



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-325-334

УДК: 616.34-008.87-06:616.72-002

EDN: AMTBWZ



Г.В. Порядин¹, А.Н. Захватов^{*2}, И.А. Захаркин²,
А.Ю. Паршина², А.А. Шаев²

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, Саранск, Россия

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ОСТЕОАРТРИТА И ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

G.V. Poryadin¹, A.N. Zakhvatov^{*2}, I.A. Zakharkin²,
A.Yu. Parshina², A.A. Shaev²

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² — National Research Ogarev Mordovia State University, Medical institute, Saransk, Russia

Pathogenetic Mechanisms of the Relationship Between Osteoarthritis and Intestinal Dysbiosis

Резюме

Потенциальная взаимосвязь между дисбиозом кишечной микробиоты и остеоартритом подтверждается всё большим количеством исследований. Учитывая высокую социальную значимость и распространённость остеоартрита, а также доказательства того, что количественные и качественные изменения кишечной микробиоты оказывают влияние на его прогрессирование, представляется важным прояснить механизмы, лежащие в основе данной ассоциации.

Остеоартрит является многофакторным заболеванием суставов, в основе которого лежит, в первую очередь, прогрессирующее разрушение суставного хряща. Нарушенная метаболическая активность хондроцитов, проявляющаяся дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса, способствует персистирующему высвобождению молекулярных паттернов, связанных с повреждением. Это приводит к активации широкого спектра рецепторов врожденных иммунных клеток и является основой развития воспалительной реакции в суставе. Привлечение макрофагов в синовиальную оболочку и их активация, приводит к выработке провоспалительных цитокинов, приводя к развитию воспалительного состояния низкой степени активности в суставе, поддерживая синтез катаболических ферментов хондроцитам и усугубляя дегенерацию хряща.

Микробный дисбиоз, определяемый как неблагоприятное изменение разнообразия, структуры или метаболической активности кишечной микробиоты, является скрытым фактором риска, сопровождающимся метаболической эндотоксемией и, как следствие, повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, поддерживающих системное воспалительное состояние низкой степени активности и патофизиологические механизмы остеоартрита. Показано, что дисбиоз кишечника принимает участие в формировании других факторов риска остеоартрита, например, ожирения и метаболических нарушений.

Определение важных взаимосвязанных патофизиологических механизмов данных патологий будет способствовать разработке новых способов лечения патогенетической направленности с последующим их активным внедрением в клиническую практику.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, остеоартрит, метаболическая эндотоксемия, цитокины, воспаление

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Алексей Николаевич Захватов, e-mail: zachvatan78@mail.ru

*Contacts: Eugenia S. Mykhailichenko, e-mail: zachvatan78@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 31.05.2023 г.

Принята к публикации 07.08.2023 г.

Для цитирования: Порядин Г.В., Захватов А.Н., Захаркин И.А. и др. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ОСТЕОАРТРИТА И ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА. Архив внутренней медицины. 2023; 13(5): 325-334. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-325-334. EDN: AMTBWZ

Abstract

The potential association between dysbiosis of the gut microbiota and osteoarthritis is confirmed by a growing number of studies. Given the social significance, the high prevalence of osteoarthritis, and evidences that quantitative and qualitative modification of the gut microbiota affects its progression, it seems important to clarify the underlying mechanisms of this association.

Osteoarthritis is a multifactorial joint disease, which is based primarily on the progressive degeneration of articular cartilage. Impaired metabolic activity of chondrocytes, consisting in an imbalance in the extracellular matrix synthesis and degradation processes, causes the persistent release of molecular patterns associated with damage. This leads to the activation of a wide range of innate immune cells receptors and is the basis for the development of an inflammatory reaction in the joint. The involvement of macrophages in the synovial membrane and their activation leads to the production of pro-inflammatory cytokines, leading to the development of chronic low-grade inflammation in the joint, supporting the synthesis of catabolic enzymes by chondrocytes and escalating the cartilage degeneration.

Microbial dysbiosis, defined as an adverse modification in the diversity, structure, or metabolic activity of the gut microbiota, is a hidden risk factor, accompanied by metabolic endotoxemia and, consequently, by increased production of pro-inflammatory cytokines, that support the systematic low-grade inflammation and pathophysiological mechanisms of osteoarthritis. It has been shown that dysbiosis of the gut microbiota intestinal takes part in the formation of other osteoarthritis risk factors for, for example, obesity and metabolic disorders.

