

ЛЕКЦИЯ

Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания

Лучихина Л.В., Мендель О.И., **Мендель В.**, Голухов Г.Н.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
Москва, Россия
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

В статье рассмотрены современные представления о механизмах развития и прогрессирования остеоартрита (ОА), дана дефиниция заболевания. На молекулярном и клеточном уровне описаны процессы, лежащие в основе старения и ОА, с акцентом на роль хронического неспецифического воспаления. Охарактеризованы возможные механизмы развития хронического возраст-ассоциированного воспаления (inflammaging/инфламэйджинг), базовым из которых является общее старение системы иммунитета. На основании данных литературы сделан вывод о том, что старение и ОА имеют общие каскады внутриклеточной транскрипции и патофизиологические механизмы: хроническое неспецифическое воспаление и метаболические нарушения существенно вовлечены в патогенез этих состояний. Отмечено, что метаболические и структурные изменения, происходящие в хряще и других тканях опорно-двигательного аппарата при старении, служат благоприятной платформой для дальнейшего развития и прогрессирования ОА.

Ключевые слова: старение; остеоартрит; старение иммунитета (immunosenescence); инфламэйджинг (inflammaging); цитокины.

Контакты: Лилия Владимировна Лучихина; laluch1@mail.ru

Для ссылки: Лучихина ЛВ, Мендель ОИ, Мендель В, Голухов ГН. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания. Современная ревматология. 2017;11(1):4–11.

Osteoarthritis and age. Role of aging in the etiology and pathogenesis of the disease

*Luchikhina L.V., Mendel O.I., **Mendel V.**, Golukhov G.N.*

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

The paper considers current views on the mechanisms for the development and progression of osteoarthritis (OA) and gives the definition of the disease. It describes the processes underlying aging and OA at the molecular and cellular level, with emphasis on the role of chronic nonspecific inflammation. The possible mechanisms of chronic age-related inflammation (inflammaging), the mainstay of which is systemic aging of the immune system, are characterized. On the basis of the data available in the literature, it is concluded that aging and OA have common intracellular transcription cascades and pathophysiological mechanisms: chronic nonspecific inflammation and metabolic disorders are substantially implicated in the pathogenesis of these conditions. Metabolic and structural changes occurring in the cartilage and other tissues of the locomotor apparatus with aging are noted to serve as a favorable platform for the further development and progression of OA.

Keywords: aging; osteoarthritis; immunosenescence; inflammaging; cytokines.

Contact: Lilia Vladimirovna Luchikhina; laluch1@mail.ru

For reference: Luchikhina LV, Mendel OI, Mendel V, Golukhov GN. Osteoarthritis and age. Role of aging in the etiology and pathogenesis of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):4–11.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-4-11>

Старение – закономерный биологический процесс, развивающийся с возрастом и проявляющийся постепенным снижением приспособительных возможностей организма. Изменения, связанные с нормальным старением, могут играть существенную роль в развитии той или иной патологии. Согласно данным Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, хронические заболевания имеются у 79% американцев в возрасте старше 50 лет [1]. Наиболее часто у пожилых людей с разной степенью выраженности клинической симптоматики и в разных сочетаниях встречаются: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сосудистые заболевания мозга, дегенеративные заболевания нервной си-

стемы со снижением когнитивной функции, обструктивные заболевания легких, остеопороз, остеоартрит (ОА), депрессия, неопластические процессы и др. [2]. По данным National Health and Nutrition Examination Survey (NHANE), суставная патология занимает третье место по распространенности среди хронических состояний у лиц старше 65 лет (50% случаев) [1]. Первое и второе места занимают АГ и гиперлипидемия, распространенность которых составляет 71 и 60% соответственно. При этом в структуре инвалидности артритам и боли в спине принадлежат первая и вторая позиции – 17,9 и 16,9% соответственно. Известно, что наиболее часто наблюдаемые формы ОА проявляются после 40 лет, при этом их частота и распространенность значимо

Л Е К Ц И Я

возрастают у пациентов старше 50 лет [3, 4]. Возраст, как и при других заболеваниях, ассоциированных со старением, является наиболее важным фактором риска развития и прогрессирования ОА [5–7]. С точки зрения возрастной патологии ОА — заболевание с высоким уровнем коморбидности [1, 8–10]. Исследованиями последних лет установлено, что коморбидная патология существенно усугубляет нарушение физической функции и обуславливает более высокую смертность у больных ОА [11, 12]. Поскольку население планеты неуклонно стареет, проблема ОА и других возраст-ассоциированных заболеваний приобретает все большее экономическое и социальное значение для современного общества [13].

Дефиниция и современные представления о молекулярных механизмах развития и прогрессирования ОА

В декабре 2016 г. Международной ассоциацией по исследованию ОА (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) была направлена в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) белая книга (официальное сообщение) с предложением рассматривать ОА как серьезное заболевание. В белой книге указано, что OARSI обеспокоена растущей распространенностью ОА среди населения США и что ассоциированная заболеваемость и тяжесть ОА приводят к инвалидности и ограничению деятельности в повседневной жизни, более того, новые данные доказывают факт повышения риска смерти у пациентов с ОА.

