

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ С ДЕСТРУКЦИЕЙ СУСТАВОВ И БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ?

Е.В. Четина, Г.А. Маркова, Е.П. Шарапова*

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; *эл. почта: etcheta@mail.ru

Остеoarтрит и сахарный диабет 2 типа являются двумя наиболее распространенными хроническими заболеваниями, которые имеют много общих эпидемиологических характеристик и представляют собой гетерогенные, многофакторные патологии, возникающие при взаимодействии генетических факторов и факторов внешней среды и имеющие общие факторы риска. Кроме того, эти заболевания часто присутствуют у одного больного. Несмотря на различия клинической манифестации, оба заболевания имеют сходные нарушения клеточного метаболизма, прежде всего связанного с продукцией и утилизацией энергии в форме АТФ. В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы, лежащие в основе патофизиологических процессов, связанных с метаболизмом глюкозы и липидов, а также пути преодоления нарушений энергетического метаболизма в качестве нового подхода к терапии.

Ключевые слова: остеоarтрит; сахарный диабет; метаболизм глюкозы и липидов; деструкция суставов; боль

DOI: 10.18097/PBMC20196506441

ВВЕДЕНИЕ

ОА и СД являются наиболее распространёнными хроническими заболеваниями. ОА является главной причиной инвалидности и экономических потерь, поскольку у 40% взрослых больных ОА лимитируется ежедневная активность, а 30% имеют ограниченную трудоспособность [1]. При этом ОА развивается у 14% взрослого населения в возрасте 25 лет и 34% населения старше 65 лет [1]. СД наблюдается у 12% взрослых от 20 лет и старше и у 26% – в возрасте старше 65 лет. Диабет ассоциируется с повышенной смертностью и серьёзными осложнениями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, хроническая почечная недостаточность и ампутация нижних конечностей [1]. По данным ВОЗ, в 2016 году СД был седьмым по счёту заболеванием, ведущим к смертности [1]. ОА и СД считаются компонентами МС. Ранее в состав МС были включены диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия и тучность. Недавно к этому списку добавлен ОА, поскольку ОА ассоциируется с высоким ИМТ и концентрацией лептина, который обычно повышен у тучных больных [2].

СД характеризуется метаболическими нарушениями вследствие дисфункции преобразования глюкозы в организме [3]. Традиционно рассматриваются две формы СД: СД1Т и СД2Т. СД1Т вызывается снижением продукции инсулина, который регулирует метаболизм глюкозы. Он часто встречается у детей и может иметь аутоиммунную или пост-инфекционную этиологию. СД2Т чаще встречается у взрослых и включает ИР на клеточном уровне и относительный дефицит секреции инсулина. СД2Т представляет собой прогрессивное нарушение толерантности к глюкозе, сопровождающейся ранней компенсацией в виде гиперплазии β-клеток островков Лангерганса, с последующим сокращением их числа. Метаболические нарушения при СД являются общими при разных формах заболевания, поскольку значительное уменьшение активности инсулина вызывает длительную гипергликемию, которая приводит к осмотическому и окислительному стрессам, развитию и, впоследствии, к повреждению тканей почек, органов зрения, нервной системы и других тканей и значительно повышает смертность больных [3]. Поскольку СД2Т, как и ОА, ассоциируется с возрастом больных, эта форма диабета будет нами рассмотрена в дальнейшем изложении.

Принятые сокращения: АСС – ацетил-КоА карбоксилаза; АСЛ – АТФ-цитратлиаза; АДАМТS – дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs); AGEs – конечные продукты гликирования; АМРК – АМР-активируемая протеинкиназа; АТФ – аденозинтрифосфорная кислота; ВСАА – аминокислоты с разветвлённой боковой цепью; СОХ – циклооксигеназа; СРТ – карнитин-пальмитоилтрансфераза; GAD65 – глициральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; GLUT – транспортер глюкозы; IL – интерлейкин; IRS – субстрат рецептора инсулина; MMP – металлопротеиназа матрикса; mTOR – механистическая мишень рапамицина (mechanistic target of rapamycin); n-3PUFAs – n-3 полиненасыщенные жирные кислоты; NADH – никотинамидадениндинуклеотид; NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; NGF – фактор роста нервов (nerve growth factor); OXPHOS – окислительное фосфорилирование; PEPCK – фосфоенолпируваткарбоксикиназа; PFK – фосфофруктокиназа; PFKFB – 6-фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза; PGC-1α – активируемый пролиферацией рецептор γ коактиватора 1α (proliferation-activated receptor γ coactivator 1α); PGE2 – простагландин E2; PKM – пируват киназа; PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами; TGFβ1 – трансформирующий фактор роста β1; TLR – Toll-подобные рецепторы; TNF – фактор некроза опухолей; ЖК – жирные кислоты; ИМТ – индекс массы тела; ИР – резистентность к инсулину; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; МС – метаболический синдром; ОА – остеоarтрит; СД – сахарный диабет; СД1Т – СД 1 типа; СД2Т – СД 2 типа; СЖК – свободные жирные кислоты; СР – свободные радикалы.

ОА – хроническое, медленно прогрессирующее, системное заболевание суставов, характеризующееся необратимыми дегенеративно-деструктивными изменениями, в первую очередь, в суставном гиалиновом хряще, сопровождающееся болью, нарушением функции, деформацией сустава, а также развитием умеренно выраженного синовита [4]. ОА занимает ведущее место среди заболеваний опорно-двигательного аппарата и является самым распространенным, особенно среди женщин. ОА приводит к наибольшему числу нарушений функций нижних конечностей и соответствующих осложнений. Дегенеративно-деструктивные изменения в суставном хряще являются следствием разрушения внеклеточного матрикса, состоящего из коллагена второго типа, глюкозаминогликанов и гликопротеинов. При этом скорость резорбции значительно превышает возможности восстановления хряща. Деструкция хрящевой ткани происходит за счёт повышенной активности протеаз, усиленных цитокинами. В этом процессе принимают участие MMP и коллагеназы, преимущественно MMP-13. Несмотря на то, что ОА не сопровождается активным воспалительным процессом, при разрушении хряща наблюдается повышение экспрессии цитокинов интерлейкинов (IL)-1 α / β , фактора некроза опухоли (TNF) α , которые (как предполагается), активируют металлопротеиназы.

1. КОМОРБИДНОСТЬ ОСТЕОАРТРИТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Коморбидность – это наличие у больного нескольких хронических заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом [5]. Коморбидное заболевание, которое обычно наблюдается у пожилых пациентов, увеличивает тяжесть основного заболевания, ухудшает качество жизни и прогноз, а также усложняет диагностику, снижает эффективность терапии и приверженность пациентов к лечению, повышает риск побочных эффектов лекарственных препаратов и необходимость персонального ухода за больными, увеличивая стоимость лечения.

О коморбидности СД2Т и ОА свидетельствуют общие эпидемиологические характеристики (табл. 1), поскольку это гетерогенные, многофакторные этиологии, вовлекающие взаимодействие генетических факторов и факторов внешней среды. Они также имеют общие факторы риска, как, например, старение [6] и тучность [7, 8]. Поэтому ОА и СД2Т часто сосуществуют. Так, 47,3% больных СД имеют какую-либо форму артрита [9]. В ряде случаев СД2Т развивается на фоне ОА. Поскольку ОА и СД2Т имеют ряд общих факторов риска: возраст, тучность, гипертензия и дислипидемия, предполагается, что СД может неблагоприятно влиять на суставной хрящ и увеличивать тяжесть ОА, а развитие ОА может осложнить течение заболевания у больных СД.

Таблица 1. Эпидемиологические характеристики больных СД2Т и ОА

Показатель	ОА	СД2Т
Распространённость	14% взрослого населения в возрасте 25 лет и 34% населения старше 65 лет [180].	12% взрослых от 20 лет и старше и 26% в возрасте старше 65 лет [181].
Фенотипы	Хроническая боль, воспаление, метаболический синдром, метаболизм хряща и кости, механическая перегрузка, минимальная болезнь суставов [182].	Геномные полигенные анализы могут помочь идентифицировать специфические индивидуальные фенотипы и могут быть полезны для индивидуального подхода к терапии [183].
ФАКТОРЫ РИСКА		
Социо-демографические	Возраст выше среднего, женский пол и афро-американская этничность в случае ОА стоп и кистей рук, низкий уровень половых гормонов у женщин [180].	Неевропейское происхождение (выходцы из Южной Азии, чернокожие и индейцы) [181]. Диабету и связанными с ним осложнениями более подвержены лица с низкими доходами [184].
Генетические	30-65% риска ОА детерминировано генетически, обнаружен 21 независимый локус восприимчивости к ОА, SNP в генах <i>ALDH2</i> , <i>TACRI</i> [180].	Более 400 геномных вариантов связано с развитием СД2Т [183].
Тучность/метаболический синдром	Тучность является фактором риска ОА, потеря веса улучшает симптомы ОА, гиперлипидемия является фактором риска ОА кистей рук, HDL холестерин протективен при ОА кистей, повышенное систолическое давление увеличивает число случаев ОА колена [185].	Тучность способствует развитию диабета в более молодом возрасте [181].
Витамины/диета	Исследования роли витамина Д дали противоречивые результаты [180]. Диета с большим количеством волокон, средиземноморская диета и соевое молоко снижают боль и риск симптоматического ОА [180].	Диета с высоким количеством углеводов и низкой концентрацией пищевых волокон способствует развитию диабета [181], хотя недавние исследования показали отсутствие ассоциации между потреблением сахаров и риском развития диабета [186].
Физическая нагрузка	Более развитая мышечная система и высокое соотношение мышцы/жир служат протективным фактором [187]. Напротив, избыточная нагрузка на суставы и травмы способствуют развитию ОА [188].	Умеренная и высокая физическая активность является ключевым элементом предотвращения диабета [189].

Популяционные исследования показали, что СД2Т значительно чаще встречался в когорте больных ОА по сравнению с когортами, не страдающими ОА [10]. Кроме того, более выраженную деструкцию хряща наблюдали у больных ОА в сочетании с СД2Т [11], а также отмечали негативное влияние СД2Т на ОА, проявляющееся в распространённости заболевания или в ускорении его прогрессирования [12]. В связи с этим, интересны результаты исследования, показавшего положительную ассоциацию СД2Т с более сильной болью и синовитом коленного сустава при ОА [13]. Положительную ассоциацию СД2Т также наблюдали с артропластикой. В частности, СД2Т увеличивает риск артропластики в 2 раза. Кроме того, отмечалось снижение функциональных результатов артропластики, проведённой на больных СД2Т [14], которое заключалось в увеличении осложнений, частоты инфекций [15, 16] и необходимости повторного хирургического вмешательства [17]. Причиной неэффективности артропластики могут быть многочисленные микропереломы, обычные

у больных СД2Т, которые изменяют механические свойства кости и способствуют развитию ОА [18]. Хотя данные мета-анализов показывают ассоциацию между СД2Т и ОА, причинно-следственные связи до сих пор неясны.