The identification of important interrelated pathophysiological mechanisms of these pathologies will contribute to the development of new pathogenetic treatment methods with their subsequent active introduction into clinical practice.

Key words: *gut microbiota, dysbiosis, osteoarthritis, metabolic endotoxemia, cytokines, inflammation*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 31.05.2023

Accepted for publication on 07.08.2023

For citation: Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Zakharkin I.A. et al. Pathogenetic Mechanisms of the Relationship Between Osteoarthritis and Intestinal Dysbiosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(5): 325-334. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-5-325-334. EDN: AMTBWZ

IL-1 β — interleukin-1 β — интерлейкин-1 β , DAMPs — damage-associated molecular patterns — молекулярные паттерны, связанные с повреждением, MMP — matrix metalloproteinase — матриксные металлопротеиназы, TNF — tumor necrosis factor — фактор некроза опухоли, ОА — остеоартрит

Введение

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространённых заболеваний опорно-двигательного аппарата, характеризующийся дегенерацией суставного хряща, ремоделированием субхондральной кости, воспалением синовиальной оболочки, и приводящий к ограничению движений в суставах, что является одной из ведущих причин инвалидности, и снижения качества жизни населения [1]. ОА страдают около 303 млн человек в мире, при этом в связи со старением населения и увеличением распространённости ожирения наблюдается тенденция роста заболеваемости. Так, распространённость данной патологии увеличилась на 8-10 % по сравнению с аналогичными данными 1990 года [2].

Факторы риска ОА включают старение, пол, травматическое повреждение суставов, ожирение, генетическую предрасположенность [3]. В настоящее время пусковой фактор ОА остается неопределённым. Недавние исследования, подтверждающие связь между сахарным диабетом 2 типа, ожирением и ОА, сосредоточили внимание на роли метаболического синдрома в индуцировании или усугублении повреждения суставов.

Связующим звеном между метаболическими нарушениями и началом ОА вероятно является хроническое системное воспаление низкой степени активности. Имеющиеся данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в возникновении данного воспалительного состояния важное место занимают процессы транслокации микробиоты желудочно-кишечного тракта [4]. Показано, что уровни липополисахарида сыворотки крови и синовиальной жидкости (LPS) представителей микробиоты кишечника имели тесную взаимосвязь со степенью тяжести и активностью воспалительного процесса в коленном суставе. Кроме того, представленные данные Zhao, et al. (2018) подтверждают наличие бактериальных нуклеиновых кислот в синовиальной жидкости у пациентов с ОА [5]. Исследованиями Dunn, et al. (2020) выявлено наличие нуклеиновых кислот грамотрицательных бактерий в хряще пациентов, восприимчивых к развитию ОА по сравнению с пациентами контрольной группы, имеющих определённую устойчивость к развитию дегенеративных повреждений суставных тканей [6].

Таким образом, данные результаты указывают о высокой значимости транслокации бактерий из микро-

биоты кишечника, посредством существующего нарушения барьерной функции кишечного эпителия в развитии воспалительно-дегенеративных процессов суставов. Систематизированный анализ проведённых исследований даёт основание для предположения существования причинно-следственных взаимосвязей между количественным и качественным составом кишечной микробиоты и вероятностью развития остеоартрита, позволяет оценить патогенетическую роль в активации системного и местного воспаления суставов, проникающих бактериально-ассоциированных молекулярных паттернов, и их прямое и косвенное влияние на синовиальную среду сустава [7-9].

В данном обзоре приведены результаты анализа литературных данных за период 2010 — 2023 гг. баз данных РИНЦ, PubMed, Scopus. В анализ включены данные авторов, проводивших клинические и экспериментальные исследования, обосновывающие потенциальные механизмы влияния дисбиоза кишечника на возникновение и прогрессирование остеоартрита различных локализаций.

Патогенетические аспекты формирования остеоартрита

Остеоартрит (ОА) — гетерогенное дегенеративное заболевание суставов различной этиологии, связанное с разрушением суставного хряща и объединённое сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом [10]. На течение ОА оказывают влияние метаболические, эпигенетические, генетические и клеточные нарушения. К факторам, повышающим риск развития и прогрессирования ОА относятся пожилой возраст, травмы, пол, ожирение, факторы питания, малоподвижный образ жизни [11-14].

