

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БИОЛОГИИ ОСТЕОАРТРИТА

В статье представлены современные сведения о внутриклеточных молекулярно-генетических механизмах, участвующих в возникновении и развитии остеоартрита (ОА). Освещена роль эпигенетической регуляции генов, Wnt-сигнального пути, а также взаимосвязь процессов, происходящих в костной ткани, с остеоартритом. В статье суммированы открытия из этих областей и рассмотрено их возможное будущее применение в терапии.

**Ключевые слова:** остеоартрит, Wnt сигнальный путь, костная ткань, воспаление, синовиальная оболочка.

**Введение.**

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенной болезнью суставов, вызывающий сильную боль, скованность, затруднение движения, отек, крепитацию, и приводящий к инвалидности. ОА характеризуется прогрессирующим разрушением суставного хряща при совместном сужении межхрящевое пространство, вызывает формирование остеофитов, субхондральный склероз и синовит [1]. Коленный сустав является наиболее клинически значимым участком первичного очага ОА. Одним из современных методов оценки поражения сустава является рентгенологическая оценка, которая отражает тяжесть заболевания по степени дегенерации сустава. Существует так называемая оценочная шкала Келгрена-Лоуренса (англ. Kellgren-Lawrence grading scale) [2]. Этиология и патогенез ОА остаются неясными, но их обычно связывают с несколькими физиологическими факторами, такими, например, как ожирение и старение [3]. Тем не менее, на данный момент точно известно, что биохимические факторы играют важную роль в возникновении и развитии ОА [4].

Исследования в фундаментальной биологии остеоартрита (ОА) продолжают расти вместе с увеличением работ касательно выяснения механизмов, лежащих в основе разрушения хрящевой ткани. В данном обзоре мы попытались обобщить все основные молекулярно-генетические аспекты возникновения и развития остеоартрита.

**Роль эпигенетической регуляции генов.**

Эпигенетическая регуляция транскрипции генов позволяет клеткам изменять и настраивать экспрессию генов в ответ на внешние сигналы. В отличие от генетических модификаций, которые требуют очень длительного периода для возникновения, организмы могут использовать эпигенетические модификации для того, чтобы более быстро реагировать на изменения окружающей среды. Отдельные клетки и ткани также могут использовать эпигенетические модификации с целью изменения экспрессии генов для быстрого реагирования на изменения в их микросреде. Многие эпигенетические модификации могут сохраняться в культивируемых клетках. Было замечено, что в течение некоторого времени хондроциты, удаленные из сустава, пораженного остеоартритом, и помещенные в культуральную среду, будут поддерживать фенотип ОА. Поддержание фенотипа наблюдается в течение недели или более, происходит экспрессия генов, наблюдающаяся при ОА, несмотря на то, что клетки находятся уже не в присутствии измененной среды сустава, пораженного ОА. Это явление может быть объяснено эпигенетическими изменениями в клетке, в том числе метилированием ДНК, метилированием гистонов, ацетилизацией, микро (ми)РНК, которые регулируют экспрессию генов связанных с фенотипом ОА.

MMP-13 является критическим ферментом, который способствует разрушению хрящевого матрикса при ОА. Данный фермент находится под эпигенетической регуляцией. Увеличение экспрессии MMP-13 в хондроцитах человека при ОА связано с деметилированием CpG сайтов в промоторе гена, кодирующего MMP-13 [5]. Было установлено, что при деметилировании данного промотора в положении -104 б.п. появляется участок связывающий белок, ответственный за связывание цАМФ (CREB). В параллельных исследованиях промотора гена MMP-13 деметилирование в положениях -110 б.п. и -299 б.п. показало связь с повышенным уровнем экспрессии гена MMP-13 [6]. В подобном исследовании обнаружили аналогичные сайты в промоторе гена IL-1b. Интересно, что связывание белка Nf-2a (который принимает участие в развитии ОА у мышей) с промотором гена MMP-13, но не связывающегося непосредственно с промотором гена IL-1b, усиливалось при деметилировании обоих промоторов.