Каковы же современные взгляды на ОА? В последние 20 лет наибольшее распространение получило определение, предложенное в 1995 г. К.Е. Kuettner и соавт. [14]: ОА — гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящими к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов суставов (субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы сустава, периапартулярных мышц). Накопленные в последнее время знания о роли врожденного иммунитета и воспаления в патогенезе ОА позволили предложить новое определение этого заболевания (OARSI, 2015), согласно которому ОА — *расстройство с вовлечением подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микрповреждении, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы*. Первоначально расстройство проявляется на молекулярном уровне (аномальный тканевый метаболизм) с последующими анатомическими и/или физиологическими изменениями (деградация хряща, костное ремоделирование, формирование остеофитов, воспаление в суставах и потеря нормальной их функции), завершением которых может быть болезнь. Слабовыраженное воспаление, индуцированное метаболическим синдромом, особенности врожденного иммунитета и инфламэйджинг (англ. *inflammation* воспаление + *aging* старение) — одни из основных недавно установленных аргументов в пользу воспалительной теории ОА [15, 16].

Сегодня известно, что развитие и дальнейшее прогрессирование ОА являются результатом взаимодействия мно-

жества внутренних и внешних факторов (генетических, биохимических, механических). Базовые внутренние (эндогенные) факторы риска ОА — возраст, пол, раса, наследственная предрасположенность. К ведущим внешним (экзогенным) факторам риска относят травмы суставов, повышенный индекс массы тела, ожирение, чрезмерную механическую нагрузку. Биохимические факторы риска ОА могут быть обусловлены как приобретенными, так и унаследованными отклонениями в деятельности клеток и тканей сустава, например повышенной продукцией интерлейкина (ИЛ) 1 синовиоцитами, а также других тканей, в частности избыточной продукцией адипокинов в жировой ткани при ожирении. Не вызывает сомнения, что во всех случаях в развитии и прогрессировании заболевания играет роль комбинация биохимических и биомеханических факторов [16]. Любая неадекватная механическая нагрузка на сустав (механический стресс), воздействуя на механорецепторы, находящиеся на поверхности суставных клеток, может спровоцировать активацию внутриклеточных сигналов (ионных каналов, интегринов) [15]. При достижении определенного порога эти сигналы могут привести к избыточной экспрессии хондроцитами и субхондральными костными клетками воспалительных растворимых медиаторов, таких как простагландины (ПГ), хемокины и цитокины. Внутриклеточно преобразование механического сигнала в синтез медиаторов воспаления опосредуется активацией индуцибельных сигнальных путей, преимущественно транскрипционного ядерного фактора NF-κB и митоген-активируемой протеинкиназы. Механический стресс тесно связан с окислительным стрессом. В экспериментальных исследованиях установлено, что механическая сила, действующая на суставной хрящ, индуцирует хондроциты к синтезу избыточного количества реактивных форм кислорода (ROS), которые вызывают окислительный стресс и связаны с катаболическими факторами. Механический стресс, воздействуя на суставной хрящ, порождает окислительное повреждение ДНК хондроцитов, что приводит к снижению регуляции клеточной активности и индукции апоптоза хондроцитов [17]. Таким образом, хроническая избыточная выработка ROS хондроцитами, вызванная действием механической силы на хрящ, играет важную роль в дегенерации хряща при ОА.

Несмотря на многофакторность происхождения ОА, патологические изменения в пораженных суставах имеют общие черты с развитием типичной клинической картины ОА, проявляющейся болью, деформацией и нарушением функции суставов. Морфологически ОА характеризуется прогрессирующей дегенерацией суставного хряща с последующим уменьшением суставной щели, склерозированием субхондральной кости (костной атрофией), образованием остеофитов и синовиальным воспалением. Патология хряща на клеточном и тканевом уровнях проявляется дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса (ВКМ), обусловленным изменениями метаболической активности хрящевых клеток — хондроцитов. Регуляция функции хондроцитов осуществляется сложным комплексом гуморальных механизмов путем их взаимодействия с рецепторным аппаратом хрящевых клеток. Метаболическую активность хондроцитов регулируют сигналы, генерируемые различными биологически активными веществами — цитокинами, ростовыми фактора-

Л Е К Ц И Я

ми (РФ) и др. Под их влиянием повышается либо снижается интенсивность биосинтетических процессов в хряще, активируются или ингибируются матриксные металлопротеиназы (ММП), играющие ведущую роль в процессах дегградации матрикса. При ОА в связи с доминированием воспалительных и катаболических сигналов над противовоспалительными и анаболическими сигналами процессы дегградации ВКМ начинают преобладать над процессами синтеза. Цитокины, участвующие в метаболизме хрящевой ткани, условно делят на две группы. Первая включает цитокины, проявляющие анаболическую активность: инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1 и трансформирующий фактор роста (ТФР) 3. Они стимулируют пролиферацию хондроцитов, синтез протеогликанов и коллагеновых волокон. Вторая включает цитокины, стимулирующие катаболические процессы в ВКМ: ИЛ1, фактор некроза опухоли (ФНО) и лейкоцитарный ингибиторный фактор. Эти цитокины подавляют синтез протеогликанов и коллагена, стимулируют процесс продукции ММП, свободных радикалов, ПГЕ2, индуцируют процессы дегградации хряща, а также резорбции костной ткани и синовиального воспаления. Преобладающие воспалительные сигналы тормозят процессы синтеза ВКМ и способствуют увеличению продукции хондроцитами ферментов дегградации матрикса, в том числе ММП, агреканиз и других протеаз, разрушающих хрящевую ткань. В остеоартритическом суставе хряще определяется большое число провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ФНО α и т. д.) [6, 18]. Установлено, что при ОА хондроциты могут изменять свой фенотип, переходя в гипертрофированный фенотип, характеризующийся производством коллагена X типа, щелочной фосфатазы и ММП (ММП13, коллагеназы 3) [18]. По мере развития ОА наблюдаются гибель хондроцитов, а также их пролиферация, приводящая к образованию функционально несостоятельных клеток, которые не способны поддерживать нормальный обмен ВКМ [19, 20]. Эта функциональная несостоятельность частично может быть обусловлена снижением способности хондроцитов реагировать на стимуляцию РФ и вносит дополнительный вклад в дисбаланс процессов синтеза и дегградации ВКМ [20].