Основными компонентами здорового сустава являются хрящ, синовиальная оболочка, синовиальная жидкость, а также субхондральная кость, связки, капсула и периапартулярные мышцы. В основе ОА лежит поражение всех компонентов сустава: утолщение субхондральной кости, образование остеофитов, воспаление синовиальной оболочки (синовит), дегенерация связок, менисков, гипертрофия суставной капсулы, но в первую очередь — прогрессирующее разрушение суставного хряща. Хондроциты составляют клеточный компонент хряща и играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, действуя как датчики механических, ионных и осмотических сигналов в микроокружении хряща. В физиологических условиях хондроциты продуцируют компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ), включая коллаген II типа, гликопротеины, протеогликаны и гиалуроновую кислоту, необходимые для поддержания структуры и функции хряща [15].

Такие факторы как чрезмерная нагрузка, гиперактивность, нарушение конгруэнтности, приводят к избыточному механическому напряжению и хроническому повреждению хряща. Патология хряща на

клеточном и тканевом уровне характеризуется дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса, обусловленным изменениями метаболической активности хондроцитов. Хондроциты снижают выработку компонентов ВКМ и увеличивают секрецию ферментов, разрушающих его, включая коллагеназы и агреканазу. Коллагеназы, а именно матриксные металлопротеиназы (MMPs) 1 и 13, являются основными факторами, приводящими к общей деградации коллагенового каркаса, в то время как агреканазы, а именно дезинтегриноподобные металлопротеиназы с мотивами тромбоспондина (ADAMTS 4 и 5), являются протеолитическими ферментами, которые разрушают протеогликаны [16]. Повреждение хряща нарушает нормальную функцию сустава, приводя к нарушению конгруэнтности и снижению поглощения механических нагрузок.

Макрофаги являются основным источником медиаторов воспаления в суставе при ОА. Выработка активированными макрофагами провоспалительных цитокинов, IL-1 β (интерлейкин-1 β), IL-6 (интерлейкин-6), IL-8 (интерлейкин-8), TNF (фактор некроза опухоли), считается основным фактором продолжающегося разрушения сустава. Устойчивое разрушение хряща и окружающих тканей обеспечивает непрерывное поступление эндогенных стимулов, которые поддерживают локальное хроническое воспаление низкой степени активности [17]. Внеклеточные и внутриклеточные молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMPs), высвобождающиеся в синовиальную жидкость после повреждения ткани или клеточного стресса, инициируют воспалительную реакцию. DAMPs активируют паттерн-распознающие рецепторы (PRR), включая Toll-подобные рецепторы (TLR), нуклеотидсвязывающие доменоподобные рецепторы олигомеризации или NOD-подобные рецепторы (NLR) и рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGEs), которые экспрессируются на поверхности макрофагов, присутствующих в суставе, синовиоцитов и хондроцитов, и инициируют сигнальные каскады, приводящие к активации факторов транскрипции, которые участвуют в выработке медиаторов воспаления и ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс. Активация PRR хондроцитов связана с выработкой катаболических факторов [18]. Стимуляция рецепторов TLR2/TLR4 приводит к рекрутированию адаптерных белков, таких как MyD88 (белок первичного ответа миелоидной дифференцировки 88), TICAM-1 (TIR-содержащая адаптерная молекула 1), TICAM-2 (TIR-содержащая адаптерная молекула 2), в свою очередь активирующих сигнальные пути NF- κ B (ядерный фактор каппа-B), MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, NO (оксид азота), синтезу PGE2 (простагландин E2) и MMPs. NLRs опосредуют активацию инфламмасом, которые вызывают образование пор в клеточной мембране, связанных с высвобождением IL-1 α , β (интерлейкин-1 α , β) и IL-18 (интерлейкин-18) [19]. Система комплемента

также способствует развитию воспаления в суставе, поскольку DAMPs могут связывать и активировать каскад молекул комплемента, приводя к формированию мембраноатакующего комплекса, вызывающего в результате лизис клеток.

Внеклеточные DAMP происходят из внеклеточного матрикса и высвобождаются в результате механического или протеолитического повреждения хряща: фибронектин, гиалуронан, бигликан, тенасцин-С, синдекан-4, фрагменты коллагена II типа и агреканы, концентрация которых в синовиальной жидкости при ОА значительно нарастает, формируя порочный круг хрящевой деструкции. Например, фибронектин способствует воспалительной реакции макрофагов посредством активации TLR и JNK2 (янус-киназа 2), а также сигнального пути p38 MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы p38), приводящего к продукции TNF, IL-1 β и IL-8 [20]. Фибронектины также запускают катаболические процессы в хряще, активируя хондроциты для выработки провоспалительных цитокинов и MMP-1 и 3. Кристаллы дигидрата пирофосфата кальция (CPPD) и основного фосфата кальция (BCP), могут взаимодействовать как с TLR, так и с NLR макрофагов, что приводит к активации инфламмасом и последующему высвобождению провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, а также могут индуцировать выработку NO и MMPs хондроцитами посредством активации сигнального пути TLR2-NF- κ B [21].