Другой ген, связанный с катаболической деятельностью в хряще это окись азота индуцируемая синтаза (iNOS). Был обнаружен участок в энхансере NF-κB, деметилирование которого ассоциировано с пониженной экспрессией гена данной синтазы в хондроцитах человека при ОА [7]. С анаболической стороны, метилирование промотора гена SOX-9 вызывало увеличение экспрессии синтазы в хондроцитах хряща человека при ОА по сравнению контролем [8]. Деметилирующий агент 5-азацитидин способен увеличить экспрессию гена SOX-9 демонстрируя, что метилирование является ингибирующим и это, как оказалось, опосредовано изменением связывания CCAAT-связывающий фактора / ядерного фактора-Υ и фактора CREB. Метилирование и ацетилизацию гистонов также может регулировать активность промотора гена SOX-9. Увеличение уровня триметилирования в гистоновых белках H3K9 и H3K27 и снижение ацетилизирования в H3K9, 15, 18, 23, и 27 показало взаимосвязь с регуляцией промотора гена SOX-9.

Модификации гистонов может также участвует в регулировании катаболических медиаторов в хряще. Человеческие хондроциты, в которых была индуцирована экспрессия генов Runx-2, MMP-3 и ADAMTS-5 посредством воздействия механического стресса, обрабатывали ингибиторами гистон деацетилазы (HDAC) MS-275 или А трихостатином (TSA) [9]. После данной обработки ингибиторами гистон деацетилазы наблюдалась пониженная экспрессия всех трех генов. Точно так же, IL-1-индуцированная экспрессия генов MMP-1, MMP-3, MMP-и 13 была уменьшена при обработке суставных хондроцитов человека ингибиторами TSA, MS-275 или вальпроевой кислотой [10]. В поддержку *in vivo* роли ацетилизирования гистонов в ОА, у модельных мышей с ОА, которых подвергали обработке ингибитором гистон ацетилазы TSA, наблюдалось сокращение тяжести повреждения хряща в дестабилизированном медиальном диске (DMM) [10]. Таким образом, на сегодняшний день все известные исследования указывают на сильную вовлеченность ряда катаболических и анаболических факторов в ОА хондроцитах, которые регулируется как посредством метилирования так и модификацией гистонов.

В дополнение к исследованиям в хряще, были исследованы различия в метилировании ДНК при ОА и метилировании в кости при остеопорозе, взятой из центральной части головки бедренной кости [11]. Из 241-го сайта в 228-ми генах, которые были дифференциально метилированы, для подавляющего большинства (217 сайтов) было установлено снижение метилирования данных сайтов в остеопоротичной кости. Когда функции этих генов были аннотированы, был установлен гомеобокс надсемейства транскрипционных факторов, который значительно отличается при ОА и при остеопорозе. Это является интересным наблюдением, учитывая важную роль этого семейства транскрипционных факторов в развитии костей и суставов.

Очень активной областью эпигенетических исследований являются исследования микро (ми)РНК, хотя какие именно (ми)РНК являются важными в биологии ОА до сих пор остается не вполне ясным. При микроРНК анализе микроРНК, присутствующих в культуре нормальных и ОА хондроцитов человека, были обнаружены семь микроРНК, которые показали дифференциальную экспрессию в здоровых и ОА хондроцитах [12]. Только у одной miR483-5p наблюдалась увеличенная экспрессия в ОА клетках, в то

время как у других (ми)РНК (miR-149, miR-582-3p, miR-1227, miR-634, miR576-5p и miR-641) наблюдался более высокий уровень в нормальных хондроцитах. На данный момент не проводилось никаких исследований функций данных (ми)РНК, поэтому остается неясным какую роль играют данные (ми)РНК в патогенезе ОА. В другом исследовании, проведенном на человеческом хряще, было отмечено возраст-связанное увеличение уровня miR-199a-3p и miR193b [13]. В противоположность этому, хондроциты человека, подвергшиеся обработке IL-1b, имели сниженный уровень miR-199a, и это, как было показано, было связано с увеличением экспрессии циклооксигеназы-2 и последующей продукции PGE-2 [14]. Обработка иммортализованной линии хондроцитов (C28/12) IL-1b привела к повышенной экспрессии miRNA-140, которая, как было показано, ингибирует экспрессию MMP-13 [15]. Предыдущее исследование показало, что удаление miRNA-140 у мышей приводит к преждевременному проявлению ОА фенотипа в сочетании с увеличенной экспрессией Adamts5 [16].