Современные молекулярно-генетические исследования по поиску причин совместного проявления патологических признаков основываются на гипотезе генетической связи между многими заболеваниями [19]. При этом оказалось, что в ряде случаев половина выявленных генетических маркеров связана сразу с несколькими коморбидными заболеваниями [20] (табл. 2). Более того, альтернативные коморбидности, которые проявляются в том, что развитие одного заболевания снижает или исключает риск развития другой патологии, также имеют общий набор генов, гипо- или гиперэкспрессия которых обуславливает развитие определенной патологии [21]. В частности, одним из механизмов “обратной коморбидности” (например, взаимоисключения нейродегенеративной

Таблица 2. SNPs, связанные с множественными заболеваниями. Адаптировано из [190]

		РА	Псориаз	РС	СКВ	БК	СД1Т
SNP	Ген	Z-score					
rs10889677	IL23R	0,0	5,1	-2,6	-0,3	10,3	0,1
rs3087243	CTLA4	-5,7	0,3	-0,7	-0,5	-1,2	-8,5
rs2542151	PTPN2	4,2	2,0	-0,8	1,1	6,8	7,1
rs2201841	IL23R	0,0	5,2	-2,2	-0,3	9,9	0,2
rs11209032	IL23R	-0,6	5,3	-1,2	-0,7	8,4	0,2
rs1893217	PTPN2	4,2	2,1	-0,6	1,0	6,5	7,4
rs917997	IL18RAP	0,3	-0,2	0,3	1,1	4,2	-1,5
rs12708716	CLEC16A	0,2	-0,3	3,7	-1,0	-0,6	-8,2
rs2872507	ORMDL3	4,1	0,3	-3,3	-0,3	4,7	5,0
rs3821236	STAT4	4,7	-1,7	0,1	6,2	-1,7	3,4
rs6441961	CCR1	1,1	-0,3	0,1	1,3	-0,5	3,7
rs2290400	ORMDL3	-3,9	0,4	3,3	0,2	3,7	-5,1
rs7197475	16p11,2	2,9	2,9	-0,9	0,7	-4,2	-0,9
rs4917014	IKZF1	-2,5	0,9	3,5	-2,9	1,6	-3,3
rs6822844	IL2-IL21	-3,4	-1,7	1,2	-0,2	-2,4	-1,1
rs10517086	4p15,2	5,1	0,6	0,4	0,1	2,8	4,9
rs11203203	UBASH3A	4,2	1,3	0,2	1,6	0,0	6,6
rs4728142	IRF5	4,5	1,4	-1,5	6,2	0,8	-0,2
rs11755527	BACH2	-1,4	-0,7	-2,8	1,0	-2,6	5,6
rs7709212	IL12B	20,6	-6,3	3,6	-2,3	3,3	1,2
rs947474	PRKCQ	24,4	-1,0	-0,3	-1,0	-2,4	-3,7
rs2188962	5q31	-0,3	3,0	1,3	1,5	5,9	2,9
rs744166	STAT3	-0,7	1,3	-4,4	0,7	-4,5	-2,6
rs4788084	IL27	2,6	1,3	0,3	1,3	2,9	-6,5
rs2082412	IL12B	-1,2	-6,2	н.о.	-3,8	2,6	0,0
rs11465804	IL23R	-0,4	-4,9	-1,7	-0,4	-12,5	-1,0
rs463426	HIC2-UBE2L3	2,2	1,4	1,0	0,3	1,8	0,5
rs763361	CD226	2,1	1,9	-1,7	0,0	2,0	5,1
rs11584383	KIF21B	2,3	0,0	3,3	-0,3	-5,0	-2,3
rs6590330	ETS1	3,2	-0,5	-2,7	2,1	0,6	1,8
rs4900384	14q32,2	1,3	0,8	1,8	-1,9	0,2	5,2
rs10758669	JAK2	1,0	1,2	23,3	0,3	5,0	1,0
rs1913517	LRRIC18-WDFY4	-4,4	0,8	0,4	-2,4	-0,4	-0,8
rs4505848	IL2	-0,5	0,1	0,5	1,1	3,0	6,6

Примечание: РА – ревматоидный артрит, РС – рассеянный склероз, СКВ – красная волчанка, БК – болезнь Крона, Z-score – стандартизированная оценка из опубликованных исследований по полногеномному поиску ассоциаций ($p < 0,05$), н.о. – не определяли.

патологии и канцерогенеза) является переключение клеточного метаболизма из состояния деградации в состояние клеточного деления [22]. Поэтому в случае коморбидности СД2Т и ОА важно проанализировать особенности специфических метаболических нарушений, ассоциированных с этими патологиями, на клеточном и молекулярном уровне.

2. ФАКТОРЫ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ, СВЯЗАННЫЕ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ОА И СД2Т

2.1. Воспаление

В последнее время признаётся ключевая роль воспаления как при СД, так и при ОА: оба заболевания признаны аутовоспалительными [23]. Поэтому синовит при ОА может быть усилен повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, адипокинов и простагландинов, которые присутствуют в тканях больных СД2Т [24]. При этом изменение уровня адипокинов, нарушение ангиогенеза, аутофагии и апоптоза, избыток инсулина, наблюдаемые при СД2Т, могут индуцировать воспаление и оказывать неблагоприятное действие на хрящ [25, 26].

В опытах на тучных мышах показано, что воспалительная активность может приводить к развитию гипергликемии [27]. На молекулярном уровне СД2Т и ОА характеризуются повышенными уровнями IL-1 β и других провоспалительных цитокинов, которые связывают со слабым воспалением (IL-6, IL-8, PGE2) и продукцией CRP [28]. Предполагается, что патогенез ОА и СД2Т основан на дисбалансе сигнальных путей противовоспалительных цитокинов, в особенности IL-10 [29]. Однако, хотя TNF опосредует ускорение прогрессирования ОА при СД2Т, блокада TNF адальimumабом не всегда приводила к улучшению состояния больных [30].

Низкий уровень локального воспаления в суставе (синовит), наблюдаемый при ОА и индуцируемый эндогенными продуктами распада внеклеточного матрикса, действуя через сеть провоспалительных медиаторов, может нарушать целостность и функции суставного хряща и способствовать прогрессированию ОА [31]. Слабое системное воспаление вследствие метаболических нарушений также может вносить вклад в прогрессирование ОА [32]. При этом ответ на воспаление требует значительных затрат энергии [33]. В связи с этим возникла концепция о взаимодействии между клеточной биоэнергетикой/метаболизмом и воспалением [34], согласно которой неспособность поддержания энергетического баланса клетки приводит к клеточному стрессу и воспалению. Поэтому эффективная регуляция клеточного метаболизма является критическим фактором гомеостаза ткани [35].

2.2. Тучность

Избыточный вес является одним из главных факторов риска ОА и СД2Т [36]. Тучность распространена среди больных СД2Т, является фактором патогенеза и ассоциируется

с функциональной недостаточностью, поскольку ускоряет потерю мышечной массы [37]. Активированная белая жировая ткань увеличивает синтез провоспалительных цитокинов, тогда как адипокины способны усиливать синовиальное воспаление, активность разрушающих хрящ ферментов и подавлять ремоделирование матрикса кости [38]. Например, показано, что адипонектин индуцировал активность MMP и резорбцию коллагена в хряще больных ОА или в культивируемых хондроцитах человека, которая была опосредована ингибитором mTOR – AMPK [39]. Изменения в метаболизме липидов, ассоциированные с ОА, включают увеличение депонирования клеточных фосфолипидов и липидов в суставе. Это нарушает метаболизм холестерина и ЖК и приводит к нарушению общего энергетического баланса в хондроцитах больных ОА [40]. Кроме того, более интенсивное разрушение суставов наблюдали на модели ОА, индуцированного нарушением мениска у мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием жиров [25]. При этом у животных с СД2Т наблюдали уменьшение продукции коллагена и увеличение катаболизма протеогликана в хряще [41].

Накопление жировой ткани при ОА может быть результатом блокирования бета-окисления жирных кислот (рисунок). После транспортировки в здоровую клетку ЖК этерифицируются и при участии CPT1 транспортируются в виде ацилкарнитина во внутреннее пространство митохондрий для бета-окисления с образованием ацетил-КоА, который далее окисляется в цикле Кребса с продукцией АТФ [42]. При этом важную роль в регуляции бета-окисления и в биосинтезе ЖК играет АСС, которая катализирует карбоксилирование ацетил-КоА с образованием малонил-КоА, который, в том числе, может эффективно ингибировать перенос ЖК внутрь митохондрий, ингибируя CPT [43]. Напротив, рецепторы, активируемые PPAR под действием n-3 полиненасыщенных жирных кислот (n-3PUFAs), способны усилить транспорт ЖК путём активации CPT1 [44]. Недавно в опытах на животных было показано, что при использовании пищевой добавки, содержащей n-3PUFAs, значительно уменьшалось разрушение суставного хряща, снижалась экспрессия MMP-13 и ADAMTS-5 в модельной системе ОА [44]. При этом экзогенные и эндогенные n-3PUFAs подавляли экспрессию mTOR и усиливали аутофагию в суставных хондроцитах. Усиление синтеза n-3PUFAs из n-6PUFAs оказалось способным замедлить развитие ОА благодаря ингибированию mTOR, усилению аутофагии и жизнеспособности суставных хондроцитов [44]. Другие исследования также показали эффективность активации PPAR α в плане подавления воспаления, активности MMP и разрушения суставного хряща в опытах *in vitro* [45]. В клинических исследованиях наблюдали улучшение клинического статуса, подавление активности MMP, снижение воспаления и боли у больных ОА, получавших L-карнитин (субстрат CPT) в течение 2 месяцев [46, 47]. В случае СД2Т также отмечали улучшение после терапии больных карнитином. При этом

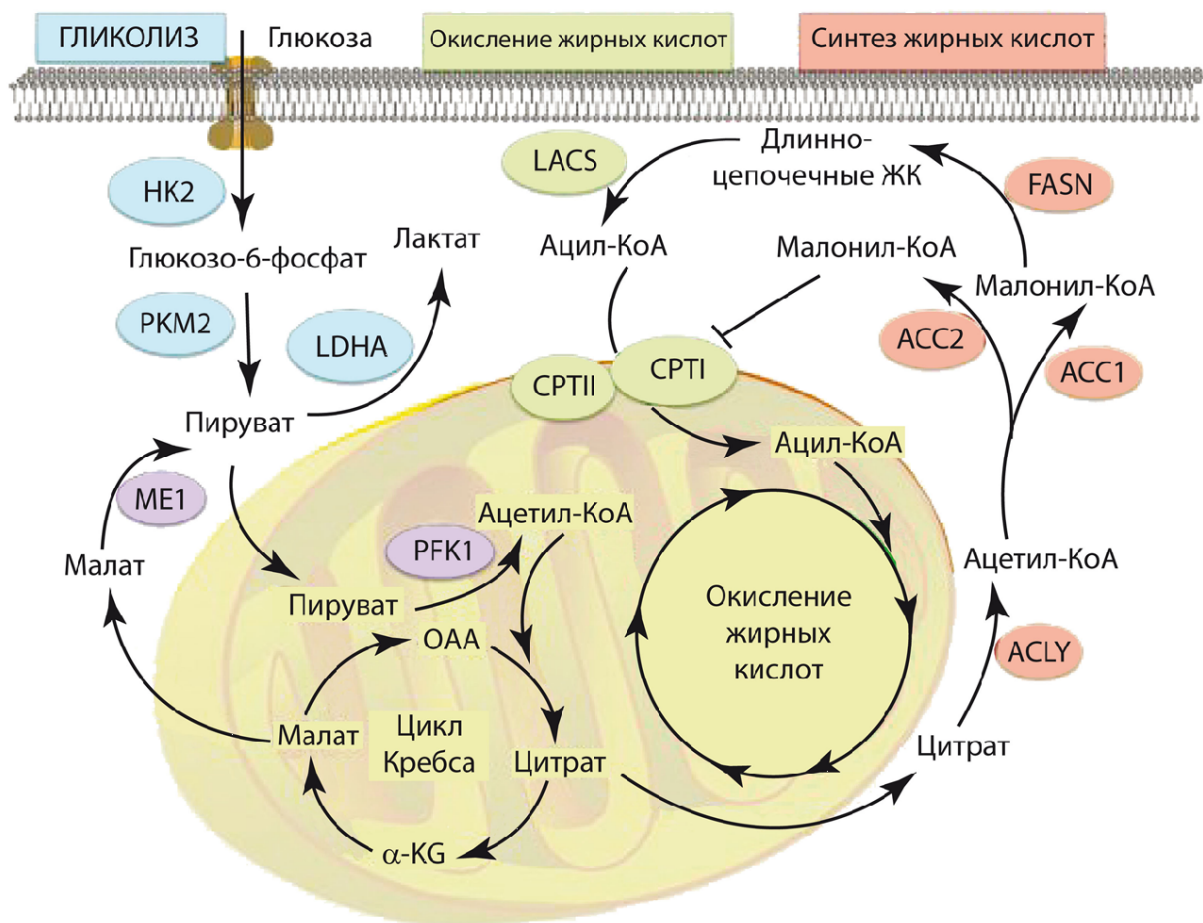


Рисунок. Схема основных метаболических путей эукариотической клетки. Адаптировано из [191]. HK2 – гексокиназа 2, PKM2 – пируваткиназа мышц 2, ME1 – малик фермент 1, LDHA – лактатдегидрогеназа A2, LACS – ацил-КоА синтетаза жирных кислот, CPT – карнитин-пальмитоилтрансфераза, FASN – синтаза жирных кислот, ACC – ацетил-КоА карбоксилаза, ACLY – АТФ-цитратлиаза.