Внутриклеточные DAMPs представляют собой эндогенные молекулы, которые действуют как молекулы сигнала опасности и участвуют в различных воспалительных заболеваниях: HMGB1 (протеин B1 группы белков с высокой подвижностью), белки s100, белки теплового шока, IL-1 α , IL-33 (интерлейкин-33) и ряд других [22]. Пассивное высвобождение этих молекул может быть результатом некроза и гибели клеток, в то время как активное высвобождение опосредуется через секретируемые внеклеточные пузырьки [23]. Сосудистая экссудация является еще одним источником DAMPs. Уровни фибриногена, Gc-глобулина, α 1-микроглобулина и α 2-макроглобулина повышаются в синовиальной жидкости при ОА и коррелируют с тяжестью заболевания. Перечисленные молекулы активируют макрофаги и другие врожденные клетки TLR4-зависимым образом, что приводит к выработке IL-1 β , IL-6 и TNF.

Старение является основным фактором, способствующим развитию ОА. Развивается секреторный фенотип стареющих клеток (SASP), характеризующийся повышенной выработкой провоспалительных агентов, катаболических медиаторов и DAMP в тканевом микроокружении. Длительное высвобождение этих предикторов приводит к развитию низкоактивного системного провоспалительного состояния («inflammaging»), которое усиливает дегенеративные процессы тканей. Хондроциты подвергаются клеточному старению из-за митохондриальной дисфункции, окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикулула, накопления поврежденных клеточных

белков и повреждения клеточной ДНК. Накопление стареющих хондроцитов ставит под угрозу способность хондроцитов поддерживать гомеостаз хряща и способствует выработке воспалительных цитокинов, DAMPs и ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс [24].

Взаимосвязь между дисбактериозом и остеоартритом

Общность патогенетических механизмов развития ОА и дисбиоза кишечника проявляется в наличии схожих факторов риска: возраст, пол, гиподинамия, характер питания с употреблением избыточного количества жиров и углеводов, ожирение, индуцирующих ОА, которые участвуют в его развитии либо напрямую, либо косвенно посредством модуляции кишечной микрофлоры. Микробный дисбиоз может рассматриваться как один из пусковых факторов, играющий ключевую роль в возникновении ОА, при этом микробные паттерны способны стимулировать имеющиеся механизмы развития ОА [25].

Наиболее признанным связующим звеном между дисбиозом и формированием ОА является хроническое воспаление низкой степени активности. Дисбиоз влияет на патогенез ОА как на системном, так и на местном уровнях через механизмы активации врожденного иммунитета [26]. Имеющийся дисбаланс кишечной микрофлоры посредством активации врожденных иммунных рецепторов и стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов ведет к нарушению регуляции образования трансмембранных (окклюдины, клаудины) и внутриклеточных (ZO-1, ZO-2, ZO-3) замыкающих белков, являющихся основными компонентами плотных контактов апикальной части энтероцитов. В частности, γ -IFN (γ -интерферон) снижает экспрессию как ZO-1, так и окклюдина. Кроме того, нарушение регуляции сборки плотных контактов может быть связано с увеличением активности зонилина, физиологического регулятора проницаемости кишечника, который патологически стимулируется провоспалительными цитокинами, а также бактериальными патогенами в контексте дисбиотического микробиома [27]. Нарушение целостности плотных соединений энтероцитов приводит к усилению проницаемости кишечного барьера, что создает условия для избыточного проникновения бактериально-ассоциированных молекулярных паттернов (липополисахарид, пептидогликан, флагеллин, бактериальная ДНК) в кровотоки. Возникающая при этом эндотоксемия приводит к провоспалительной реакции резидентных иммунных клеток, в том числе в хрящах и синовиальной оболочке [28].