Неотъемлемой частью патологического процесса при ОА являются изменения в костной ткани, в частности в субхондральной ткани [21, 22]. Они характеризуются нарушением ремоделирования субхондральной кости с усилением костной резорбции на ранних стадиях ОА и повышением костеобразования в дальнейшем. Существует теория, согласно которой изменения, происходящие в субхондральной кости, возможно, являются первичными и способны инициировать дегградацию хряща [23, 24]. Это предположение основано на данных, свидетельствующих о способности субхондральной кости продуцировать большое количество провоспалительных цитокинов и РФ, которые могут проникать в вышележащий хрящ (вследствие образования микротрещин хряща и сосудистой инвазии в зону кальцифицированного хряща) и вовлекаться в дегградацию хрящевой ткани. В отличие от суставного хряща, при ОА в субхондральной кости процессы ремоделирования матрикса усиливаются [24, 25]. Общий объем субхондральной трабекулярной кости увеличивается в среднем на 10–15%, в первую очередь за счет утолщения и, возможно,

также некоторого увеличения числа трабекул. Эти изменения рентгенологически определяются как субхондральный склероз. Однако при этом минерализация кости уменьшается. Таким образом, плотность костей при ОА фактически уменьшается, а не увеличивается [26]. J.C. Buckland-Wright и соавт. [27] на основании количественной микрофокусной рентгенографии установили, что ранние анатомические изменения в суставах при ОА заключаются в уменьшении толщины субхондральной кортикальной пластины, что предшествует изменениям в толщине суставного хряща, оцениваемым радиологически как сужение суставного пространства. Остеофиты – костные разрастания на краях суставных поверхностей костей различной формы и размеров – являются чрезвычайно характерным для ОА рентгенологическим симптомом. Предполагается, что образование остеофитов может играть компенсаторную роль в перераспределении биомеханических сил для обеспечения защиты суставного хряща. Механизмы, отвечающие за образование остеофитов при ОА, окончательно не ясны. Следует отметить, что при ОА в субхондральной кости повышено содержание ТФР β , а также то, что при ОА остеобласты *in vitro* выделяют большее количество TGF1, чем нормальные остеобласты [28]. H.M. van Beuningen и соавт. [29] в экспериментальном исследовании на мышах показали, что в развитии ОА коленных суставов наряду с другими факторами могут быть задействованы ТФР β и ИЛ1 β . Существенная роль в патогенезе ОА принадлежит зоне кальцинированного хряща, активация которой может приводить к сосудистой инвазии и кальцификации неминерализованного хряща. Кроме непосредственного вмешательства в хрящевой метаболизм, она является «проводником» для цитокинов и РФ, проникающих в хрящ из субхондральной кости. Продукция сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) стимулирует сосудистую инвазию субхондральной кости и в зоне кальцинированного хряща. СЭФР, склеростин, RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), остеопротегерин, урокиназный активатор плазминогена, ММП, ИЛ6 и ИЛ8 опосредуют костное ремоделирование и потенциально способствуют разрушению суставного хряща.

Такие клинические симптомы ОА, как припухлость/выпот в суставе и боль воспалительного характера, сопряжены с развитием синовиального воспаления. Предполагают, что синовиальное воспаление является вторичным по отношению к разрушению хрящевой ткани и связано с попаданием в полость сустава большого числа продуктов катаболизма. Дегградированные хрящевые фрагменты раздражают синовиальную оболочку, в ответ на раздражение синовиальные макрофаги начинают продуцировать катаболические и провоспалительные медиаторы – ИЛ1, ФНО α , ИЛ6, ИЛ10, молекулы межклеточной и сосудистой адгезии. Это является пусковым фактором для развития воспалительного процесса в синовии, что в свою очередь оказывает отрицательное влияние на суставной хрящ. Синовиальные воспалительные медиаторы активируют хондроциты, находящиеся в поверхностном слое суставного хряща, что приводит к повышению синтеза ММП и усилению процессов дегградации хряща. Таким образом, при ОА формируется порочный круг воспаления в структурах сустава [30, 31].

Согласно базовой классификации, выделяют два основных патогенетических варианта ОА – первичный и