#### **Wnt сигнальный путь.**

Wnt сигнальный путь играет ключевую роль в развитии сустава и последние работы поддерживают роль данного пути в ОА. Так как Wnt сигнальный путь участвует в процессах формирования как хряща так и кости, которые включают роль данного пути в регуляции гипертрофии хондроцитов в хрящевой пластинке, нарушение регуляции Wnt сигнального пути в тканях взрослого организма может способствовать гипертрофии хондроцитов, наблюдаемой при патологических изменениях в хрящевой и костной тканях при ОА. Склеростин служит в качестве ингибитора Wnt сигнального пути в кости и мутации в гене склеростина, приводящие к потере функциональности последнего, либо ингибирование склеростина посредством использования нейтрализующих антител, приводит к увеличению массы костной ткани. В дополнение к этому замечено, что склеростинэкспрессируется также в хрящевой ткани, но на одинаковом уровне как в здоровой ткани так и в ОА хондроцитах [17]. Тем не менее, ни генетическое удаление склеростина у мышей, ни ингибирование антителами у крыс не повлияло на естественное развитие ОА у мышей или на хирургически индуцированный ОА у крыс. Интересно, что у склеростиннокаутированных мышей 12-ти и 16-ти месячного возраста не наблюдались более тяжелые поражения хряща по сравнению с подобранными по возрасту контрольными мышами, несмотря на то, что у первых наблюдалось значительное увеличение массы субхондральной кости. Эта находка выступает либо против прямого влияния повышенной массы субхондральной кости на хрящевую ткань, либо предполагает, что потеря склеростина в хряще может иметь противоположный эффект на повышение костной массы.

Белки Dkk 1-4 также являются антагонистами Wnt сигнального пути и, известно, что белки Dkk-1 и -2 присутствуют в суставном хряще, а Dkk-1 также обнаружен в синовиальной оболочке при ОА [18,19]. Замечено увеличение экспрессии Dkk-1 с одновременным уменьшением экспрессии Dkk-2 в ОА хрящевой ткани по сравнению с нормальной тканью [18]. В другом исследовании были установлены более высокие уровни экспрессии DKK-1 и двух других антагонистов Wnt сигнального пути, белков Gremlin 1 и Frizzled-связанного белка в суставном хряще по сравнению с хрящевой пластинкой [20]. Было замечено, что данные антагонисты ингибируют гипертрофию хондроцитов *in vitro*, что говорит в пользу того, что более высокие уровни данных белков в суставном хряще могут служить для ингибирования гипертрофии. Индукция гиперэкспрессии Dkk-1 посредством инъекции вектора на основе аденовируса в сустав мышей привела к снижению тяжести ОА в DMM модельных мышцах [18]. Тем не менее, был замечен противоположный эффект Dkk-1 на ОА у модельных крыс ACLT, где интраперитонеально производилась инъекция антисмысловых олигонуклеотидов к матричному РНК Dkk-1, достаточных для уменьшения количества DKK-1-положительных клеток в синовиальной оболочке, что, в свою очередь, привело к снижению степени тяжести ОА [19]. Было установлено, что Dkk-1 ингибирует экспрессию MMP-13 и ADAMTS-4 в хондроцитах в ответ на активатор Wnt сигнального пути Wnt-3a [18], что, в свою очередь, способствует производству про-ангиогенных факторов и протеиназ (ADAMTS-5 и MMP-3) синовиальными фибробластами [19]. Если эти данные о противоположных эффектах в хряще и синовиальной оболочке подтверждаются, то это будет говорить о том, что использование Dkk-1 как мишень для лечения ОА будет невозможно при поражении этих двух тканей.