фундаментальная биологическая функция карнитина состоит в уменьшении аккумулированных производных ацил-КоА или их метаболитов посредством их транспортировки из митохондрий [48].

При СД2Т особая роль принадлежит ВСАА, поскольку они ассоциируются с ИР [49]. При этом тучность может усугублять СД2Т при повышенном уровне ВСАА. Это связано с продукцией средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов как побочных продуктов митохондриального катаболизма ВСАА. Поэтому высокие уровни ВСАА наблюдали у больных незадолго до начала СД2Т. Избыток ВСАА может индуцировать ИР, активировать mTOR и глюконеогенез [49].

2.3. Гипергликемия

Эпидемиологические исследования выявили ассоциацию между гипергликемией при СД и ОА [50]. При этом связь между двумя заболеваниями подтверждается неблагоприятным влиянием избытка глюкозы и тучности на развитие окислительного стресса и системного воспаления, а также частым сочетанием обоих заболеваний у одного больного. В частности, ускорение деструкции суставов, ассоциированной с метаболическими изменениями,

типичными для больных СД2Т, наблюдали в исследованиях на животных. Например, показаны значительные повреждения суставного хряща после 8 недель гипергликемии у мышей со стрептозотоцин-индуцированным СД1Т [50].

Поскольку суставной хрящ не имеет кровеносных сосудов, он не чувствителен к инсулину и использует глюкозу в качестве главного источника энергии, предшественника для биосинтеза глюкозаминогликанов и регулятора экспрессии генов [51]. В гипоксической среде суставного хряща анаэробный гликолиз наряду с окислительным фосфорилированием считается основным источником АТФ для поддержания биосинтеза внеклеточного матрикса и жизнеспособности хондроцитов [52]. Необходимость гликолиза для биосинтеза протеогликанов суставного хряща подтверждается его более сильным подавлением ингибиторами гликолиза, чем разобщителями окислительного фосфорилирования. Более того, окисление GAPDH пероксидом водорода также приводило к ингибированию биосинтеза основного белка протеогликана *in vitro* и на животной модели острого артрита [52, 53]. В то же время, ингибитор GAPDH – ацетат натрия – вызывал апоптоз хондроцитов, регистрируемый по увеличению

уровней белков цитохром-с-оксидазы и каспазы-3 и продукцией CP [54]. Ингибирование гликолиза NaF приводило к снижению продукции АТР, ингибированию пролиферации и дифференцировки хондроцитов человека и их гибели [55]. Обработка хондроцитов NaF в комбинации с лактатом сопровождалась увеличением экспрессии генов, ассоциированных с гипертрофией хондроцитов: *ALP*, *VEGF*, *ColX*, *MMP-13* и *MMP-9* [55]. Изменение функций гликолиза также наблюдали при ОА. Например, развитие спонтанного ОА у морских свинок связано с адаптивным увеличением гликолиза, на которое указывало увеличение соотношения концентраций лактат/пируват [52]. Вместе с тем, протеомные исследования показали, что уровни белков, участвующих в гликолизе (енолазы, GAPDH, фруктозо-бис-фосфатацальдозазы), снижены в хондрокитах больных ОА [56].

Несмотря на важную роль глюкозы в энергетическом метаболизме всех типов клеток, включая хондроциты [57], высокие концентрации глюкозы разрушительны, поскольку могут насытить гликолитический путь и в дальнейшем активировать вторичные пути, такие как полиоловый, гексозаминовый, путь протеинкиназы С или пентозофосфатный. Нарушение функционирования этих путей может вызвать окислительный стресс, который участвует в индукции ОА [58]. Кроме того, в условиях высокой концентрации глюкозы хондроциты больных ОА не способны ингибировать экспрессию одного из главных транспортеров глюкозы в хондрокитах (GLUT1) что приводит к увеличению поглощения глюкозы и продукции CP [59]. А увеличение уровня CP в условиях высокой концентрации глюкозы связано с дисфункцией митохондрий, которая также может нарушить гомеостаз хряща [60]. При этом высокие уровни глюкозы могут также ослабить функции АТР-чувствительных L^+ каналов, которые соединяют GLUT с внутриклеточными уровнями АТР/АДР и мембранным потенциалом [61]. Вероятно поэтому, в клинических образцах хряща больных ОА наблюдали значительное снижение уровня мРНК GLUT1, что, как предполагается, вызывает неспособность хряща больных ОА к регенерации [62].

Кроме того, при ОА провоспалительные цитокины индуцируют продукцию хондрокитами оксида азота, ингибирование супероксиддисмутазы 2, которое лежит в основе митохондриальной дисфункции, повышенной продукции CP и кальцификации хондроцитов [63]. Окислительный стресс может также повредить белки митохондриальной дыхательной цепи, на что указывает снижение активности комплексов I, II и III, приводя к уменьшению генерации митохондриальной АТР при ОА [64]. Кроме того, в хондрокитах больных ОА наблюдали повышение активности РКМ по сравнению со здоровыми лицами, что указывает на усиление гликолитической активности [65]. Это свидетельствует о том, что хондроциты при ОА переключаются с использования окислительного фосфорилирования и цикла Кребса на гликолиз для продукции АТР [66].

3. ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОА И СД2Т

Инсулин контролирует экспрессию и активность более 150 генов во многих органах и тканях путём регуляции их транскрипции, стабильности мРНК и трансляции [67]. Связывание инсулина с его рецептором вызывает активацию рецепторов путём фосфорилирования остатков тирозина на адапторных белках, членах семейства субстратов рецептора инсулина (IRS)1-6, которые способствуют передаче сигналов нижестоящим мишеням [68, 69].

Поддержание физиологического уровня глюкозы в крови зависит от сложного взаимодействия между чувствительностью к инсулину скелетных мышц, печени, жировой ткани и стимулированной глюкозой секрецией инсулина панкреатическими β -клетками [70]. Важную роль в этом процессе играет инсулин-чувствительный транспортер глюкозы (GLUT4) [71].

В β -клетках поджелудочной железы дыхание и скорость продукции АТР при ОХРНОС тесно связаны с доступностью глюкозы вследствие неспособности β -клеток метаболизировать глюкозу посредством аэробного гликолиза и превращать пируват в лактат [72]. Поэтому, когда после приёма пищи в крови повышается уровень глюкозы, повышенное соотношение АТР/АДР инициирует закрытие АТР-чувствительных K^+ -каналов [73], таким образом деполяризуя плазматическую мембрану, активирует каналы Ca^{2+} L-типа и Ca^{2+} -зависимый экзоцитоз инсулинсодержащих секреторных гранул [74]. Наоборот, в большинстве типов клеток, таких как скелетные мышцы, печень, белая жировая ткань и мозг, потребности в клеточной энергии регулируются частотой дыхания и доступностью АТР, поэтому повышение концентрации инсулина в крови инициирует биосинтетическую активность с последующим восстановлением концентрации глюкозы до исходного уровня [75].

Инсулин также важен для метаболизма хондроцитов суставного хряща и синовию благодаря его способности вызывать анаболические реакции, способствующие синтезу коллагена II типа и протеогликана, ингибировать экспрессию коллагеназ MMP-1 и MMP-13, ADAMTS4 и действие IL-1 β [76]. Инсулин способствует восстановлению хряща в процессе репарации переломов у мышей с диабетом [77] и уменьшает деградацию хряща в исследованиях на животных и у больных ОА [78, 79].

3.1. Механизмы развития инсулинорезистентности

В случае системной ИР, провоспалительные цитокины активируют сериновые протеинкиназы – JNK, IKK β , ERK, S6k, mTOR, PKC и GSK3 β [80]. В активированном состоянии эти киназы осуществляют фосфорилирование остатков серина IRS-1, что приводит к его неспособности передавать сигналы с рецептора инсулина, и, таким образом, ингибируют действие инсулина [69]. Будучи ранним и ключевым

признаком СД2Т, ИР-состояние развивается за 10-20 лет до начала заболевания [70]. В состоянии ИР способность инсулина стимулировать поглощение глюкозы с помощью инсулин-зависимых GLUT нарушается, что требует более высокой концентрации внеклеточного инсулина для поддержания нормального уровня циркулирующей глюкозы [81]. Первоначально более высокие концентрации инсулина обеспечиваются чрезмерной стимуляцией β -клеток [30]. Постоянная активация инсулина вызывает гиперфосфорилирование остатков серина и треонина IRS. Это приводит либо к понижению чувствительности к инсулину рецептора инсулина, либо к ингибированию передачи сигналов инсулина или разобщению с IRS-1, или его деградации [82].

В настоящее время признаки ИР были описаны у пациентов с ОА [83]. Например, повышение концентрации инсулина в сыворотке было обнаружено у 82% больных ОА [84], а высокие концентрации инсулина (10-500 нМ) способствовали деградации их суставного хряща [85]. Более низкая чувствительность к инсулину в хондроцитах больных ОА может быть обусловлена снижением экспрессии рецептора инсулина, а также ингибированием промежуточных звеньев сигнальных путей (например, Akt и TNF α) и СР [86]. Действительно, при высоких концентрациях глюкозы *in vitro* хондроциты продуцировали больше СР, тогда как при низком уровне глюкозы экспрессировали больше COL2A1 и меньше MMP-13 [87].

Однако механизмы развития ИР у пациентов с ОА в настоящее время изучены недостаточно. Выказано предположение, что повышение уровня цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами при наличии острого или хронического инфекционного заболевания, может подавлять чувствительность рецепторов инсулина на мембранах мышечных клеток и адипоцитов [88]. Это приводит к локальной резистентности к инсулину, связанной с повышением концентрации инсулина в плазме и, в дальнейшем, к расширению сосудов, увеличению синтеза белка, частоты травм суставов и деградации хряща [88]. Тем не менее, исследования на животных показали, что хотя высококалорийная диета вызвала системные нарушения обмена веществ у мышей, деградация суставного хряща наблюдалась не всегда и может нуждаться в дополнительных триггерах [89]. Поскольку ИР развивается задолго до начала СД2Т, предполагается, что у больных с ожирением ОА вторичен и является конечной стадией общего нарушения метаболизма, включая мышечные, жировые и суставные ткани, вследствие ИР [90]. Сама ИР может быть вызвана многими независимыми триггерами [91].

3.2 Воспаление как триггер развития инсулинорезистентности

Воспаление, которое часто наблюдается при метаболических заболеваниях, может быть вовлечено в инициирование ИР, поскольку выживание каждого организма зависит от способности противостоять голоданию и вырабатывать сильный иммунный ответ на патогены. Для этого энергия

нутриентов расходуется на сильный иммунный ответ при необходимости. Поскольку адипоциты и гепатоциты расположены рядом с кровеносными сосудами и, следовательно, с иммунными клетками (макрофагами), они первыми взаимодействуют с иммунной системой. Ввиду этого активация воспалительного ответа блокирует основные пути передачи анаболических сигналов, такие как сигнальный путь инсулина [92].