ЛЕКЦИЯ

вторичный. *Первичный ОА* был определен как идиопатический, т. е. он развивается в ранее неповрежденных суставах при отсутствии очевидного причинного механизма. *Вторичный ОА* имеет явную причину: травмы суставов, воспалительные и метаболические заболевания суставов (ревматоидный артрит, подагра и т. д.), инфекционные артриты и др. Новое понимание биохимии и молекулярной биологии хряща, субхондральной кости и других структур суставов послужило платформой для выделения различных фенотипических вариантов ОА. В настоящее время фенотипические варианты ОА рассматриваются в зависимости от факторов риска, этиологических и патогенетических механизмов, рентгенологических проявлений, а также клинических особенностей течения и прогрессирования ОА [32]. G. Неггеро-Веаumont соавт. [33] предложили подразделить первичный ОА на три подвида (субтипа): *тип I* – генетически детерминированный, *тип II* – эстроген-зависимый, *тип III* – возраст-ассоциированный. По мнению авторов, все три субтипа первичного ОА связаны между собой. Генетические изменения, дефицит эстрогенов в период менопаузы и изменения, вызванные старением, играют решающую роль в молекулярных патофизиологических событиях, вовлеченных в процесс повреждения хряща и суставов, и, следовательно, в развитии ОА. Возраст-ассоциированный субтип ОА, с нашей точки зрения, находится в тесной взаимосвязи с метаболическим фенотипом ОА. Это широкий фенотип, включающий ОА, обусловленный ожирением. Существует мнение, что метаболический ОА может быть связан либо с метаболическим синдромом, либо с каждым из его компонентов [34]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что СД, дислипидемия, АГ могут быть независимыми факторами для развития ОА, даже при отсутствии ожирения. Метаболический ОА развивается у людей старше 45 лет (45–65 лет), ассоциирован с нарушением липидного обмена, окислительным стрессом и накоплением продуктов конечного гликозилирования. Многие из этих молекул участвуют в патофизиологии как ОА, так и метаболических нарушений, а продукция этих молекул вызвана слабовыраженным хроническим системным воспалением, развивающимся в результате клеточного старения.

Роль старения в развитии ОА

Старение и хроническое неспецифическое воспаление

По мере накопления знаний становится все более очевидным, что старение и основные хронические возрастные заболевания, в том числе ОА, имеют одни и те же основные молекулярные и клеточные механизмы [35–37]. В первую очередь они сопряжены со слабовыраженным хроническим системным воспалением. Для обозначения данного феномена группой ученых во главе с С. Franceschi [37] предложен термин «*инфламэйджинг*». Сегодня инфламэйджинг представляет собой широко принятую теорию старения. По основным признакам инфламэйджинг значительно отличается от острого воспаления, поскольку является хроническим, слабовыраженным, протекает бессимптомно и контролируется. Инфламэйджинг характеризуется повышенным уровнем провоспалительных цитокинов: ИЛ1, ИЛ6, ИЛ18 и ФНО α . Содержание этих цитокинов увеличивается с возрастом. У пожилых людей по сравнению с молодыми нередко выявляется повышение в 2–4 раза уровня

циркулирующих в крови ИЛ6, ФНО α , СРБ и сывороточного амилоида А [38, 39]. Глобальное возрастное системное воспаление во многих органах, в том числе в жировой ткани и ЦНС, принимает участие в патогенезе большинства ассоциированных заболеваний [36], однако до сих пор окончательно не выяснено, являются ли эти состояния причиной или следствием возрастного системного воспаления.

Повышенный уровень провоспалительных медиаторов, в частности ИЛ6, ИЛ18, высоко коррелирует с ожирением, сердечно-сосудистой патологией, нейродегенеративными заболеваниями и ОА [38]. Жировая ткань является активным метаболическим органом. Она продуцирует и аккумулирует не только гормональные вещества, но и ряд провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ТФР, лептин, адипонектин, резистин, ангиотензиноген) и протромботических факторов (ингибитор активации плазминогена 1), что дает основание расценивать ожирение как слабовыраженное воспалительное состояние [40]. Воспаление является одним из центральных патогенетических механизмов на всех этапах развития атеросклероза и его осложнений. У больных с ИБС наблюдается существенное повышение уровня ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ12 и ИЛ18, причем уровень ИЛ6 выше у пациентов с инфарктом миокарда [41]. При нейродегенеративных заболеваниях содержание провоспалительных цитокинов прямо коррелирует с клинической симптоматикой заболевания: так, у пациентов с клинической картиной болезни Альцгеймера при аутопсии мозга выявляется существенно более высокий уровень провоспалительных цитокинов, чем у лиц с болезнью Альцгеймера без клинических проявлений [42].

Какие механизмы задействованы в развитии возраст-ассоциированного хронического воспаления, окончательно не установлено. В качестве возможных механизмов рассматривают дисрегуляцию сигнального пути NF- κ B, нарушение функции митохондрий, приводящее к чрезмерному образованию активных форм кислорода, накопление стареющих клеток, а также снижение с возрастом аутофагии [38]. Базовым фактором развития возрастного хронического воспаления является общее старение системы иммунитета, обозначаемое термином «*иммуносенесценце*» (англ. *immunosenescence* – старение иммунитета) [43, 44]. Старение иммунитета характеризуется снижением способности иммунной системы отвечать на воздействие чужеродных антигенов, а также снижением способности поддерживать толерантность к аутоантигенам. Старение врожденного иммунитета в первую очередь проявляется уменьшением продукции клеточного супероксида и способности клетки к фагоцитозу. Старение приобретенного иммунитета характеризуется инволюцией тимуса и снижением ответа на новые антигенные стимулы, изменением клеточной памяти. Постоянная экспозиция набора антигенов (бактериальных, вирусных, экзогенных и эндогенных аутобелков) приводит к постепенному уменьшению активности наивных Т-лимфоцитов. При этом накапливаются Т-клетки памяти и эффекторные CD8+, CD28- Т-клетки, которые секретируют повышенное количество провоспалительных цитокинов. Также существенным следствием хронического влияния антигенов является прогрессирующая активация макрофагов и связанных с ними клеток многих органов и тканей, что обуславливает

Л Е К Ц И Я

неустойчивые кооперативные взаимодействия между провоспалительным ответом и активностью противовоспалительных белков. *С этой точки зрения инфламэйджинг рассматривают как следствие ремоделирования врожденной и приобретенной иммунной системы, результатом которого является хроническая продукция воспалительных цитокинов.* Таким образом, старение связано со сложной реконструкцией иммунной системы, часто в направлении ослабления иммунной компетенции и, следовательно, с парадоксальным сосуществованием хронического воспаления и иммунодефицита.