Макрофаги являются важным компонентом врожденной иммунной системы и играют важную роль в возникновении и прогрессировании ОА. Воспаление, связанное с макрофагами, является движущим фактором структурного повреждения и прогрессирования ОА. Например, вырабатываемые представителями

Streptococcus spp. метаболиты, пройдя через кишечный барьер, либо активируют макрофаги в синовиальной оболочке, что приводит к воспалению и повреждению суставов, либо попадают в кровоток, активируя макрофаги до провоспалительных макрофагов, вызывая, таким образом, системное воспаление, которое вызывает или усугубляет повреждение суставов [29]. Соотношение макрофагов M1/M2 определяет тяжесть заболевания. Первый тип индуцирует апоптоз хондроцитов и снижает синтез компонентов внеклеточного матрикса, в то время как последний, через экспрессию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) стимулирует хондрогенез и образование коллагена II и протеогликана [30].

Макрофаги ткани сустава активируются при стимуляции паттерн-распознающих рецепторов молекулярными паттернами, связанными с повреждением, не только в результате структурного повреждения суставов, но и вследствие эндотоксемии при дисбиозе. Так, липополисахарид активирует врожденный иммунный ответ через связывание комплекса CD14-LPS-LBP (CD14-липополисахарид-липополисахарид-связывающий белок) и TLR4, а также корецепторного миелоидного дифференцировочного белка-2 (MD-2), экспрессируемых на клеточной поверхности различных типов клеток, особенно макрофагов [31]. Это приводит к повышению уровня транскрипционного фактора NF- κ B, продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как TNF, IL-1 β , IL-6, активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа- β (RANKL) и IL-8, которые, в свою очередь, повышают продукцию MMPs, снижают синтез коллагена и протеогликана, и еще больше усиливают активацию транскрипционного фактора NF- κ B, что приводит к вторичному воспалению суставных тканей.

Кроме того, липополисахарид клеточной стенки бактерий (ЛПС) активирует хондроциты, индуцируя выработку подкомпонента комплемента C1r, фактора комплемента B, комплемента C3, мимекана и белка, связанного с пентраксином 3 (PTX3). Это приводит к активации каскада комплемента и выработке активных белков комплемента, которые могут связываться с рецепторами или откладываться на синовиальных клетках, что приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов [32]. Таким образом, ЛПС не только индуцирует врожденный иммунный ответ посредством активации TLR4, но также усугубляет существующее хроническое воспаление низкой степени тяжести, переводя ОА в состояние хронического заболевания.

Бактериальный пептидогликан стимулирует внутрисуставные синовиальные фибробласты и индуцирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMPs), провоспалительных цитокинов путем активации рецептора TLR2. Пептидогликан также инициирует системный врожденный иммунитет посредством распознавания NLRs, что приводит к активации инфламмасом и увеличению выработки провоспалительных цитокинов [33].

Кишечная микробиота участвует в развитии ОА, влияя и на адаптивный иммунитет. Т-клетки играют биологическую роль в контроле воспаления и репарации. Они продуцируют кatabолические цитокины, которые стимулируют протеазы к разрушению хрящевого матрикса, модулируют секрецию противовоспалительных цитокинов и экспрессию рецепторов к цитокинам, то есть обладают потенциалом влиять на прогрессирование ОА. ЛПС, активируя TLR4, вызывает воспалительный каскад, при котором высвобождаются интерфероны и воспалительные цитокины, которые действуют как факторы транскрипции, индуцируя созревание наивных иммунных клеток [34]. Дисбиоз может определять преимущественное направление дифференцировки примитивных CD4+ Т-клеток в эффекторные Т-клетки. Баланс между Treg-клетками и эффекторными Т-клетками подмножеств Th1, Th2 и Th17 имеет решающее значение для иммунного гомеостаза, дисбаланс которого может привести к хроническому воспалению, в том числе в суставах. Биологически активные вещества, биосинтез которых зависит от микробиоты, влияют на биологию Т-клеток. Например, бутират, вырабатываемый кишечной микробиотой, способствует поддержанию иммунного гомеостаза кишечника, индуцируя дифференцировку Treg-клеток. Кроме того, бутират ингибирует коллаген-индуцированный артрит через ось Treg-клетки / IL-10 / Th17-клетки [35].