Обычно воспаление индуцируется в ответ на повреждение ткани или инфекцию и является энергоёмким процессом, поскольку для воспалительного ответа необходима пролиферация иммунных клеток и продукция провоспалительных цитокинов [93]. Поэтому иммунные клетки зависят от аэробного гликолиза, превращающего пируват в лактат, и от альтернативного пути окисления NADH, продуцируемого в гликолизе (рисунок). Одновременно эти клетки подавляют окислительный митохондриальный метаболизм, который оказывает противовоспалительное действие. Это сопровождается изменением функции цикла Кребса вместо катаболического и генерирующего АТФ до частично анаболического, причём вывод цитрата из цикла Кребса используется для синтеза жирных кислот, в то время как оксалоацетат обеспечивает клетку NADPH с участием цитоплазматических малатдегидрогеназы и малик фермента. Увеличение гликолитического потока связано также с переклещением в экспрессии изоформ PFKFB печени с PFKFB1 на PFKFB3, что также наблюдается в опухолевых клетках, и приводит к накоплению фруктозо-2,6-бисфосфата – промежуточного продукта гликолиза [93]. Было показано, что PFKFB3 способен регулировать функции жировой ткани и системную чувствительность к инсулину. Например, инактивация PFKFB3 у мышей уменьшала воспаление в жировой ткани, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, но усиливала системную резистентность к инсулину, тогда как избыточная экспрессия PFKFB3 в жировой ткани улучшала чувствительность к системному инсулину [94]. Исследования на животных также показали, что уровень PFKFB3 повышался после инъекции стрептозотоцина, который вызывает деградацию панкреатических инсулин-продуцирующих β -клеток [95]. Однако после длительной гипергликемии было отмечено снижение экспрессии PFKFB3 в адипоцитах [96]. Снижение экспрессии PFKFB3, также обнаруженное в хряще больных ОА и в хондроцитах, обработанных TNF α или IL-1 β , сопровождалось повышенной экспрессией генов, связанных со стрессом эндоплазматического ретикула [97].

Кроме того, недавние исследования продемонстрировали связь слабого локального воспаления в суставах ОА (синовит) с накоплением эндогенных продуктов деградации внеклеточного матрикса из-за метаболических нарушений, действующих через сеть провоспалительных медиаторов, которые могут влиять на целостность и функцию суставного хряща и способствуют прогрессированию ОА [98]. Это подтверждается тем,

что на ранней стадии ОА наблюдали изменения экспрессии 266 генов в воспаленной синовии по сравнению со здоровой синовиальной тканью [99]. Более того, повышенные концентрации IL-1 β , IL-18 и TNF α коррелировали с тяжестью ОА, в то время как исходные уровни IL-18 оказались прогностическим фактором прогрессирования ОА [100].

3.3. Переедание как триггер развития инсулинорезистентности

Повышенные концентрации питательных веществ, связанные с длительным перееданием, могут вызвать воспаление во всех тканях, участвующих в энергетическом гомеостазе, таких как жировая, мышцы, печень, островки Лангерганса и кровеносные сосуды, транспортирующие питательные вещества [101, 102]. Согласно модели развития ИР, связанной с ожирением [103], повышенное окисление жирных кислот приводит к высоким уровням внутриклеточного ацетил-КоА и цитрата, которые способны ингибировать два фермента, участвующих в утилизации глюкозы: пируватдегидрогеназу и PFK-1 (рисунок). Поддержание высокой концентрации цитрата может быть результатом низкой экспрессии ACLY в β -клетках поджелудочной железы лиц с ожирением [104]. ACLY является цитоплазматическим белком, который катализирует образование ацетил-КоА и оксалоацетата из цитрата и кофермента А в присутствии АТФ и, таким образом, регулирует переключение на использование либо глюкозы, либо жирных кислот и, как полагают, обуславливает развитие СД2Т на молекулярном уровне [105]. С другой стороны, было показано, что жирные кислоты способны непосредственно ингибировать активность транспорта глюкозы в ответ на стимуляцию инсулином за счёт накопления ацил-КоА и диацилглицерина, которые увеличивают фосфорилирование остатков серина и блокируют фосфорилирование остатков тирозина IRS-1 [106]. Ингибирование гликолитического пути увеличивает внутриклеточную концентрацию глюкозы и глюкозо-6-фосфата, что может привести к снижению стимулируемой инсулином активности транспорта глюкозы [107]. Кроме того, глюкоза может вызывать развитие системного воспаления в ответ на неферментативно гликированные белки и липиды, AGEs, которые посредством активации рецептора распознавания RAGE способны индуцировать экспрессию транскрипционного фактора NF κ B и стресс-киназы ERK1/2 с последующим образованием СР [108], активацией NOD-подобных рецепторов (NLRP3) и рецепторов IL-1 [109].

СЖК и глюкоза могут активировать врождённый иммунитет. Например, СЖК могут либо непосредственно связываться с TLR, либо индуцировать димеризацию TLR, необходимую для передачи сигнала [102]. Приобретённый иммунитет также может участвовать в развитии ИР, способствуя высвобождению аутоантигенов совместно с аларминами и дальнейшей активации иммунной системы или путём стимулирования воспаления, вызванного ожирением, вследствие накопления

Т-клеток в жировой ткани. Это подтверждается повышенным уровнем циркулирующих белков острой фазы, цитокинов и хемокинов у больных СД2Т [110]. Кроме того, провоспалительные цитокины, например TNF α , способны активировать различные пути передачи сигнала, ингибируя действие инсулина [68] и способствуя гипергликемии [111].

Участие ожирения в развитии и прогрессировании ОА подтверждается фактом повышения уровня IL-6, высвобождаемого подколенной жировой тканью (infrapatellar fat pad) по сравнению с подкожной жировой тканью у больных ОА [112]. Кроме того, у лиц с более высоким начальным индексом массы тела и повышенным содержанием IL-6 в сыворотке крови была повышена вероятность диагностирования рентгенологического ОА коленного сустава после 5-летнего наблюдения [113]. Повышенная активность цитратсинтазы и экспрессия ACLY наблюдалась также в культуре хондроцитов больных ОА по сравнению со здоровыми клетками [114, 115].

3.4. АМРК как основной регулятор инсулинорезистентности

АМРК является серин/треонинкиназой, которая регулирует метаболические пути, отвечающие за генерацию клеточной энергии, а также участвует в контроле энергетического баланса всего организма, отвечая на сигналы от гормонов и нутриентов в центральной нервной системе и периферических тканях, которые координируют усвоение питательных веществ и расход энергии [116]. АМРК активируется АТР, противодействует повышению концентрации АТР и контролируется соотношением АМР/АТР. Следовательно, активация АМРК ингибирует анаболические пути и активирует катаболические пути [98]. АМРК стимулирует поглощение глюкозы скелетными мышцами путём увеличения транслокации переносчика глюкозы GLUT4 на поверхность цитоплазматической мембраны [117]. Кроме того, АМРК подавляет синтез гликогена путём фосфорилирования и инактивации гликогенсинтазы в скелетных мышцах [118]. Было показано, что активация АМРК в печени подавляет глюконеогенез путём ингибирования экспрессии фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK) и глюкозо-6-фосфатазы [119]. АМРК также опосредует действие цитокинов жировой ткани – адипокинов. Например, было показано, что лептин способен селективно стимулировать фосфорилирование и активацию α_2 -каталитической субъединицы АМРК в скелетных мышцах [120], тогда как адипонектин повышал фосфорилирование АМРК и её активность в мышцах и печени [121].

Внутриклеточный уровень АМРК также указывает на эффективность оборота АТФ. Так, окислительная активность определяется расходом энергии, следовательно, дисфункция митохондрий, обусловленная нарушением функционирования цикла Кребса и разобщением ОXPHOS вследствие повышенного уровня СЖК, свидетельствует о снижении оборота АТФ. Это подтверждается тем, что инкубация первичных миобластов в присутствии

пальмитата приводила к снижению скорости белкового синтеза, который является основным потребителем АТФ. Вместе с тем, СЖК уменьшают абсолютный уровень снабжения АТФ митохондриального происхождения, что может быть также следствием более низкой потребности в АТФ [122]. Следовательно, снижение функции митохондрий, которое сопровождается уменьшением синтеза митохондриальной АТФ, может служить адаптацией к изменению потребности в энергии, а не обуславливаться внутренними дефектами митохондрий [91]. Кроме того, было также отмечено, что увеличение клеточного содержания АТФ вызывает ингибирование активности АМРК и приводит к резистентности к инсулину [117].

Как показали исследования в нашей и других лабораториях, в хондроцитах больных ОА повышенные уровни АТФ сопровождалась низкой экспрессией АМРК [123, 124]. Кроме того, при обработке культивируемых бычьих суставных хондроцитов высокими дозами АТФ происходило увеличение накопления внеклеточного неорганического фосфата, побочного продукта деградации АТФ. Это сопровождалось усилением экспрессии MMP-13 и провоспалительных медиаторов, которые препятствовали образованию внеклеточного матрикса [125].

Основной АМРК-регулируемый путь, который снижает риск ожирения и ИР, стимулирует окисление ЖК и ингибирует синтез ЖК, состоит в фосфорилировании и ингибировании ацетил-СоА-карбоксилазы, катализирующей реакцию превращения ацетил-СоА в малонил-СоА. Кроме того, АМРК стимулирует малонил-КоА-декарбоксилазу, которая катализирует распад малонил-КоА [126]. Снижение уровня малонил-КоА предотвращает ингибирование карнитин-пальмитоил-КоА-трансферазы-1 (CPT-1), которая отвечает за транспорт длинноцепочечных жирных ацил-КоА в митохондрии [117]. Также было показано, что активация АМРК снижает экспрессию генов биосинтеза ЖК, таких как синтаза жирных кислот (FASN) [127]. Кроме того, хроническая активация АМРК стимулирует митохондриальный биогенез в скелетных мышцах, опосредованный увеличением концентрации PGC-1 α , который подавлен при СД2Т [128]. АМРК может повышать чувствительность к инсулину посредством ингибирования экспрессии mTOR либо непосредственно, либо путём активации его ингибитора TSC [129], вызывая снижение активности пути TSC-mTOR-S6K1, тогда как S6K1 способен фосфорилировать белки IRS по сериновым остаткам, подавлять фосфорилирование тирозина и передачу сигналов инсулина [130].

Высокие концентрации инсулина ингибируют АМРК [131]. Исследования на животных с использованием трансгенных мышей, экспрессирующих неактивную форму α_2 -субъединицы АМРК в скелетных мышцах, выявили нарушение толерантности к глюкозе всего организма и ИР в скелетных мышцах, особенно на диете с высоким содержанием жиров [132]. Эти результаты были

подтверждены генетическими исследованиями японской популяции, которые показали, что полиморфизм в гене, кодирующем α_2 -субъединицу АМРК, был связан с ИР и СД2Т [133]. Снижение активности АМРК и ИР также наблюдали в жировой ткани у 75% пациентов с тяжёлым ожирением после бариатрической хирургии. Это сопровождалось активацией провоспалительных цитокинов и хемокинов [90] и снижением экспрессии PGC-1 α [91] и ферментов, связанных с β -окислением ЖК и цикла Кребса [134] в висцеральной жировой ткани. Экспрессия и активность АМРК скелетных мышц также была снижена у пациентов с ожирением и СД2Т [135].

Фосфорилированная форма АМРК α постоянно присутствует в нормальных суставных хондроцитах и хрящевой ткани, тогда как хондроциты больных ОА обладают недостаточной активностью АМРК [136]. Снижение активности АМРК усиливает прокатаболические реакции хондроцитов в ответ на провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF α [124]. С другой стороны, наши исследования показали, что активация АМРК в ответ на действие хелатора железа дефероксамина сопровождалась снижением активности деградации коллагена, увеличением экспрессии генов коллагена типа 2, ферментов цикла Кребса, подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов и металлопротеиназы [123]. В исследованиях на животных фармакологическая активация АМРК ограничивала развитие и прогрессирование ОА коленного сустава [115].