Определенную роль в развитии инфламэйджинга отводят транскрипционному фактору NF-κB, принимающему участие в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в иммунный ответ, дифференциацию клеток, апоптоз, воспаление и онкогенез [45, 46]. NF-κB является центральным компонентом клеточного ответа на повреждение, стресс и воспаление. Хроническая активация NF-κB наблюдается при многочисленных возрастных заболеваниях, в том числе при ОА, мышечной атрофии, рассеянном склерозе, атеросклерозе, сердечно-сосудистых заболеваниях, СД, деменции, остеопорозе и онкологических заболеваниях [15, 47].

Процесс старения организма тесно связан с нарушением функции эндокринной системы – изменением экскреции гормонов (эстрогенов, прогестерона, инсулина, глюкагона, андрогенов, тестостерона, тироксина, глюкокортикоидов, адреналина, кортизола, минералокортикоидов) и РФ. РФ являются биологически активными соединениями, стимулирующими или ингибирующими деление и дифференцировку различных клеток, и основными переносчиками митогенного сигнала клетки [48, 49]. РФ продуцируются неспецифическими клетками, находящимися во многих тканях, а эффекты РФ реализуются через паракринные и аутокринные механизмы. Система РФ включает: полипептидные РФ; специфические клеточные рецепторы; связывающие белки, регулирующие количество РФ, действующие на клетки-мишени. Основные РФ: ИФР, эпидермальный фактор роста, СЭФР, фактор роста тромбоцитов, ТФР, колониестимулирующий фактор роста, фактор роста нервов [50].

Развитию хронического воспаления и прогрессирующую различных заболеваний может способствовать имеющееся при старении усиление окислительного стресса [51, 52]. Хорошо известно, что старение связано с увеличением в тканях уровня циркулирующих в крови активных форм кислорода (АФК), а также со снижением противокислительной способности. Повышенный уровень АФК может способствовать развитию возрастных изменений в клетках и тканях за счет окислительного повреждения белков, липидов и ДНК. Источниками АФК, способствующими развитию окислительного стресса и окислительного повреждения, могут быть как свободные радикалы, образующиеся как побочные продукты аэробного метаболизма, так и АФК, генерирующиеся в ответ на специфические стимулы, например РФ и цитокины. АФК, высвобождающиеся во время воспаления, в свою очередь вызывают окислительные повреждения, а также способствуют высвобождению дополнительных inflammaging-цитокинов [35, 36, 53].

Немалую роль в патогенезе старения и заболеваний, ассоциированных с возрастом, играет накопление в раз-

личных тканях продуктов гликации коллагена, так называемых AGE-продуктов (Advanced Glycation End products) [54]. Конечные продукты гликирования, образующиеся при неферментативной гликации и окислении белков, являются биомаркерами метаболического стресса. Внеклеточное накопление AGE-продуктов изменяет структуру и функциональные свойства как матрикса, так и матриксноклеточных взаимодействий. Они атакуют долгоживущие белки, преимущественно коллаген, связываются с ними и повреждают их, нарушая их функциональные свойства. Более того, они являются триггерами воспаления – могут активировать клетки, стимулируя образование провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода. Формирование AGE-продуктов приводит к активации различных сигнальных путей, при участии серии рецепторов, находящихся на поверхности клеток [55]. Из AGE-рецепторов наиболее изучен мультилигандный рецептор для продуктов конечного гликозилирования (RAGE). RAGE экспрессируется в небольших количествах в нормальных тканях, но в случае дисрегуляции он активируется в местах накопления. RAGE может играть двойную роль в воспалительной реакции: 1) взаимодействие RAGE на поверхности лейкоцитов или эндотелиальных клеток с его лигандами приводит к активации клеток с участием NF-κB; 2) на эндотелиальных клетках RAGE могут функционировать в качестве адгезивного рецептора, который непосредственно взаимодействует с лейкоцитарными SS2-интегринами, тем самым напрямую вовлекаясь в рекрутинг воспалительных клеток [56].

Изменения в костно-мышечной системе, обусловленные процессом старения

Возрастные изменения, способствующие развитию ОА, происходят как в тканях самого сустава, так и в окружающих и функционально сопряженных с ним структурах опорно-двигательного аппарата [57]. Изменения в хрящевой ткани сустава, обусловленные старением, на макроскопическом уровне включают: истончение, пожелтение, износ поверхности хряща и появление шероховатостей. Износ поверхности и шероховатость наблюдаются в областях, испытывающих особые нагрузки, наиболее ярко это проявляется в коленном суставе и в области коленной чашечки. На молекулярном уровне это выражается в постепенной потере хрящевого матрикса, уменьшении гидратации хряща, изменении количества и качества хрящевых клеток [58]. D. Patsch и соавт. [59] при исследовании *in vivo* хондроцитов у людей старшего возраста выявили укорочение в них теломер. Некоторые исследователи предполагают, что этот феномен связан с повреждением ДНК вследствие воздействия активных форм кислорода [52]. Существенно меняется и функциональная активность хрящевых клеток [58]. Старение хондроцитов приводит к изменению активности и экспрессии регуляторных белков, контролирующего рост и пролиферацию [59]. Хондроциты стареющего хряща начинают проявлять более выраженную катаболическую и менее выраженную анаболическую активность. С.В. Forsyth и соавт. [60] установили, что продукция хондроцитами цитокинов и ММП также меняется: стимуляция культуры клеток, взятых у пожилых людей, катаболическим цитокином ИЛ1β привела к секреции большого количества ММП13, главного медиатора расщепления коллагена II типа. Также