Также усложняет понимание роли Wnt сигнального пути в развитии ОА, исследование, при котором была обнаружена повышенная экспрессия Wnt-1-индуцируемого сигнального белка 3/CCN6 в ОА хрящевой ткани по сравнению с нормальной хрящевой тканью, и в *in vitro* экспериментах было обнаружено, что данный сигнальный белок подавляет экспрессию ADAMTS-5 и, в то же время усиливает экспрессию MMP-10 [21]. Ингибирование активации Wnt /b-катенинового сигнального пути в первичных хондроцитах человека, происходящее посредством стимуляции IL-1b белков MMP-1, -3, -13, и, возможно, этот каскад происходит путем ингибирования транскрипционного фактора NFkB [22]. Тем не менее, другие *in vitro* исследования указывают, что белки семейства Hedgehog стимулируют накопление протеогликанулубрицина, в то же время, антагонисты Wnt / В-катенинового сигнального пути также стимулируют накопление лубрицина [23]. Эти исследования показывают нам, что для создания оптимальных и точных терапевтических мишеней, необходимо более полное и глубокое понимание регуляции Wnt сигнального пути в тканях сустава.

#### **Костная ткань.**

Роль кости в биологии ОА является активной областью исследований. Хотя изменения в суставном хряще при ОА у некоторых людей и в животных моделях (см. выше исследования на DMM модельных мышцах) можно заметить даже при отсутствии значительного синовита, вовлечение костной ткани вблизи пораженного сустава в развитие ОА возможно является универсальным по крайней мере на некоторых стадиях развития ОА. Тем не менее, различные исследования показывают как сильную корреляцию между изменениями, происходящими в человеческой хрящевой ткани при ОА и животными моделями, так и почти полное отсутствие последней между ними. В образцах человеческой остеохондральной ткани, взятых из большой берцовой кости рядом с поврежденным хрящем, при помощи микромографии (micro-CT) были обнаружены изменения в степени минерализации и объемах костной ткани, и последние параметры находились в жесткой корреляции со степенью поражения хрящевой ткани [24]. Этой же группой исследователей было опубликовано второе исследование роли вклада чрезмерной нагрузки и эндохондрального окостенения в субхондральные изменения в костной ткани при ОА, что привело их к выводу, что оба данных процесса ответственны за изменения в костно-хрящевой ткани [25].

В исследованиях, проведенных в различных мышиных ОА моделях, отмечены как сильная так и слабая корреляция между изменениями в хрящевой и костной тканях [26]. Гиперэкспрессия продукта гена EphB4 в костной ткани приводила к уменьшению уровня повреждения хряща в DMM модели, что коррелирует со снижением субхондрального склероза и объема кости, а также с количеством фосфатаза-положительных остеокластов [27]. Удивительно, что в отличие от этих исследований, сравнение с контрольной группой дикого типа мышей с Col6a1-/- мышами показало значительное уменьшение потерь хрящевой ткани коленного сустава в возрасте 15 месяцев, несмотря на большие остеоциты, которые появились в возрасте уже 2 месяцев [28]. У склеростин нокаутированных мышей не наблюдалось возрастного проявления ОА на 12 или 16 месяце, несмотря на значительное увеличение массы субхондральной кости [17].

Различия в формировании остеоцитов и в повреждении хрящевой ткани были также отмечены в исследованиях, изучающих влияние ингибирования катепсина К на развитие ОА. Катепсина К – протеаза, продуцируемая остеокластами и вовлеченная в разрушение костной ткани. Также было установлено, что катепсин К производится синовиальными фибробластами и хондроцитами. В недавних исследованиях было обнаружено, что катепсин К может способствовать расщеплению коллагена типа II, ассоциированного со старением и с ОА [29]. У модельных кроликов, подвергшихся обработке химическим ингибитором катепсина К (L-235), наблюдалось уменьшение повреждения хряща как и у катепсин К нокаутированных мышей по шкале Н. Mankin [30]. В обеих моделях ингибирование катепсина К способствовало защите субхондральной кости. Тем не менее, значительное снижение остеоцитов наблюдалось только в модельных кроликах, где химический ингибитор лишь частично

защищал от повреждения хряща, в то время как в катепсинК-/- мышцах не наблюдалось сокращения остеоцитов, наряду с очень значительным снижением повреждений по шкале Н. Mankin.

