskuloskelet. Med.* 2013; 1(1):3.
- № Kader K.A., Liu J., Shao L., Dinney C.P., Lin J., Wang Y. et al. Matrix metalloproteinase polymorphisms are associated with bladder cancer invasiveness. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13(9): 2614-20.
- № Cornelius L.A., Nehring L.C., Harding E., Bolanowski M., Welgus H.G., Kobayashi D.K. et al. Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularization. *J. Immunol.* 1998; 161(12): 6845-52.
- № Gok M., Erdem H., Gogus F., Yilmaz S., Karadag O., Simsek I. et al. Relationship of ultrasonographic findings with synovial angiogenesis modulators in different forms of knee arthritides. *Rheumatol. Int.* 2013; 33(4): 879-85.
- № Nagai T., Sato M., Kobayashi M., Yokoyama M., Tani Y., Mochida J. Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, inhibits osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16(5): 427.
- № Valdes A.M., Doherty S., Muir K.R., Wheeler M., Maciewicz R.A., Zhang W. et al. The genetic contribution to severe post-traumatic osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72(10): 1687-90.

Поступила 23.12.16
Принята в печать 17.01.17

**СПИСОК ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА «МЕДИЦИНА»,
ВОШЕДШИХ В RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX (RSCI)
НА БАЗЕ WEB OF SCIENCE**

1. Анестезиология и реаниматология
2. Анналы хирургии
3. Вопросы вирусологии
4. Гематология и трансфузиология
5. Гигиена и санитария
6. Детская хирургия
7. Здравоохранение Российской Федерации
8. Иммунология
9. Клиническая лабораторная диагностика
10. Клиническая медицина
11. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология
12. Неврологический журнал
13. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины
14. Российский медицинский журнал
15. Российский онкологический журнал
16. Российский педиатрический журнал
17. Эпидемиология и инфекционные болезни