Л Е К Ц И Я

показано, что в стареющих хондроцитах снижается пролиферативный и анаболический ответ на воздействие РФ. Так, P.A. Guerne и соавт. [61] выявили связанное с возрастом уменьшение нормального митогенного ответа клеток на воздействие нескольких различных РФ. Таким образом, суставные хондроциты демонстрируют возрастное снижение пролиферативной и синтетической способности при сохранении способности к продукции провоспалительных медиаторов и ферментов, разрушающих матрикс. По мнению F.R. Loeser [58], эти изменения характерны для стареющего секреторного фенотипа и, скорее всего, являются следствием внешнего стресс-индуцированного старения, обусловленного окислительным стрессом, а не эндогенного репликативного старения.

Накопление AGE-продуктов во ВКМ является одним из наиболее важных возрастных изменений в суставном хряще, существенно влияющим на функцию хрящевой ткани [6]. Установлено, что накопление конечных продуктов гликирования также способствует предрасположенности к ОА [62, 63]. AGE-продукты оказывают отрицательное воздействие на метаболизм хряща, его клеточные характеристики и биомеханические свойства, ставя под угрозу целостность матрикса и предрасполагая к развитию ОА. Накопление AGE увеличивает жесткость и ломкость хряща при уменьшении синтеза и усилении процессов деградации хрящевого матрикса, что приводит к нарушениям механической прочности хряща. Существует предположение, что в патогенезе ОА немалую роль играют сигнальные молекулы RAGE хондроцита [64]. AGE-продукты вызывают быстрое увеличение количества RAGE на хондроцитах (экспериментально установлено, что в остеоартритическом хряще уровень RAGE намного выше, чем в контроле), которые усиливают свою метаболическую активность, приводя к деградации хряща. Лиганды RAGE стимулируют продукцию хондроцитами медиаторов воспаления и ММП13 [65].

Таким образом, старение хондроцитов ассоциировано с изменением секреторного фенотипа клеток и их метаболической активности с увеличением продукции медиаторов воспаления и ферментов деградации хрящевого матрикса, характерных для стареющего секреторного фенотипа клеток. В свою очередь старение ВКМ оказывает влияние на функцию хондроцитов и способствует уменьшению гомеостаза хряща. Оксидативный стресс и повреждения, связанные с возрастом, могут играть центральную роль в старении хряща путем модуляции клеточных сигнальных путей, регулирующих анаболическую и катаболическую активность [58].

Помимо изменения качества и функциональных свойств суставного хряща, старение сопровождается нарушением структуры и функции других компонентов сустава, в первую очередь костной ткани и связок [6]. По мере старения затрудняется процесс ремоделирования костной ткани, процессы резорбции постепенно начинают преобладать над процессами образования кости. В трубчатых костях происходит рассасывание костного вещества на внутренней поверхности диафиза, в результате чего расширяется костномозговая полость. Вместе с тем происходит отложение костного вещества на внешней поверхности диафиза, под надкостницей. При этом костеобразование лишь частично компенсирует потерю костного вещества [66, 25]. Помимо

этого, с возрастом снижается минерализация субхдральной кости, что может отрицательно сказаться на системе взаимоотношений кость – хрящ [67].

Существенное влияние на ухудшение функции суставов оказывают нарастающие с возрастом снижение мышечной массы (саркопения), уменьшение проприоцептивной чувствительности и равновесия, нестабильность сухожильно-связочного аппарата [49]. У пожилых людей меняется мышечная архитектура, связки становятся более ригидными и менее устойчивыми к нагрузке [68]. Уменьшение мышечной силы и нарушение механических свойств сухожильно-связочно-мышечного аппарата приводит к снижению стабильности суставов.

Таким образом, старение и ОА имеют общие каскады внутриклеточной сигнальной транскрипции. Хроническое неспецифическое воспаление и метаболические нарушения существенно вовлечены в патогенез как старения, так и ОА.

З а к л ю ч е н и е

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлено, что ОА развивается далеко не у всех пожилых людей и не все суставы в равной степени подвержены этому заболеванию. Рентгенологические признаки поражения минимум одного сустава присутствуют примерно у 80% людей в возрасте 60 лет, однако во многих таких случаях нет клинических симптомов, свойственных ОА (боли в суставах и ограничения их функции) [3, 69].

Старение изменяет организм человека на молекулярном и функциональном уровнях. Процесс нормального старения не является болезнью, но делает организм человека и, в частности, скелетно-мышечную систему уязвимым к возраст-ассоциированным изменениям. Нарушение процессов обновления клеток, модификации матрикса и старение иммунной системы отрицательно влияют на способность соединительной ткани к восстановлению. Метаболические и структурные изменения, происходящие в хряще и других тканях опорно-двигательного аппарата при старении, служат благоприятной платформой для дальнейшего развития и прогрессирования ОА [36]. Возрастные изменения в костно-мышечной системе наряду с другими факторами риска, например, такими как аномальная биомеханика, травма сустава, генетика, ожирение, действие которых до определенного времени может не реализоваться, способствуют развитию ОА.