#### Заключение

Необходимо изучение различных тканей, вовлеченных в процесс возникновения и развития ОА, и являющихся поставщиками потенциальных медиаторов, которые вносят вклад в развитие ОА (рисунок 1). Конечной целью исследований биологии ОА является открытие новых терапевтических мишеней на основе более детального понимания механизмов болезни. Хотя эпигенетическая регуляция транскрипции генов и Wnt сигнальный путь вносят свой вклад в процесс ОА, вся сложность взаимодействующих систем приводит к трудностям в рассмотрении деятельности одного аспекта, которая может быть полезной при изучении ОА, не затрагивая другой аспект, который также влияет на течение ОА. Поэтому переплетение регулятивных путей, их взаимосвязь делает эти области трудными для подбора новых терапевтических решений. Но это не значит, что данные аспекты не являются важными для дальнейшего исследования, это лишь указывает нам на то, что применение вновь полученных знаний в данной области требует более точного понимания вопроса и, таким образом, разработка и внедрение новых точных терапевтических мишеней в клинику потребует более длительного периода по сравнению с другими областями.



Рисунок 1 - Взаимодействие между тканями и биологическими медиаторами, вносящими вклад в биологию ОА.

Знания о роли воспаления в ОА быстро расширяются и есть свидетельства о том, что про-воспалительные медиаторы продуцируются всеми суставными тканями, пораженными ОА. Ограничением в данной области исследований является то, что нет четко определенного отдельного целевого агента, который возможно было бы использовать в качестве мишени, в отличие, например, от ревматоидного артрита (РА), где таргетинг TNFα приводит к значительному облегчению симптомов заболевания у многих (но не у всех) пациентов. При ОА это может быть вполне возможно, как отмечено в работе по исследованию хемокинового рецептора CCR2, где показано, что провоспалительные медиаторы, ответственные за возникновение боли отличаются от медиаторов, ответственных за разрушение ткани сустава.

Наконец, в данном обзоре были рассмотрены также вопросы взаимосвязи костной ткани с остеоартритом. Тем не менее, существующие данные не указывают на последовательную связь между изменениями в костной ткани и разрушением соседствующей хрящевой ткани, в частности в отношении формирования остеофитов. Это говорит о том, что в данном случае мы можем наблюдать аналогичную ситуацию как при воспалении в ОА, то есть возможно существование таких вариантов возникновения ОА, где костная ткань является иницирующим фактором в процессе становления и развития болезни. И ясно, что в данном случае, остеофиты не являются лучшим маркером. Также важно упомянуть о важности исследований локальных процессов, происходящих при ремоделировании кости, которые стало возможным изучать с помощью методов визуализации, таких, например, как МРТ, и, которые могут быть важны при возникновении боли и/или развитии заболевания. Очевидно, что знания в понимании процессов, происходящих при остеоартрите, стремительно растут, но лучшее понимание биологии данного заболевания, которое поможет исследователям осуществить переход на принципиально новые виды терапии, требует разделения остеоартрита на различные типы, которые имеют, в свою очередь, различную этиологию.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ralston, SH (2002) Genetic control of susceptibility to osteoporosis. J ClinEndocrinolMetab 87: pp. 2460-2466.
- 2 Hill, TP, Später, D, Taketo, MM, Birchmeier, W, Hartmann, C (2005) Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. DevCell 8: pp. 727-738.
- 3 Baron, R, Rawadi, G (2007) Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. Endocrinology 148: pp. 2635-2643.
- 4 Glass, DA, Bialek, P, Ahn, JD, Starbuck, M, Patel, MS, Clevers, H, Taketo, MM, Long, F, McMahon, AP, Lang, RA, Karsenty, G (2005) Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. Dev Cell 8: pp. 751-764.
- 5 Bui C, Barter MJ, Scott JL, Xu Y, Galler M, Reynard LN, et al. cAMP response element-binding (CREB) recruitment following a specific CpG demethylation leads to the elevated expression of the matrix metalloproteinase 13 in human articular chondrocytes and osteoarthritis. FASEB J 2012;26:3000-11.