3.5. Перспективы терапии инсулинорезистентного состояния

В настоящее время СД2Т и ОА считаются неизлечимыми заболеваниями, хотя предпринимаются многочисленные поиски новых терапевтических решений. Они прежде всего включают попытки усилить активность окисления глюкозы путём активации гексокиназ II и IV (глюкокиназы) [137] или гликогенсинтазы. Вместе с тем, существует сомнение в эффективности этого подхода в связи с ослабленной способностью тканей больных СД2Т транспортировать глюкозу с участием GLUT4 [106]. Это также подтверждается результатами клинических исследований пираглиатина, который хотя и был эффективен в краткосрочных доклинических тестах, но его клинические исследования на фазе 2 были прекращены без объяснения причин [137]. Более того, недавно показано, что способность метформина подавлять воспалительную активность адипоцитов обусловлена увеличением экспрессии PFKFB3, а не АМРК, как считалось ранее [138]. Кроме того, существуют сомнения в эффективности фармакологической или генетической активации метаболизма липидов у больных СД2Т, поскольку стимулирование митохондриального β -окисления не сможет предотвратить накопление липидных интермедиатов, нарушающих чувствительность к инсулину, в условиях недостаточного потребления АТФ [91]. Предполагается также неэффективность простого подавления иммунной системы путём ингибирования активности

провоспалительных цитокинов с целью улучшения чувствительности к инсулину, в частности, поскольку отмечалось, что хотя стероидные гормоны являются сильными супрессорами иммунной системы, они являются сильными индукторами гипергликемии [101]. "Терапия органелл" с целью преодоления ИР нацелена на исправление дефектов функции митохондрий и дисфункции эндоплазматического ретикулума, которые считаются центральным звеном в активации нескольких провоспалительных путей [92]. Подобная терапия направлена на подавление митохондриальной функции с целью уменьшить концентрацию внутриклеточной АТР [139]. Она включает повышение экспрессии митохондриальной каталазы генетическими методами, анти-оксидантов, например, миметиков супероксиддисмутазы [140], активацию разобщителей митохондриального OXPHOS (белков UCP), а также миметиков AMPK (AICAR, metformin, TZDs, Berberine, triterpenoids, thienopyridones) [141]. Однако эти агенты имеют нежелательные желудочно-кишечные побочные действия [142].

Вместе с тем, как описано в предыдущих разделах, компоненты ИР, наблюдаемые при метаболических и аутовоспалительных заболеваниях, таких как СД2Т и ОА, обуславливают нарушения энергетического метаболизма всего организма и приводят к энергетическому затору в различных тканях, который проявляется в снижении активности AMPK и повышении концентрации АТР вследствие недостаточного её использования [123, 124, 135]. В то же время, наши исследования показали, что в клетках крови больных ОА экспрессия AMPK повышена по сравнению со здоровыми лицами [123], что свидетельствует о недостаточности их снабжения энергией. Поэтому можно предположить, что слабое хроническое воспаление может служить адаптивным процессом и обусловлено необходимостью перенаправления энергетических субстратов из богатых энергией компартментов, таких как инсулинорезистентные ткани, в СД2Т и суставные хондроциты при ОА для нужд активированной иммунной системы, как показано в исследованиях активированной иммунной системы при ревматоидном артрите [143], поскольку синтез белка и пролиферация иммунных клеток являются высоко-АТР-зависимыми энергозатратными процессами [144]. Исходя из данной гипотезы очевидно, что только перестройка энергетического метаболизма, обеспечивающего повышение использования АТР в ИР тканях, сможет восстановить их энергетический баланс и снизить воспаление. В настоящее время наиболее эффективным инструментом контроля ИР являются физические упражнения, поскольку резистентность к инсулину развивается прежде всего в мышцах [145]. Более того, изменения уровня глюкозы и инсулина в плазме крови определяются, главным образом, состоянием ИР мышц, а не нечувствительностью к инсулину в жировой или печеночной тканях [146]. Наконец, механическая стимуляция мышц сопровождается, прежде всего, секрецией АТР [147]. Поэтому физические упражнения считаются важным физиологическим регулятором использования

энергии, поскольку они способны увеличить энергетический обмен всего организма в 20 раз [148]. Биогенез митохондрий, вызванный физическими упражнениями, также наблюдали не только в скелетных мышцах, но и в тканях мозга, почек и жировой ткани, что свидетельствует об увеличении метаболической активности в этих тканях и/или стимуляции взаимодействия между органами [149].

Более высокая интенсивность упражнений зависит от окисления глюкозы, включая окислительное фосфорилирование и анаэробный гликолиз. Эти процессы не зависят от инсулина, так как его концентрация во время упражнений сравнительно низка [150]. Действительно, инсулин и физические упражнения могут независимо увеличивать поглощение глюкозы, поскольку сокращение мышц стимулирует транслокацию GLUT4 с использованием разных молекулярных механизмов. Концентрация GLUT4 в плазматических мембранах мышц регулируется относительной эффективностью экзоцитоза, который увеличивается инсулином, и эндоцитоза, который подавляется инсулином. Сокращение мышц увеличивает скорость экзоцитоза, в то время как активация AMPK снижает скорость эндоцитоза. Кроме того, предполагается существование двух внутриклеточных пулов GLUT4, один из которых рекрутируется инсулином, а другой активируется мышечными сокращениями [151].

При регулярных упражнениях ЖК также начинают использоваться в качестве источника энергии, способствующего липогенезу и увеличению OXPHOS и синтеза белка, связанного с усилением митохондриального биогенеза [152]. Это приводит к улучшению чувствительности к инсулину. Например, 2-недельные физические упражнения у мышей на диете с высоким содержанием жиров, снижали уровни ацилкарнитина, сопровождались увеличением активности цикла Кребса и полным изменением толерантности к глюкозе [153]. Однако в отсутствие физической активности цикл Кребса оставался транскрипционно инактивированным и ингибировался СР и недостаточным количеством промежуточных соединений [154].

Повышенный уровень инсулинонезависимого поглощения глюкозы во время упражнений сохранялся 2-3 ч после тренировки. Однако повышенная чувствительность к инсулину всего организма может сохраняться до 24-48 ч [155]. Также было продемонстрировано, что после активных физических нагрузок пациенты с ИР достигали значений поглощения глюкозы, сходных со здоровыми, но нетренированными лицами [156]. В исследованиях на животных моделях ОА и у женщин с ОА коленного сустава физическая нагрузка улучшала толерантность к глюкозе, ингибировала экспрессию провоспалительных цитокинов и повышала экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10 [157, 158]. Кроме того, у пожилых пациентов с ОА, страдающих ожирением, увеличение физической активности приводило к снижению уровня TNF рецептора-1 и повышению физической функции [159].

Недавние исследования также показали, что активаторы AMPK могут служить имитатором упражнений [160]. Однако, как прямые, так и непрямые активаторы AMPK нацелены на один или несколько клеточных путей, в то время как ИР может быть вызвана многочисленными механизмами. Следовательно, пока только физические упражнения могут изменить гомеостаз во всех повреждённых типах клеток [149] и улучшить чувствительность к инсулину, в то время как любая фармакологическая стратегия, пытающаяся имитировать физические упражнения, должна обеспечить увеличение расхода энергии, аналогичное физическим нагрузкам в чувствительных к инсулину тканях [161]. Более того, было продемонстрировано, что физические упражнения активируют мобилизацию клеток-предшественников костного мозга для регенерации соответствующих органов [149].

4. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БОЛИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Боль при ОА и СД2Т является общим и основным клиническим симптомом, ограничивающим трудоспособность. В частности, 60% больных СД2Т испытывают хроническую боль, связанную со снижением толерантности к глюкозе [162]. Кроме того, у больных СД2Т часто наблюдается боль в спине, верхних и нижних конечностях, абдоминальная и нейропатическая боль [163-165]. Боль в крупных суставах при СД2Т может быть обусловлена диабетическим инфарктом мышц [166]. При ОА боль в коленных суставах усиливается с увеличением радиографической тяжести заболевания, однако в большинстве исследований отмечается, что тяжесть нарушений, фиксируемая рентгенологическим анализом, часто не коррелирует с уровнем боли отдельных больных, поскольку интенсивность боли может быть связана с нарушениями субхондральной кости, повреждением костного мозга, синовитом или разрывами мениска. Отмечалось, что боль при ОА может быть обусловлена воспалительной реакцией в ткани сустава, нейрогенным воспалением, а также может включать нейропатическую компоненту вследствие повреждения нервных окончаний [167]. Так, например, суставы иннервируются периферической нервной системой. В этом случае ноцицепторы могут активироваться сигналами из окружающей среды. Кроме того, связь движения с болью обусловлена вкладом центральной нервной системы [168].

Боль, сопровождающаяся воспалением в коленном суставе, может быть связана с разрушением хряща и обусловлена продукцией хондроцитами цитокинов, таких, как TNF α , IL-1 β , IL-6 и NGF, которые усиливают деструкцию хряща и индуцируют гипералгезию. В частности, показано, что повышение экспрессии цитокинов IL-1 β [169] и COX 1/2 [170] приводило к деградации хряща, экспрессии протеиназ MMP-9, MMP-2, катепсинов K и S [171, 172] и усилению боли. Кроме того, TNF α способен непосредственно активировать сенсорные нейроны через свои рецепторы и инициировать каскад

провоспалительных реакций, продуцируя интерлейкины [173]. Недавно показано, что активация NGF, который, как известно, участвует в развитии болевых ощущений при ОА, может индуцироваться TGF β 1 посредством ALK5-Smad2/3 сигнального пути. В этом случае боль может быть связана с разрушением матрикса суставного хряща и освобождением локализованного в матриксе TGF β 1. Вместе с тем, наблюдали и обратную зависимость, поскольку анти-ноцицептики – ребамипид или коэнзим Q10 – уменьшали разрушение хряща, подавляя экспрессию MMP-13, IL-1 β , IL-6 в хряще крыс при экспериментальном ОА, а экспрессия MMP-1, -3, -13 и ADAMTS5 снижалась в хондроцитах больных ОА [174, 175].

Поскольку на молекулярном уровне боль ассоциируется с экспрессией генов, участвующих в воспалительной реакции и разрушении хрящевого матрикса, болевой синдром при ОА тесно связан с нарушениями основных метаболических путей и, прежде всего, mTOR, который является критическим регулятором центральной и периферической чувствительности к боли [176]. При этом болевой синдром усиливается как при повышенной, так и при пониженной экспрессии mTOR [176, 177]. Так, ингибитор mTOR рапамицин при прямой инъекции в мозг способен облегчать состояние хронической боли [178]. С другой стороны, ингибирование mTORC1 может активировать ERK сигнальный путь в сенсорных нейронах, что приводит к усилению боли [177]. Недавние исследования показали, что пластичность периферической боли опосредуется mTORC1 и MAPK сигнальными путями. Более того, стимулирование пути AMPK приводит к ингибированию обоих сигнальных путей и снимает боль [179].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на значительные различия клинической манифестации при ОА и СД2Т, проведенные исследования выявили общие черты, которые заключаются в нарушениях клеточного метаболизма, преимущественно связанного с процессами продукции и использования энергии. Метаболические функции в клетке находятся под жёстким контролем центральных регуляторных молекул, определяющих прежде всего переключение процессов роста/пролиферации и деградации/клеточной смерти, в зависимости от наличия достаточного количества доступной энергии в форме АТФ. Поэтому одним из подходов к терапии мультифакториальных заболеваний может стать компенсация нарушений энергетического метаболизма. Поскольку переключение множества процессов, связанных с продукцией и использованием энергии, включает координированную экспрессию многочисленных генов, метаболическое переключение невозможно осуществить посредством одного или небольшого числа эффекторов. В связи с этим важную роль играет восстановление метаболической гибкости клеточного метаболизма, а именно способности к замене использования различных макронутриентов,

таких как глюкоза или жиры, для удовлетворения биосинтетических и биоэнергетических потребностей организма. Поэтому необходимо исследовать клеточные и молекулярные механизмы процессов, влияющих на способность распределять ограниченное количество биологического топлива между различными системами органов, как, например, физическая нагрузка, на течение таких заболеваний, как ОА и СД2Т. Понимание механизмов переключения путей продукции и утилизации энергии в клетках позволит надеяться на значительный прогресс в области поиска способов терапии широко распространённых заболеваний.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №09-04-01158-а) “Молекулярные механизмы разрушения суставного хряща при остеоартрозе и способов его восстановления: перспективы регенерации хряща путём фенотипической модификации суставных хондроцитов”.