Старение и ОА тесно связаны между собой, но при этом они являются независимыми процессами [70]. Индивидуальная уязвимость или устойчивость индивида к инфламэйджингу определяется комплексом взаимосвязанных генетических, экологических и возрастных факторов, включающих полиморфизм в промоторных областях генов цитокинов, цитокиновых рецепторов и антагонистов, снижение способности клеток к аутофагии и возрастание склонности к накоплению жировой ткани по мере старения. Повлиять на возрастной фактор пока не представляется возможным. Однако некоторые изменения в организме человека, сопровождающие процесс старения и играющие определенную роль в развитии и прогрессировании ОА, потенциально обратимы и их можно рассматривать в качестве возможных точек приложения для эффективной профилактики и комплексной терапии ОА и других возраст-ассоциированных заболеваний у пожилых людей.

ЛЕКЦИЯ

ЛИТЕРАТУРА

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults – United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Feb 23;50(7):120-5.
2. Лазебник ЛБ. Старение и полиморбидность. *Consilium Medicum.* 2005;7(12):993-6. [Lazebnik LB. Ageing and polymorbidity. *Consilium Medicum.* 2005;7(12):993-6. (In Russ.)].
3. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jan;18(1):24-33. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.010. Epub 2009 Sep 2.
4. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum.* 1995 Aug;38(8):1134-41.
5. Chaganti RK, Lane NE. Risk factors for incident osteoarthritis of the hip and knee. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011 Sep;4(3):99-104. doi: 10.1007/s12178-011-9088-5.
6. Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010 Aug;26(3):371-86. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.002.
7. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 11;162(20):2269-76.
8. Мендель ОИ, Наумов АВ, Вёрткин АЛ и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинико-патогенетические взаимосвязи. Успехи геронтологии. 2010;23(2):304-17. [Mendel' OI, Naumov AV, Vertkin AL, et al. Osteoarthritis and cardiovascular disease in the elderly: clinical and pathogenetic interrelations. *Uspekhi gerontologii.* 2010;23(2):304-17. (In Russ.)].
9. Saltman DC, Sayer GP, Whicker SD. Co-morbidity in general practice. *Postgrad Med J.* 2005 Jul;81(957):474-80.
10. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM R.* 2012 May;4(5 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
11. Hochberg MC. Mortality in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S120-4.
12. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
13. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Nov;22(11):1826-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015. Epub 2014 Jul 30.
14. Kuettner KE, Goldberg VM & Surgeons, A. A. O. O. Osteoarthritic disorders: workshop, Monterey, California, April 1994. Rosemont: The Academy Orthopedic Surgeons Symposium Series; 1995. P. 27-45.
15. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Jan;21(1):16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012. Epub 2012 Nov 27.
16. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
17. Naoko Yui, Kazuo Yudoh, Hiroto Fujiya, Haruki Musha. Mechanical and oxidative stress in osteoarthritis. *J Phys Fitness Sports Med.* 2016;5(1):81-6.
18. Sandell LJ, Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res.* 2001;3(2):107-13. Epub 2001 Jan 22.
19. Aigner T, Kim HA, Roach HI. Apoptosis in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004 Aug;30(3):639-53, xi.
20. Kühn K, D'Lima DD, Hashimoto S, Lotz M. Cell death in cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004 Jan;12(1):1-16.
21. Burr DB, Radin EL. Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthrosis? *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 Nov;29(4):675-85.
22. Lajeunesse D, Massicotte F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander. *Mod Rheumatol.* 2003 Mar;13(1):7-14. doi: 10.3109/s101650300001.
23. Burr DB. The importance of subchondral bone in the progression of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2004 Apr;70:77-80.
24. Westacott CI, Webb GR, Warnock MG, et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1282-9. doi: 10.1002/art.37896.
25. Yamada K, Healey R, Amiel D, et al. Subchondral bone of the human knee joint in aging and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002 May;10(5):360-9.
26. Karsdal MA, Sondergaard BC, Arnold M, Christiansen C. Calcitonin affects both bone and cartilage: a dual action treatment for osteoarthritis? *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov;1117:181-95.
27. Buckland-Wright JC, Lynch JA, Macfarlane DG. Fractal signature analysis measures cancellous bone organization in macroradiograph of patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996 Oct;55(10):749-55.
28. Massicotte F, Lajeunesse D, Bendoric M, et al. Can altered production of interleukin 1-β, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroup of osteoarthritic patients? *Osteoarthritis Cartilage.* 2002 Jun;10(6):491-500.
29. Van Beuningen HM, van der Kraan PM, Arntz OJ, van den Berg WB. Transforming growth factor-beta 1 stimulated articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint. *Lab Invest.* 1994;71:279-90.
30. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Nov;6(11):625-35. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
31. Sturmer T, Brenner H, Koenig W, et al. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis.* 2004 Feb;63(2):200-5.
32. Castaneda S, Roman-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jan;53(1):1-3. doi: 10.1093/rheumatology/ket247. Epub 2013 Jul 22.
33. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Castaneda S, Jimenez SA. Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Oct;39(2):71-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.03.006. Epub 2009 Jul 9.
34. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine.* 2013 Dec;80(6):568-73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007. Epub 2013 Oct 29.
35. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan.* 2013 May 2;2(1):8. doi: 10.1186/2046-2395-2-8.
36. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9. doi: 10.1093/gerona/glu057.
37. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007 Jan;128(1):92-105. Epub 2006 Nov 20.
38. Howcroft TK, Campisi J, Louis GB, et al. The role of inflammation in age-related disease. *Aging (Albany NY).* 2013 Jan;5(1):84-93.
39. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004 May;39(5):687-99.
40. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM.* 2006 Sep;99(9):565-79. Epub 2006 Aug 17.
41. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006 Apr;86(2):515-81.