Другим хорошо известным фактором риска развития ОА является ожирение, которое зачастую связано с формированием дисбиоза кишечника. С механической точки зрения связь между ожирением и ОА обусловлена чрезмерной нагрузкой на суставы в результате увеличения массы тела. Изменения кишечной микробиоты тесно связаны с развитием ожирения и резистентности к инсулину. Эндотоксемия при дисбиозе способствует преобразованию макрофагов жировой ткани фенотипа M2 в фенотип M1 и их активации, ведущей к повышенной секреции провоспалительных цитокинов и адипокинов, что усугубляет системное воспаление низкой степени тяжести, способствуя воспалению в суставе [36]. Гипергликемия способствует усилению воспалительной реакции и окислительному стрессу в суставной ткани, тем самым усугубляя ОА. Кроме того, провоспалительной гиперпродукции и возникающей эндотоксемии может способствовать избыточное количество жировой ткани, сопровождающееся гиперпродукцией адипокинов, таких как лептин, резистин, висфатин и адипонектин [37]. Лептин, секретирующийся как жировой тканью, так и посредством дополнительной стимуляции его секреции за счет транслокации эндотоксинов в системный кровоток, путем связывания с рецептором лептина (Ob-Rb), способствует экспрессии IL-6 через сигнальные пути янус-киназы 2/сигнального белка и активатора транскрипции 3 (JAK2/STAT3), митоген-активированных протеинкиназ p38 (p38 MAPK) [38]. Кроме того, лептин может усиливать экспрессию других факторов, таких как IL-1, матриксных металлопротеиназ-9 и 13 (MMP-9, MMP-13).

Дисбиоз ассоциирован со значительно повышенной экспрессией генов, связанных с синтезом свободных жирных кислот (FFAs) и транспортом FFAs в печени. Уровень метаболитов FFAs в синовиальной жидкости, таких как миристиновая кислота, олеиновая кислота и ланостерол, положительно коррелируют с прогрессированием ОА [39]. Липотоксические эффекты усугубляют синовит у пациентов с ОА. Гиперхолестеринемия способствует системному воспалительному ответу, а накопление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в синовиальной жидкости и хондроцитах, что наблюдается у пациентов с ОА, способствует развитию местных воспалительных реакций и дегенерации хряща [40].

Структура и функции микробного сообщества кишечника тесно связаны с питанием. В патофизиологию ОА также вовлечены различные диетические факторы, такие как насыщенные жирные кислоты, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), антиоксиданты и аминокислоты. Некоторые микробные метаболиты взаимодействуют с воспалительными сигнальными путями и, таким образом, влияют на иммунитет хозяина, что может ускорить развитие ОА. Например, холин и карнитин могут метаболизироваться кишечной микробиотой в триметиламин-N-оксид (ТМАО) [41]. ТМАО, повышает уровни TNF- α и IL-1 β , снижает уровни противовоспалительного фактора IL-10 и способен вызывать окислительный стресс, который играет ключевую роль в патогенезе ОА [42].

Кишечная микробиота оказывает прямое и косвенное влияние на метаболизм костной ткани, влияя на усвоение витаминов, кальция, уровень половых гормонов. Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs) повышают уровни фактора роста инсулина-1 (IGF-1) в сыворотке и костном мозге, таким образом кишечная микробиота оказывает анаболическое действие на костную ткань [43]. Кишечная микробиота оказывает значительное влияние на костную массу через сигнальные пути NOD1 и NOD2. MAMPs (микроб-ассоциированные молекулярные паттерны), распределяемые в костных органах, оказывают прямое влияние на ремоделирование кости посредством стимуляции врожденных иммунных рецепторов костных клеток [44].

Двунаправленная связь между мозгом и кишечником в значительной степени зависит от кишечной микробиоты [45]. Микробиота кишечника влияет на функцию ЦНС, стимулируя энтероэндокринные клетки, которые вырабатывают нейропептиды, а также бактериальные нейротрансмиттеры, особенно метаболиты серотонина (5-НТ) и триптофана. Дисбаланс между ЦНС и кишечной нервной системой организма участвует в развитии описанных выше метаболических механизмов и, как следствие, способствует прогрессированию ОА. Гиперактивность микроглии в спинном роге лежит в основе механизмов болевой сенсibilизации на центральном уровне при ОА [46]. SCFAs, стимулируя созревание микроглии и регулируя гомеостатическое метаболическое состояние возможно участвуют в регуляции боли, связанной с ОА [47].