- 6 Hashimoto K, Otero M, Imagawa K, de Andres MC, Coico JM, Roach HI, et al. Regulated transcription of human matrix metalloproteinase 13 (MMP13) and interleukin-1beta (IL1B) genes in chondrocytes depends on methylation of specific proximal promoter CpG Sites. *J BiolChem* 2013;288:1006-72.
- 7 Andres MC, Imagawa K, Hashimoto K, Gonzalez A, Roach HI, Goldring MB, et al. Loss of methylation in CpG sites in the NF kappaB enhancer elements of inducible nitric oxide synthase is responsible for gene induction in human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2013;65:732-42.
- 8 Kim KI, Park YS, Im GI. Changes in the epigenetic status of the SOX-9 promoter in human osteoarthritic cartilage. *J Bone Miner Res* 2013;28:1050-60.
- 9 Saito T, Nishida K, Furumatsu T, Yoshida A, Ozawa M, Ozaki T. Histone deacetylase inhibitors suppress mechanical stress-induced expression of RUNX-2 and ADAMTS-5 through the inhibition of the MAPK signaling pathway in cultured human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:165-74.
- 10 Culley KL, Hui W, Barter MJ, Davidson RK, Swingler TE, Destrumont AP, et al. Class I HDAC inhibition modulates metalloproteinase expression and blocks cytokine-induced cartilage degradation. *Arthritis Rheum* 2013.
- 11 Delgado-Calle J, Fernandez AF, Sainz J, Zarrabeitia MT, Sanudo C, Garcia-Renedo R, et al. Genome-wide profiling of bone reveals differentially methylated regions in osteoporosis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:197-205.
- 12 Diaz-Prado S, Cicione C, Muinos-Lopez E, Hermida-Gomez T, Oreiro N, Fernandez-Lopez C, et al. Characterization of micro-RNA expression profiles in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *BMC MusculoskeletDisord* 2012;13:144.
- 13 Ukai T, Sato M, Akutsu H, Umezawa A, Mochida J. MicroRNA-199a-3p, microRNA-193b, and microRNA-320c are correlated to aging and regulate human cartilage metabolism. *J OrthopRes* 2012;30:1915-22.
- 14 Akhtar N, Haqqi TM. MicroRNA-199a\* regulates the expression of cyclooxygenase-2 in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1073-80.
- 15 Liang ZJ, Zhuang H, Wang GX, Li Z, Zhang HT, Yu TQ, et al. MiRNA-140 is a negative feedback regulator of MMP-13 in IL-1beta-stimulated human articular chondrocyte C28/I2 cells. *Inflamm Res* 2012;61:503-9.
- 16 Miyaki S, Sato T, Inoue A, Otsuki S, Ito Y, Yokoyama S, et al. MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis. *Genes Dev* 2010;24:1173-85.
- 17 Roudier M, Li X, Niu QT, Pacheco E, Pretorius J, Graham K, et al. Sclerostin is expressed in articular cartilage but loss or inhibition does not affect cartilage remodeling during aging or following mechanical injury. *Arthritis Rheum* 2012; 65:721-31.
- 18 Oh H, Chun CH, Chun JS. Dkk-1 expression in chondrocytes inhibits experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. *Arthritis Rheum* 2012;64:2568-78.
- 19 Weng LH, Ko JY, Wang CJ, Sun YC, Wang FS. Dkk-1 promotes angiogenic responses and cartilage matrix proteinase secretion in synovial fibroblasts from osteoarthritic joints. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3267-77.
- 20 Leijten JC, Emons J, Sticht C, van Gool S, Decker E, Uitterlinden A, et al. Gremlin 1, frizzled-related protein, and Dkk-1 are key regulators of human articular cartilage homeostasis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3302-12.
- 21 Baker N, Sharpe P, Culley K, Otero M, Bevan D, Newham P, et al. Dual regulation of metalloproteinase expression in chondrocytes by Wnt-1-inducible signaling pathway protein 3/CCN6. *Arthritis Rheum* 2012;64:2289-99.
- 22 Ma B, van Blitterswijk CA, Karperien M. A Wnt/beta-catenin negative feedback loop inhibits interleukin-1-induced matrix metalloproteinase expression in human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2012;64:2589-600.
- 23 Wei F, Zhou J, Wei X, Zhang J, Fleming BC, Terek R, et al. Activation of Indian hedgehog promotes chondrocyte hypertrophy and upregulation of MMP-13 in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:755-63.
- 24 Cox LG, van Donkelaar CC, van Rietbergen B, Emans PJ, Ito K. Decreased bone tissue mineralization can partly explain subchondral sclerosis observed in osteoarthritis. *Bone* 2012; 50:1152-61.
- 25 Cox LG, van Donkelaar CC, van Rietbergen B, Emans PJ, Ito K. Alterations to the subchondral bone architecture during osteoarthritis: bone adaptation vs endochondral bone formation. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:331-8.
- 26 Hashimoto S, Rai MF, Janiszak KL, Cheverud JM, Sandell LJ. Cartilage and bone changes during development of posttraumatic osteoarthritis in selected LGXSM recombinant inbred mice. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:562-71.
- 27 Valverde-Franco G, Pelletier JP, Fahmi H, Hum D, Matsuo K, Lussier B, et al. In vivo bone-specific EphB4 overexpression in mice protects both subchondral bone and cartilage during osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3614-25.
- 28 Christensen SE, Coles JM, Zelenski NA, Furman BD, Leddy HA, Zauscher S, et al. Altered trabecular bone structure and delayed cartilage degeneration in the knees of collagen VI null mice. *PLoS One* 2012; 7:e33397.
- 29 Dejica VM, Mort JS, Laverty S, Antoniou J, Zukor DJ, Tanzer M, et al. Increased type II collagen cleavage by cathepsin K and collagenase activities with aging and osteoarthritis in human articular cartilage. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R113.
- 30 Hayami T, Zhuo Y, Wesolowski GA, Pickarski M, Duong le T. Inhibition of cathepsin K reduces cartilage degeneration in the anterior cruciate ligament transection rabbit and murine models of osteoarthritis. *Bone* 2012;50:1250-9.