ЛЕКЦИЯ

42. Giunta B, Fernandez F, Nikolic WV, et al. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2008 Nov 11;5:51. doi: 10.1186/1742-2094-5-51.
43. Candore G, Balistreri CR, Bulati M, et al. Immune-inflammatory responses in successful and unsuccessful ageing. *J Gerontol*. 2009;57:145-52.
44. Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, et al. Oxidative stress, inflammaging and immunosenescence. *J Proteomics*. 2011 Oct 19;74(11):2313-23. doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.005. Epub 2011 Jun 21.
45. Chen F, Bower J, Demers LM, Shi X. Signal Transduction of NF- κ B Activation. *Atlas Genet Cytogenet oncol Haematol*. 2002; 6(2):156-170. doi: 10.4267/2042/37857.
46. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. NF- κ B signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases. *Int Rev Immunol*. 2008;27(5):293-319. doi: 10.1080/08830180802276179.
47. Tilstra JS, Robinson AR, Wang J, et al. NF- κ B inhibition delays DNA damage-induced senescence and aging in mice. *J Clin Invest*. 2012 Jul;122(7):2601-12. doi: 10.1172/JCI45785. Epub 2012 Jun 18.
48. Giordano R, Forno D, Zinna D, et al. Human ageing and the growth hormone/insulin-like growth factor-I (GH/IGF-I) Axis – the impact of growth factors on dementia. *Open Endocrin J*. 2012;6(Suppl. 1: M8):49-61.
49. Kim KS, Seu YB, Baek SH, et al. Induction of cellular senescence by insulin-like growth factor binding protein-5 through a p53-dependent mechanism. *Mol Biol Cell*. 2007 Nov;18(11):4543-52. Epub 2007 Sep 5.
50. Кишкун АВ. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 906 с. [Kishkun AV. *Biologicheskii vozrast i starenie: vozmozhnosti opredeleniya i puti korrektsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Biological age and aging: possible definitions and ways of correction. A guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 906 p.]
51. Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? *Biosci Trends*. 2008 Dec;2(6):218-30.
52. Анисимов ВН. Молекулярные и физиологические механизмы старения. 2-е изд. Санкт-Петербург: Наука; 2008. 481 с. [Anisimov VN. *Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya* [Molecular and physiological mechanisms of aging]. 2nd ed. Saint-Petersburg: Nauka; 2008. 481 p.]
53. Khatami M, editor. Inflammation, Chronic Diseases and Cancer – Cell and Molecular Biology, Immunology and Clinical Bases. InTech; 2012. 442 p.
54. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*. 2010 Dec;2(12):1247-65. doi: 10.3390/nu2121247. Epub 2010 Dec 13.
55. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014 Jan 9;2:411-29. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.016. eCollection 2014.
56. Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes Infect*. 2004 Nov;6(13):1219-25.
57. Loeser RF. Aging Cartilage and Osteoarthritis cartilage: Difference and Shared Mechanisms. In: Sharma L, Berenbaum F, editors. *Osteoarthritis: a companion to Rheumatology*. Mosby; 2007. P. 77-84.
58. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Aug;17(8):971-9. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.002. Epub 2009 Mar 12.
59. Parsch D, Brummendorf TH, Richter W, Fellenberg J. Replicative aging of human articular chondrocytes during ex vivo expansion. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov;46(11):2911-6.
60. Forsyth CB, Cole A, Murphy G, et al. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Sep;60(9):1118-24.
61. Guerne PA, Blanco F, Kaelin A, et al. Growth factor responsiveness of human articular chondrocytes in aging and development. *Arthritis Rheum*. 1995 Jul;38(7):960-8.
62. Saudek DM, Kay J. Advanced Glycation Endproducts and Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003 Feb;5(1):33-40.
63. Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, DeGroot J. Ageing and osteoarthritis: a different perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Sep;15(5):616-22.
64. Steenvoorden MM, Huizinga TW, Verzijl N, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):253-63.
65. DeGroot J, Verzijl N, Wenting-Van Wijk MJ, et al. Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage to matrix metalloproteinase-mediated degradation: the role of advanced glycation end products. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2562-71.
66. Ding M. Microarchitectural adaptations in aging and osteoarthrotic subchondral bone issues. *Acta Orthop Suppl*. 2010 Feb;81(340):1-53. doi: 10.3109/17453671003619037.
67. Dehring KA, Roessler BJ, Morris MD. Correlating chemical changes in subchondral bone mineral due to aging or defective type II collagen by Raman spectroscopy. Progress in Biomedical Optics and Imaging. *Proceedings of SPIE*. 2007;(8)7: Article number 64301B.
68. Narici MV, Maffulli N, Maganaris CN. Ageing of human muscles and tendons. *Disabil Rehabil*. 2008;30(20-22):1548-54. doi: 10.1080/09638280701831058.
69. Lawrence JS, Bremner JM, Bier F. Osteoarthrosis: Prevalence in population and relationship between symptoms and X-ray changes. *Ann Rheum Dis*. 1966 Jan;25(1):1-24.
70. Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(7):412.

Поступила 10.02.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.