ЛИТЕРАТУРА

- WHO Mortality Database [online database]. (2016) Geneva: World Health Organization; (http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/cause_of_death_query/, accessed 12 January 2016).
- Nelson F.R.T. (2018) Open Orthop. J., **12**, 105-114.
- American Diabetes Association (2018) Diabetes Care, **41**(1), S13-S27.
- Poole A.R., Guilak F., Abramson S.B. (2007) in: Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management (Moskowitz R.W., Altman R.D., Hochberg M.C., Buckwalter J.A., Goldberg V.M., eds.). Lippincott, PA, USA, Williams & Wilkins, 4th ed., pp. 27-49.
- Feinstein A.R. (1970) J. Chronic Dis., **23**(7), 455-468.
- Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M., Choi H., Deyo R.A., Gabriel S., Hirsch R., Hochberg M.C., Hunder G.G., Jordan J.M., Katz J.N., Kremers H.M., Wolfe F. (2008) Arthritis Rheum., **58**(1):26-35.
- Visser A.W., de Mutsert R., le Cessie S., den Heijer M., Rosendaal F.R., Kloppenburg M. (2014) Ann. Rheum. Dis., **73**, DOI: 10.113/annrheumdis-2013-205012.
- Teodoro J.S., Varela A.T., Rolo A.P., Palmeira C.M. (2014) Genes Nutr., **9**, 406.
- CDC (2013) MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep., **62**, 869-873.
- Hart D.J., Doyle D.V., Spector T.D. (1995) J. Rheumatol., **22**, 1118-1123.
- Jungmann P.M., Kraus M.S., Alizai H., Nardo L., Baum T., Nevitt M.C., McCulloch C.E., Joseph G.B., Lynch J.A., Link T.M. (2013) Arthritis Care Res. (Hoboken), **65**, 1942-1950.
- King K.B., Findley T.W., Williams A.E., Bucknell A.L. (2013) Clin. Orthop. Relat. Res., **471**(9), 3049-3054.
- Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J., Lorenzini R., Aschenbrenner F., Berenbaum F., D'Agostino M.A., Willeit J., Kiechl S. (2013) Diabetes Care, **36**(2), 403-409.
- Fisher D.A., Dierckman B., Watts M.R., Davis K. (2007) J. Arthroplasty, **22**(6 Suppl 2), 39-42.
- Bozic K.J., Lau E., Kurtz S., Ong K., Berry D.J. (2012) Clin. Orthop. Relat. Res., **470**(2), 130-137.
- Namba R.S., Inacio M.C., Paxton E.W. (2013) J. Bone Joint Surg. Am., **95**(9), 775-782.
- Dy C.J., Bozic K.J., Pan T.J., Wright T.M., Padgett D.E., Lyman S. (2014) Arthritis Care Res. (Hoboken), **66**(6), 907-915.
- Pritchard J.M., Papaioannou A., Tomowich C., Giangregorio L.M., Atkinson S.A., Beattie K.A., Adachi J.D., DeBeer J., Winemaker M., Avram V., Schwarcz H.P. (2013) Bone, **54**(1), 76-82.
- Goh K.I., Cusick M.E., Valle D., Childs B., Vidal M., Barabási A.L. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **104**(21), 8685-8690.
- Cotsapas C., Voight B.F., Rossin E., Lage K., Neale B.M., Wallace C., Abecasis G.R., Barrett J.C., Behrens T., Cho J., De Jager P.L., Elder J.T., Graham R.R., Gregersen P., Klareskog L., Siminovitch K.A., van Heel D.A., Wijmenga C., Worthington J., Todd J.A., Hafler D.A., Rich S.S., Daly M.J.; FOCIS Network of Consortia (2011) PLoS Genet., **7**(8), e1002254. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002254.
- Baurecht H., Hotze M., Brand S., Büning C., Cormican P., Corvin A., Ellinghaus D., Ellinghaus E., Esparza-Gordillo J., Fölster-Holst R., Franke A., Gieger C., Hubner N., Illig T., Irvine A.D., Kabesch M., Lee Y.A., Lieb W., Marenholz I., McLean W.H., Morris D.W., Mrowietz U., Nair R., Nöthen M.M., Novak N., O'Regan G.M.; Psoriasis Association Genetics Extension, Schreiber S., Smith C., Strauch K., Stuart P.E., Trembath R., Tsoi L.C., Weichenthal M., Barker J., Elder J.T., Weidinger S., Cordell H.J., Brown S.J. (2015) Am. J. Hum. Genet., **96**(1), 104-120.
- Tabarés-Seisdedos R., Dumont N., Baudot A., Valderas J.M., Climent J., Valencia A., Crespo-Facorro B., Vieta E., Gómez-Beneyto M., Martínez S., Rubenstein J.L. (2011) Lancet Oncol., **12**(6), 604-608.
- Hameed I., Masoodi S.R., Mir S.A., Nabi M., Ghazanfar K., Ganai B.A. (2015) World Diabetes, **6**(4), 598-612.
- Stenholm S., Koster A., Alley D.E., Visser M., Maggio M., Harris T.B., Egan J.M., Bandinelli S., Guralnik J.M., Ferrucci L. (2010) Clin. Endocrinol. (Oxf.), **73**(1), 55-65.
- Griffin T.M., Huebner J.L., Kraus V.B., Yan Z., Guilak F. (2012) Arthritis Rheum., **64**(2), 443-453.
- Rosa S.C., Rufino A.T., Judas F., Tenreiro C., Lopes M.C., Mendes A.F. (2011) Osteoarthritis Cartilage, **19**(6), 719-727.
- Sheng L., Zhou Y., Chen Z., Ren D., Cho K.W., Jiang L., Shen H., Sasaki Y., Rui L. (2012) Nat. Med., **18**(6), 943-949.
- Laigillon M.C., Courties A., Houard X., Auclair M., Sautet A., Capeau J., Fuve B., Berenbaum F., Sellam J. (2015) Osteoarthritis Cartilage, **23**(9), 1513-1522.
- Schwarz S., Mrosewski I., Silawal S., Schulze-Tanzil G. (2018) Inflamm. Res., **67**(4), 285-300.
- Cho S.K., Sung Y.K., Choi C.B., Bae S.C. (2012) Rheumatol. Int., **32**(12), 3851-3856.
- Liu-Bryan R. (2013) Curr. Rheumatol. Rep., **15**(5), 323.
- Sellam J., Berenbaum F. (2013) J. Bone Spine, **80**(6), 568-573.
- O'Neill L.A., Hardie D.G. (2013) Nature, **493**(7432), 346-355.
- Liu T.F., Brown C.M., El Gazzar M., McPhail L., Millet P., Rao A., Vachharajani V.T., Yoza B.K., McCall C.E. (2012) J. Leukoc. Biol., **92**(3), 499-507.
- Salminen A., Kaarniranta K. (2012) Ageing Res. Rev., **11**(2), 230-241.
- Frasca D., Blomberg B.B., Paganelli R. (2017) Front. Immunol., **8**, 1745.