Подтверждают вовлеченность дисбиоза кишечника в патогенез остеоартрита данные исследования микробного профиля суставных тканей больных ОА. В исследовании Dunn et al. (2020) методом секвенирования гена 16s рРНК идентифицированы микробные нуклеиновые кислоты на поврежденных и интактных образцах суставного хряща пациентов с ОА коленного, тазобедренного суставов, а также пациентов контрольной группы. Установлены достоверные различия в микробном профиле коленного и тазобедренного суставов. Образцы суставного хряща пациентов с ОА коленного сустава характеризовались множеством представителей типа Firmicutes, тогда как образцам суставного хряща пациентов с ОА тазобедренного сустава более свойственны представители типа Proteobacteria, в частности Beta- и Gammaproteobacteria. Результаты сравнивали с аналогичным исследованием образцов суставного хряща чувствительных к ОА мышей линии C57BL6 и резистентных к ОА мышей линии MRL. В результате, мыши линии MRL, защищенные от ОА, имели микробный профиль, сходный с результатами исследования образцов хряща пациентов контрольной группы, тогда как чувствительные к ОА мыши линии B6 имели микробные сигнатуры, сходные с таковыми образцов суставного хряща пациентов с ОА [46]. Это даёт основание предположить, что ряд бактериальных видов, ассоциированных с ОА, способны индуцировать и поддерживать его развитие.

Вопросом остаётся путь контаминации суставного хряща. В этой связи представляется интересным обнаружить, что эти результаты секвенирования различаются в пределах одного и того же сустава. Возможно, это связано с тем, что эрозированные участки хряща подвержены воздействию продуктов кровотока в большей степени, и поэтому изменение микробного профиля происходит гораздо быстрее по сравнению с интактными участками.

В исследовании Zhao et al. (2018) также методом секвенирования гена 16s рРНК происходила идентификация бактериальных нуклеиновых кислот в образцах синовиальной ткани и синовиальной жидкости больных ОА и ревматоидным артритом. Обнаружены существенные различия флоры: так *Agrobacterium*, *Comamonas*, *Kocuria*, *Meiothermus* и *Rhodoplanes* характерны для образцов синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом, в то время как *Atopobium*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Bacteroides uniformis*, *Turicibacter*, *Leptotrichia*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas* и *Streptococcus* более свойственны образцам синовиальной ткани пациентов с ОА [47].

Тем не менее, делать выводы относительно прямой роли бактерий и какого-либо конкретного вида в развитии или прогрессировании ОА в рамках проанализированных исследований затруднительно. Для этого потребуются дальнейшие исследования с вовлечением изучения бактериальных метаболитов, что поспособствует лучшему пониманию потенциальных изменений в микробиоме хряща как новом факторе

патогенеза ОА. Также необходим анализ того, когда и как происходит контаминация хряща своим микробиомом, оценка его возрастных изменений, и как следствие, возрастном повышении восприимчивости к ОА.

Прояснение потенциальной патогенной роли определенных видов бактерий в развитии ОА предоставит возможность для разработки новых терапевтических средств. Например, O-Sullivan et al. (2022) приводят данные, демонстрирующие, что пробиотик *Lactobacillus acidophilus* значительно изменяет структуру микробиоты желудочно-кишечного тракта на экспериментальной модели, способствуя накоплению бактерий рода *Akkermansia* и семейства *Lachnospiraceae* с полезными противовоспалительными эффектами. Выявлено системное воздействие, проявляющееся снижением уровня провоспалительных цитокинов и медиаторов боли. Гистологическое исследование подтвердило, что *Lactobacillus acidophilus* также оказывает благоприятное влияние на сохранение целостности сустава, вследствие ингибирования пути RUNX2 (Runt-связанный транскрипционный фактор 2) / MMP13 [48]. Будущие исследования могут предоставить дополнительные доказательства значительного потенциала стратегий профилактики и лечения ОА, включающих применение пробиотиков.

Заключение

Таким образом, несмотря на ограниченность имеющихся исследований, все данные последовательно указывают на вовлеченность кишечного дисбиоза в инициацию и прогрессирование ОА. Дисбиоз участвует в развитии ОА, усугубляя имеющиеся факторы риска, такие как ожирение, метаболический синдром и травмы суставов, активируя иммунную систему, оказывая влияние на дифференцировку Т-клеток, метаболизм организма, нарушая процессы нормального взаимодействия между ЦНС и вегетативной нервной системой кишечника. Наиболее вероятным связующим механизмом между этими двумя расстройствами является общее хроническое воспаление низкой степени активности. Хроническая системная воспалительная реакция хоть и не является специфичной для ОА, но играет важную роль в его развитии посредством поддержания местного воспаления синовиальной оболочки и катаболических реакций хондроцитов, приводящих к дегенерации суставного хряща (Рис.1).