### З.С. КАЧИЕВА, Г.Х. ГАБДУЛИНА

#### БИОЛОГИЯДАҒЫ ОСТЕОАРТИТ ТІҢМОЛЕКУЛЯРЛЫ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ

**Түйін:** Мақалада артроздың (ОА.) пайда болу және дамуына қатысатын жасуша ішілік молекулалық - генетикалық механизмдері туралы ағымдағы ақпаратты ұсынады. Ол эпигенетикалық гендердіреттеу, Wnt сигнал беру жолдарымен сүйек тінінде жатқан процестерді, остеоартроз рөлі ерекше. Мақалада зерттелген аудандардың және терапияда олардың мүмкіндіктерін келешекте пайдалануды ашумен қорытындылайды.

**Түйінді сөздер:** остеоартрит, Wnt сигнал беру жолдары, сүйек тіні, қабынуы, синовиум.

### Z.S. KACHIEVA, G.H. GABDULINA

#### MOLECULAR GENETIC IN BIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS

**Resume:** The article presents current information on the intracellular molecular genetic mechanisms in osteoarthritis. From review of the published literature, common themes emerged as active areas of research over the past year including studies in the areas of epigenetics, Wnt signaling, the role of inflammatory pathways in OA and studies on OA biology in bone. Key findings in these areas were summarized and implications for future therapies were discussed.

**Keywords:** osteoarthritis, Wnt signaling pathway, bone, inflammation, synovium.