37. Chen C.H., Huang T.H., Cheng T.L., Chang C.F., Wang C.Z., Wu M.H., Kang L. (2017) *Menopause*, **24**(6), 617-623.
38. Villavilla A., Gómez R., Largo R., Herrero-Beaumont G. (2013) *Int. J. Mol. Sci.*, **14**(10), 20793-20808.
39. Tong K.M., Chen C.P., Huang K.C., Shieh D.C., Cheng H.C., Tzeng C.Y., Chen K.H., Chiu Y.C., Tang C.H. (2011) *J. Cell. Biochem.*, **112**(5), 1431-1440.
40. Tsezou A., Iliopoulos D., Malizos K.N., Simopoulou T. (2010) *J. Orthop. Res.*, **28**(8), 1033-1039.
41. Umpierrez G.E., Zlatev T., Spanheimer R.G. (1989) *Matrix*, **9**(4), 336-342.
42. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C. (2010) *Physiol. Rev.*, **90**(1), 207-258.
43. Clarke S.D. (2001) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **281**(4), G865-G869.
44. Huang M.J., Wang L., Jin D.D., Zhang Z.M., Chen T.Y., Jia C.H., Wang Y., Zhen X.C., Huang B., Yan B., Chen Y.H., Li S.F., Yang J.C., Dai Y.F., Bai X.C. (2014) *Ann. Rheum. Dis.*, **73**(9), 1719-1727.
45. Wang Y., Zhao X., Lotz M., Terkeltaub R., Liu-Bryan R. (2015) *Arthritis Rheumatol.*, **67**(8), 2141-2153.
46. Malek Mahdavi A., Mahdavi R., Kolahi S., Zemestani M., Vatankeh A.M. (2015) *Nutr. Res.*, **35**(8), 707-715.
47. Malek Mahdavi A., Mahdavi R., Kolahi S. (2016) *J. Am. Coll. Nutr.*, **35**(7), 597-603.
48. Bene J., Hadzsiev K., Melegh B. (2018) *Nutr. Diabetes*, **8**(1), 8.
49. Bloomgarden Z. (2018) *J. Diabetes.*, **10**(5), 350-352.
50. Chen Y.J., Chan D.C., Lan K.C., Wang C.C., Chen C.M., Chao S.C., Tsai K.S., Yang R.S., Liu S.H. (2015) *J. Orthop. Res.*, **33**(3), 373-381.
51. Shikhan A.R., Brinson D.C., Lotz M.K. (2004) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **286**(6), E980-E985.
52. Johnson K., Jung A., Murphy A., Andreyev A., Dykens J., Terkeltaub R. (2000) *Arthritis Rheum.*, **43**(7), 1560-1570.
53. Baker M.S., Bolis S., Lowther D.A. (1991) *Agents Actions*, **32**(3-4), 299-304.
54. Jiang L., Li L., Geng C., Gong D., Jiang L., Ishikawa N., Kajima K., Zhong L. (2013) *J. Orthop. Res.*, **31**(3), 364-369.
55. Nishida T., Kubota S., Aoyama E., Takigawa M. (2013) *Osteoarthritis Cartilage*, **21**(5), 700-709.
56. Ruiz-Romero C., Carreira V., Rego I., Remeseiro S., López-Armada M.J., Blanco F.J. (2008) *Proteomics*, **8**(3), 495-507.
57. Mobasheri A., Vannucci S.J., Bondy C.A., Carter S.D., Innes J.F., Arteaga M.F., Trujillo E., Ferraz I., Shakibaei M., Martín-Vasallo P. (2002) *Histol. Histopathol.*, **17**(4), 1239e67. DOI: 10.14670/HH-17.1239
58. Henrotin Y.E., Bruckner P., Pujol J.P. (2003) *Osteoarthritis Cartilage*, **11**(10), 747e55.
59. Rosa S.C., Goncalves J., Judas F., Mobasheri A., Lopes C., Mendes A.F. (2009) *Arthritis Res. Ther.*, **11**(3), R80. DOI: 10.1186/ar2713.
60. Vaamonde-Garcia C., Riveiro-Naveira R.R., Valcarcel-Ares M.N., Hermida-Carballo L., Blanco F.J., Lopez-Armada M.J. (2012) *Arthritis Rheum.*, **64**(9), 2927e36. DOI: 10.1002/art.34508
61. Rufino A.T., Rosa S.C., Judas F., Mobasheri A., Lopes M.C., Mendes A.F. (2013) *J. Cell. Biochem.*, **114**(8), 1879-1889.
62. Peansukmanee S., Vaughan-Thomas A., Carter S.D., Clegg P.D., Taylor S., Redmond C., Mobasheri A. (2009) *J. Orthop. Res.*, **27**(4), 529-535.
63. Scott J.L., Gabrielides C., Davidson R.K., Swingle T.E., Clark I.M., Wallis G.A., Boot-Handford R.P., Kirkwood T.B., Taylor R.W., Young D.A. (2010) *Ann. Rheum. Dis.*, **69**(8), 1502-1510.
64. Blanco F.J., Rego I., Ruiz-Romero C. (2011) *Nat. Rev. Rheumatol.*, **7**, 161-169.
65. Yang X., Chen W., Zhao X., Chen L., Li W., Ran J., Wu L. (2018) *DNA Cell. Biol.*, **37**(3), 271-277.
66. Liu-Bryan R., Terkeltaub R. (2015) *Nat. Rev. Rheumatol.*, **11**(1), 35-44.
67. Mounier C., Posner B.I. (2006) *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **84**(7), 713-724.
68. O'Brien R.M., Streeper R.S., Ayala J.E., Stadelmaier B.T., Hornbuckle L.A. (2001) *Biochem. Soc. Trans.*, **29**(4), 552-558.
69. Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. (2008) *J. Clin. Invest.*, **118**(9), 2992-3002.
70. Lowell B.B., Shulman G.I. (2005) *Science*, **307**(5708), 384-387.
71. Cushman S.W., Wardzala L.J. (1980) *J. Biol. Chem.*, **255**(14), 4758-4762.
72. Ashcroft F.M., Rorsman P. (2012) *Cell*, **148**(6), 1160-1171.
73. Soty M., Visa M., Soriano S., Carmona M.D.E.L.C., Nadal Á., Novials A. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**(47), 40857-40866.
74. Rorsman P., Braun M., Zhang Q. (2012) *Cell Calcium*, **51**(3-4), 300-308.
75. Ferrannini E. (1998) *Endocr. Rev.*, **19**(4), 477-490.
76. Claassen H., Schluter M., Schunke M., Kurz B. (2006) *Bone*, **39**, 310e7.
77. Kayal R.A., Alblowi J., McKenzie E., Krothapalli N., Silkman L., Gerstenfeld L. (2009) *Bone*, **44**, 357e63.
78. Cai L., Okumu F.W., Cleland J.L., Beresini M., Hogue D., Lin Z. (2002) *Osteoarthritis Cartilage*, **10**(9), 692e706.
79. Tchetina E.V., Antoniou J., Tanzer M., Zukor D.J., Poole A.R. (2006) *Am. J. Pathol.*, **168**(1), 131-140.
80. Gual P., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F. (2005) *Biochimie*, **87**(1), 99-109.
81. Lebovitz H.E. (2001) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **109**(2), S135-S148.
82. Copps K.D., White M.F. (2012) *Diabetologia*, **55**(10), 2565-2582.
83. Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. (2017) *Arthritis Rheumatol.*, **69**(1), 9-21.
84. Korochnia I.E. (2008) *Klin. Lab. Diagn.*, **7**(1), 18-22.
85. Ribeiro M., López de Figueroa P., Blanco F.J., Mendes A.F., Caramés B. (2016) *Osteoarthritis Cartilage*, **24**(4), 731-739.
86. Rosa S.C., Rufino A.T., Judas F., Tenreiro C., Lopes M.C., Mendes A.F. (2011) *Osteoarthritis Cartilage*, **19**(6), 719-727.
87. Heywood H.K., Nalesso G., Lee D.A., Dell'accio F. (2014) *Biores. Open. Access.*, **3**(1), 9-18.
88. Rojas-Rodríguez J., Escobar-Linares L.E., Garcia-Carrasco M., Escárcega R.O., Fuentes-Alexandro S., Zamora-Ustaran A. (2007) *Med. Hypotheses*, **69**(4), 860-868.
89. Kozijn A.E., Gierman L.M., van der Ham F., Mulder P., Morrison M.C., Kühnast S., van der Heijden R.A., Stavro P.M., van Koppen A., Pieterman E.J., van den Hoek A.M., Kleemann R., Princen H.M.G., Mastbergen S.C., Lafeber F.P.J.G., Zuurmond A.M., Bobeldijk I., Weinans H., Stoop R. (2018) *Osteoarthritis Cartilage*, **26**(1), 95-107.
90. Hamada D., Maynard R., Schott E., Drinkwater C.J., Ketz J.P., Kates S.L., Jonason J.H., Hilton M.J., Zuscik M.J., Mooney R.A. (2016) *Arthritis Rheumatol.*, **68**(6), 1392-1402.
91. Affourtit C. (2016) *Biochim. Biophys. Acta*, **1857**(10), 1678-1693.
92. Hotamisligil G.S. (2006) *Nature*, **444**(7121), 860-867.
93. O'Neill L.A., Hardie D.G. (2013) *Nature*, **493**(7432), 346-355.

94. Huo Y, Guo X, Li H, Wang H, Zhang W, Wang Y, Zhou H, Gao Z, Telang S, Chesney J. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**(6), 3713-3721.
95. Duran J, Obach M, Navarro-Sabate A, Manzano A, Gómez M, Rosa J.L., Ventura F, Perales J.C., Bartrons R. (2009) *FEBS J.*, **276**(16), 4555-4568.
96. Rider M.H., Hue L. (1985) *Biochem. J.*, **225**(2), 421-428.
97. Qu J, Lu D, Guo H, Miao W, Wu G, Zhou M. (2016) *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **43**(3), 312-318.
98. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q, Raghu H., Mao R., Lindstrom T.M., Sokolove J. (2016) *Nat. Rev. Rheumatol.*, **12**(10), 580-592.
99. Scanzello C.R., McKeon B., Swaim B.H., DiCarlo E., Asomugha E.U., Kanda V. (2011) *Arthritis Rheumatol.*, **63**, 391e400.
100. Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V., Kelly S.J., Hershfield M.S., McDaniel G.E. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**(5), 2088e93.
101. Donath M.Y., Dalmás É., Sauter N.S., Böni-Schnetzler M. (2013) *Cell Metab.*, **17**(6), 860-872.
102. Wong S.W., Kwon M.J., Choi A.M., Kim H.P., Nakahira K., Hwang D.H. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**(40), 27384-27392.
103. Ebeling P, Koistinen H.A., Koivisto V.A. (1998) *FEBS Lett.*, **436**(3), 301-303.
104. Chu K.Y., Lin Y., Hendel A., Kulpa J.E., Brownsey R.W., Johnson J.D. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**(42), 32606-32615.
105. Zhong M., Wu Y., Ou W., Huang L., Yang L. (2019) *Biosci. Rep.*, **39**, ppiBSR20182172. DOI: 10.1042/BSR20182172.
106. Shulman G.I. (2000) *J. Clin. Invest.*, **106**(1), 171-176.
107. Dresner A., Laurent D., Marcucci M., Griffin M.E., Dufour S., Cline G.W., Slezak L.A., Andersen D.K., Hundal R.S., Rothman D.L., Petersen K.F., Shulman G.I. (1999) *J. Clin. Invest.*, **103**(2), 253-259.
108. Bierhaus A., Nawroth P.P. (2009) *Diabetologia*, **52**(11), 2251-2263.
109. Böni-Schnetzler M., Boller S., Debray S., Bouzakri K., Meier D.T., Prazak R., Kerr-Conte J., Pattou F., Ehses J.A., Schuit F.C., Donath M.Y. (2009) *Endocrinology*, **150**(12), 5218-5229.
110. Herder C., Brunner E.J., Rathmann W., Strassburger K., Tabák A.G., Schloot N.C., Witte D.R. (2009) *Diabetes Care*, **32**(3), 421-423.
111. Steinberg G.R. (2007) *Cell Cycle*, **6**(8), 888-894.
112. Distel E., Cadoudal T., Durant S., Poignard A., Chevalier X., Benelli C. (2009) *Arthritis Rheum.*, **60**(11), 3374-3377.
113. Daghestani H.N., Kraus V.B. (2015) *Osteoarthritis Cartilage*, **23**(11), 1890-1896.
114. Maneiro E., Martín M.A., de Andres M.C., López-Armada M.J., Fernández-Sueiro J.L., del Hoyo P., Galdo F., Arenas J., Blanco F.J. (2003) *Arthritis Rheum.*, **48**(3), 700-708.
115. Chen L.Y., Wang Y., Terkeltaub R., Liu-Bryan R. (2018) *Osteoarthritis Cartilage*, **26**(11), 1539-1550.
116. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. (2005) *Cell Metab.*, **1**(1), 15-25.
117. Koistinen H.A., Galuska D., Chibalin A.V., Yang J., Zierath J.R., Holman G.D., Wallberg-Henriksson H. (2003) *Diabetes*, **52**(5), 1066-1072.
118. Miyamoto L., Toyoda T., Hayashi T., Yonemitsu S., Nakano M., Tanaka S., Ebihara K., Masuzaki H., Hosoda K., Ogawa Y., Inoue G., Fushiki T., Nakao K. (2007) *J. Appl. Physiol.*, **102**(3), 1007-1013.
119. Lochhead P.A., Salt I.P., Walker K.S., Hardie D.G., Sutherland C. (2000) *Diabetes*, **49**(6), 896-903.
120. Minokoshi Y., Kim Y.-B., Peroni O.D., Fryer L.G., Muller C., Carling D., Kahn B.B. (2002) *Nature*, **415**(6869), 339-343.
121. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K. (2002) *Nat. Med.*, **8**(11), 1288-1295.
122. Nisr R.B., Affourtit C. (2016) *BBA Bioenerg.*, **1857**, 1403-1411.
123. Tchétina E.V., Markova G.A., Poole A.R., Zukor D.J., Antoniou J., Makarov S.A., Kuzin A.N. (2016) *Int. J. Rheumatol.*, **2016**, 6432867.
124. Terkeltaub R., Yang B., Lotz M., Liu-Bryan R. (2011) *Arthritis Rheum.*, **63**(7), 1928-1937.
125. Usprecht J., Chu G., Giardini-Rosa R., Martin K., Waldman S.D. (2012) *Cartilage*, **3**(4), 364-373.
126. Saha A.K., Schwarsin A.J., Roduit R., Masse F., Kaushik V., Tornheim K., Prentki M., Ruderman N.B. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**(32), 24279-24283.
127. Woods A., Azzout-Marniche D., Foretz M., Stein S.C., Lemarchand P., Ferre P., Foufelle F., Carling D. (2000) *Mol. Cell. Biol.*, **20**(18), 6704-6711.
128. Zong H., Ren J.M., Young L.H., Pypaert M., Mu J., Birnbaum M.J., Shulman G.I. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**(25), 15983-15987.
129. Gwinn D.M., Shackelford D.B., Egan D.F., Mihaylova M.M., Mery A., Vazquez D.S., Turk B.E., Shaw R.J. (2008) *Mol. Cell*, **30**(2), 214-226.
130. Yoneyama Y., Inamitsu T., Chida K., Iemura S.I., Natsume T., Maeda T., Hakuno F., Takahashi S.I. (2018) *iScience*, **5**(1), 1-18.
131. Horman S., Vertommen D., Heath R., Neumann D., Mouton V., Woods A., Schlattner U., Wallimann T., Carling D., Hue L., Rider M.H. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**(9), 5335-5340.
132. Fujii N., Ho R.C., Manabe Y., Jessen N., Toyoda T., Holland W.L., Summers S.A., Hirshman M.F., Goodyear L.J. (2008) *Diabetes*, **57**(9), 2958-2966.
133. Horikoshi M., Hara K., Ohashi J., Miyake K., Tokunaga K., Ito C., Kasuga M., Nagai R., Kadowaki T. (2006) *Diabetes*, **55**(4), 919-923.
134. Qatanani M., Tan Y., Dobrin R., Greenawalt D.M., Hu G., Zhao W., Olefsky J.M., Sears D.D., Kaplan L.M., Kemp D.M. (2013) *Diabetes*, **62**(3), 855-863.
135. Bandyopadhyay G.K., Yu J.G., Ofrecio J., Olefsky J.M. (2006) *Diabetes*, **55**(8), 2277-2285.
136. June R.K., Liu-Bryan R., Long F., Griffin T.M. (2016) *J. Orthop. Res.*, **34**(12), 2048-2058.
137. Matschinsky F.M., Zelent B., Doliba N., Li C., Vanderkooi J.M., Naji A., Sarabu R., Grimsby J. (2011) *Diabetes Care*, **34**(2), S236-S243.
138. Qi T., Chen Y., Li H., Pei Y., Woo S.L., Guo X., Zhao J., Qian X., Awika J., Huo Y., Wu C. (2017) *J. Mol. Endocrinol.*, **59**(1), 49-59.
139. Hardie D.G. (2013) *Diabetes*, **62**, 2164-2172.
140. Anderson E.J., Lustig M.E., Boyle K.E., Woodlief T.L., Kane D.A., Lin C.T., Price J.W. 3rd, Kang L., Rabinovitch P.S., Szeto H.H., Houmard J.A., Cortright R.N., Wasserman D.H., Neuffer P.D. (2009) *J. Clin. Invest.*, **119**(3), 573-581.
141. Hegarty B.D., Turner N., Cooney G.J., Kraegen E.W. (2009) *Acta Physiol (Oxf.)*, **196**(1), 129-145.
142. Bonnet F., Scheen A. (2017) *Diabetes Obes. Metab.*, **19**(4), 473-481.
143. Straub R.H., Cutolo M., Buttgerit F., Pongratz G. (2010) *J. Intern. Med.*, **267**(6), 543-560.
144. Straub R.H. (2011) *Brain Behav. Immun.*, **25**(1), 1-5.
145. DeFronzo R.A., Tripathy D. (2009) *Diabetes Care*, **32**(2), S157-S163.
146. Pearson T., Wattis J.A., King J.R., MacDonald I.A., Mazzatti D.J. (2016) *Bull. Math. Biol.*, **78**(6), 1189-1217.

147. Graff R.D., Lazarowski E.R., Baner A.J., Lee G.M. (2000) *Arthritis Rheum.*, **43**(7), 1571-1579.
148. Kiens B. (2006) *Physiol. Rev.*, **86**(1), 205-243.
149. Neuffer P.D., Bamman M.M., Muoio D.M., Bouchard C., Cooper D.M., Goodpaster B.H., Booth F.W., Kohrt W.M., Gerszten R.E., Mattson M.P., Hepple R.T., Kraus W.E., Reid M.B., Bodine S.C., Jakicic J.M., Fleg J.L., Williams J.P., Joseph L., Evans M., Maruvada P., Rodgers M., Roary M., Boyce A.T., Drugan J.K., Koenig J.I., Ingraham R.H., Krotoski D., Garcia-Cazarin M., McGowan J.A., Laughlin M.R. (2015) *Cell Metab.*, **22**(1), 4-11.
150. Goodyear L.J., Kahn B.B. (1998) *Ann. Rev. Med.*, **49**(2), 235-261.
151. Richter E.A., Hargreaves M. (2013) *Physiol. Rev.*, **93**(3), 993-1017.
152. Coen P.M., Tanner C.J., Helbling N.L., Dubis G.S., Hames K.C., Xie H., Eid G.M., Stefanovic-Racic M., Toledo F.G., Jakicic J.M. (2015) *J. Clin. Invest.*, **125**(1), 248-257.
153. Koves T.R., Li P., An J., Akimoto T., Slentz D., Ilkayeva O., Dohm G.L., Yan Z., Newgard C.B., Muoio D.M. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**(39), 33588-33598.
154. Koves T.R., Ussher J.R., Noland R.C., Slentz D., Mosedale M., Ilkayeva O., Bain J., Stevens R., Dyck J.R., Newgard C.B., Lopaschuk G.D., Muoio D.M. (2008) *Cell Metab.*, **7**(1), 45-56.
155. Arias E.B., Kim J., Funai K., Cartee G.D. (2007) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **292**(4), E1191-E1200.
156. Castorena C.M., Arias E.B., Sharma N., Cartee G.D. (2014) *Diabetes*, **63**(7), 2297-2308.
157. Ferretti M., Gassner R., Wang Z., Perera P., Deschner J., Sowa G. (2006) *J. Immunol.*, **177**(12), 8757-8766.
158. Helmark I.C., Mikkelsen U.R., Borghlum J., Rothe A., Petersen M.C., Andersen O. (2010) *Arthritis Res. Ther.*, **12**(4), R126. DOI: 10.1186/ar3064.
159. Miller G.D., Nicklas B.J., Loeser R.F. (2008) *J. Am. Geriatr. Soc.*, **56**(4), 644-651.
160. Narkar V.A., Downes M., Yu R.T., Embler E., Wang Y.X., Banayo E., Mihaylova M.M., Nelson M., Zou Y., Jugailon H., Kang H., Shaw R.J., Evans R.M. (2008) *Cell*, **134**(3), 405-415.
161. Goodpaster B.H., Sparks L.M. (2017) *Cell Metab.*, **25**(5), 1027-1036.
162. Riva J.J., Wong J.J., Brunarski D.J., Chan A.H., Lobo R.A., Aptekman M., Alabousi M., Imam M., Gupta A., Busse J.W. (2013) *PLoS One*, **8**(8), e71021.
163. Shah K.M., Clark B.R., McGill J.B., Mueller M.J. (2015) *Physiotherapy*, **101**(2), 147-154.
164. Zawada A.E., Moszak M., Skrzypczak D., Grzymisiawski M. (2018) *Adv. Clin. Exp. Med.*, **27**(4), 567-572.
165. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C., Parson H. (2013) *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, **42**(4), 747-787.
166. Yoo W.H., Kim C.H., Park J.H., Kim H.K., Kim J.R., Park T.S., Baek H.S. (2001) *Rheumatol. Int.*, **21**(1), 36-39.
167. Orita S., Ishikawa T., Miyagi M., Ochiai N., Inoue G., Eguchi Y., Kamoda H., Arai G., Toyone T., Aoki Y., Kubo T., Takahashi K., Ohtori S. (2011) *BMC Musculoskelet. Disord.*, **12**, 134.
168. Ordeberg G. (2004) *Novartis Found. Symp.*, **260**, 105-115.
169. Attur M., Belitskaya-Levy I., Oh C., Krasnokutsky S., Greenberg J., Samuels J., Smiles S., Lee S., Patel J., Al-Mussawir H., McDaniel G., Kraus V.B., Abramson S.B. (2011) *Arthritis Rheum.*, **63**(7), 1908-1917.
170. Lee A.S., Ellman M.B., Yan D., Kroin J.S., Cole B.J., van Wijnen A.J., Im H.J. (2013) *Gene*, **527**(2), 440-447.
171. Kawasaki Y., Xu Z.Z., Wang X., Park J.Y., Zhuang Z.Y., Tan P.H., Gao Y.J., Roy K., Corfas G., Lo E.H., Ji R.R. (2008) *Nat. Med.*, **14**(3), 331-336.
172. Leichsenring A., Bäcker I., Wendt W., Andriske M., Schmitz B., Stichel C.C., Lübbert H. (2008) *BMC Neurosci.*, **9**, 80.
173. Ohtori S., Takahashi K., Moriya H., Myers R.R. (2004) *Spine (Phila Pa 1976)*, **29**(10), 1082-1088.
174. Moon S.J., Woo Y.J., Jeong J.H., Park M.K., Oh H.J., Park J.S., Kim E.K., Cho M.L., Park S.H., Kim H.Y., Min J.K. (2012) *Osteoarthritis Cartilage*, **20**(11), 1426-1438.
175. Lee J., Hong Y.S., Jeong J.H., Yang E.J., Jhun J.Y., Park M.K., Jung Y.O., Min J.K., Kim H.Y., Park S.H., Cho M.L. (2013) *PLoS One*, **8**(7), e69362.
176. Jiang F., Hua L.M., Jiao Y.L., Ye P., Fu J., Cheng Z.J., Ding G., Ji Y.H. (2014) *Neurosci. Bull.*, **30**(1), 21-32.
177. Melemedjian O.K., Khouorsky A., Sorge R.E., Yan J., Asiedu M.N., Valdez A., Ghosh S., Dussor G., Mogil J.S., Sonenberg N., Price T.J. (2013) *Pain*, **154**(7), 1080-10101.
178. Lutz B.M., Nia S., Xiong M., Tao Y.X., Bekker A. (2015) *Mol. Pain*, **11**, 32.
179. Price T.J., Dussor G. (2013) *Neurosci. Lett.*, **557**(Pt A), 9-18.
180. Vina E.R., Kwok C.K. (2018) *Curr. Opin. Rheumatol.*, **30**(2), 160-167.
181. Weisman A., Fazli G.S., Johns A., Booth G.L. (2018) *Can. J. Cardiol.*, **34**(5), 552-564.
182. Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L., Marreiros S.S., Steultjens M. (2016) *BMC Musculoskelet. Disord.*, **17**(1), 425.
183. Meigs J.B. (2019) *Curr. Diab. Rep.*, **19**(8), 62.
184. Lysy Z., Booth G.L., Shah B.R., Austin P.C., Luo J., Lipscombe L.L. (2013) *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **99**(3), 372-379.
185. Lane N.E., Shidara K., Wise B.L. (2017) *Osteoarthritis Cartilage*, **25**(2), 209-215.
186. Tsilas C.S., de Souza R.J., Mejia S.B. (2017) *CMAJ*, **189**, E711-E720.
187. Jungmann P.M., Baum T., Nevitt M.C., Nardo L., Gersing A.S., Lane N.E., McCulloch C.E., Rummeny E.J., Link T.M. (2016) *PLoS One*, **11**(12), e0166865.
188. Allen K.D., Golightly Y.M. (2015) *Curr. Opin. Rheumatol.*, **27**(3), 276-283.
189. Gordon B.A., Benson A.C., Bird S.R., Fraser S.F. (2009) *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **83**, 157-175.
190. Cotsapas C., Voight B.F., Rossin E., Lage K., Neale B.M., Wallace C., Abecasis G.R., Barrett J.C., Behrens T., Cho J., De Jager P.L., Elder J.T., Graham R.R., Gregersen P., Klareskog L., Siminovitch K.A., van Heel D.A., Wijmenga C., Worthington J., Todd J.A., Hafler D.A., Rich S.S., Daly M.J.; FOCIS Network of Consortia. (2011) *PLoS Genet.*, **7**(8), e1002254.
191. Qu Q., Zeng F., Liu X., Wang Q.J., Deng F. (2016) *Cell Death Dis.*, **7**, e2226. DOI: 10.1038/cddis.2016.132.

Поступила в редакцию: 14. 02. 2019.
После доработки: 05. 08. 2019.
Принята к печати: 07. 08. 2019.

TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN OSTEOARTHRITIC PATIENTS: IS THERE ANY ASSOCIATION OF METABOLIC DISTURBANCES WITH JOINT DESTRUCTION AND PAIN?

E.V. Chetina, G.A. Markova, E.P. Sharapova*

Nasonova Research Institute of Rheumatology,
34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522 Russia; *e-mail: etchetina@mail.ru

Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus represent two the most common chronic diseases. They possess many shared epidemiologic traits, have common risk factors, and embody heterogeneous multifactorial pathologies, which develop due to interaction of genetic and environmental factors. In addition, these diseases are often occurring in the same patient. In spite of the differences in clinical manifestation both diseases have similar disturbances of cellular metabolism, primarily associated with ATP production and utilization. The review discusses molecular mechanisms determining pathophysiological processes associated with glucose and lipid metabolism as well as the means aiming to alleviate the disturbances of energy metabolism as a new therapeutic approach.

Key words: osteoarthritis; diabetes mellitus; glucose and lipid metabolism; joint destruction; pain

Funding. This study was partially supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 09-04-01158-a).

Received: 14.02.2019, revised: 05.08.2019, accepted: 07.08.2019.