Сохранение состояния здоровья кишечной микробиоты имеет фундаментальное значение для предотвращения возникновения и прогрессирования целого ряда заболеваний, в том числе и ОА. Возможно, что профиль микробиома кишечника может быть

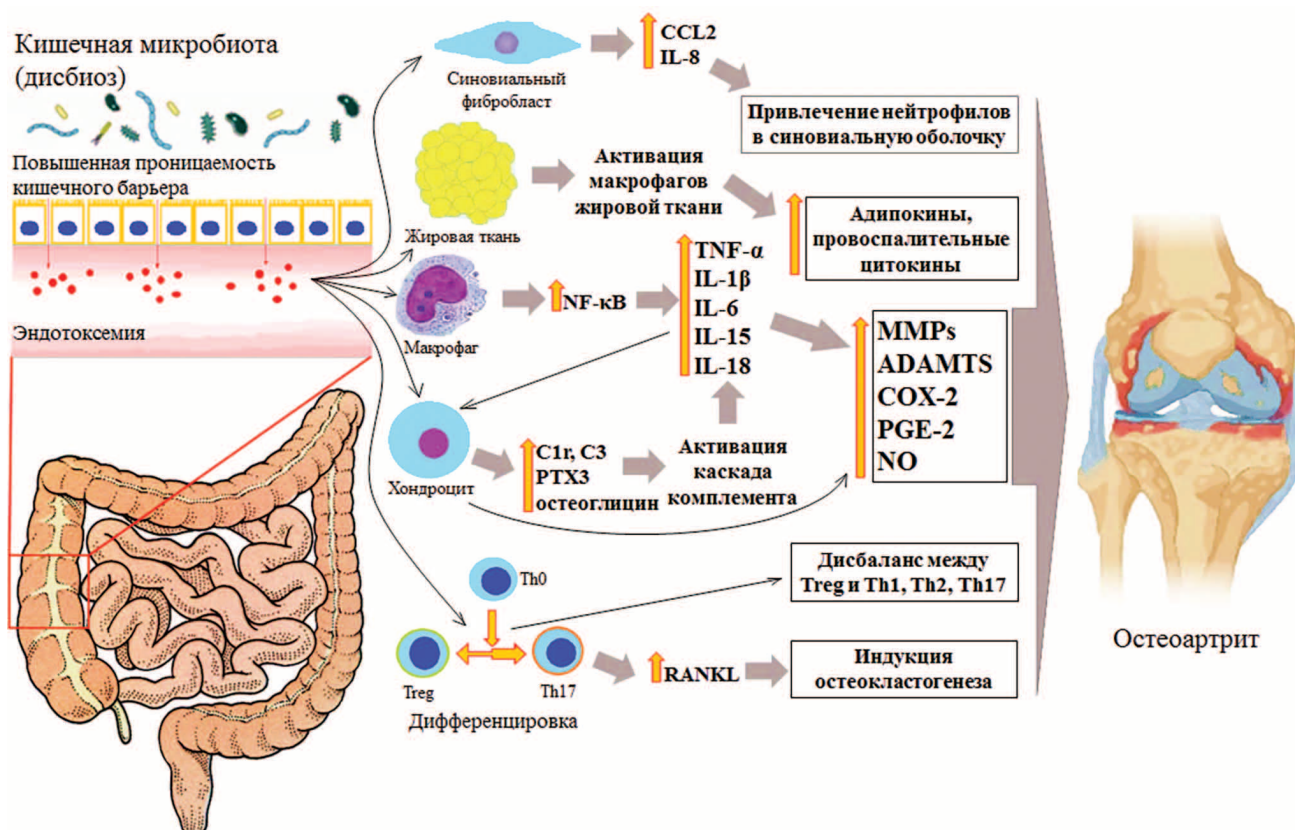


Рисунок 1. Патогенетическая взаимосвязь дисбиоза кишечника и остеоартрита

Примечания. TNF — фактор некроза опухоли; IL-1β — интерлейкин-1β; IL-6 — интерлейкин-6; IL-8 — интерлейкин-8; CCL2 — лиганд хемокина CC-типа 2; NF-κB — ядерный фактор каппа-B; C1r — субкомпонент комплемента C1r; C3 — компонент комплемента C3; PTX3 — пентраксин 3; MMPs — матричные металлопротеиназы; ADAMTS — дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами; COX-2 — циклооксигеназа-2; PGE-2 — простагландин E2; NO — оксид азота; RANKL — активатор мембраносвязанного рецептора NF-κB; Th0 — наивный Т-хелпер; Th1 — Т-хелпер 1 типа; Th2 — Т-хелпер 2 типа; Th17 — Т-хелпер 17 типа; Treg — Т-регуляторная клетка

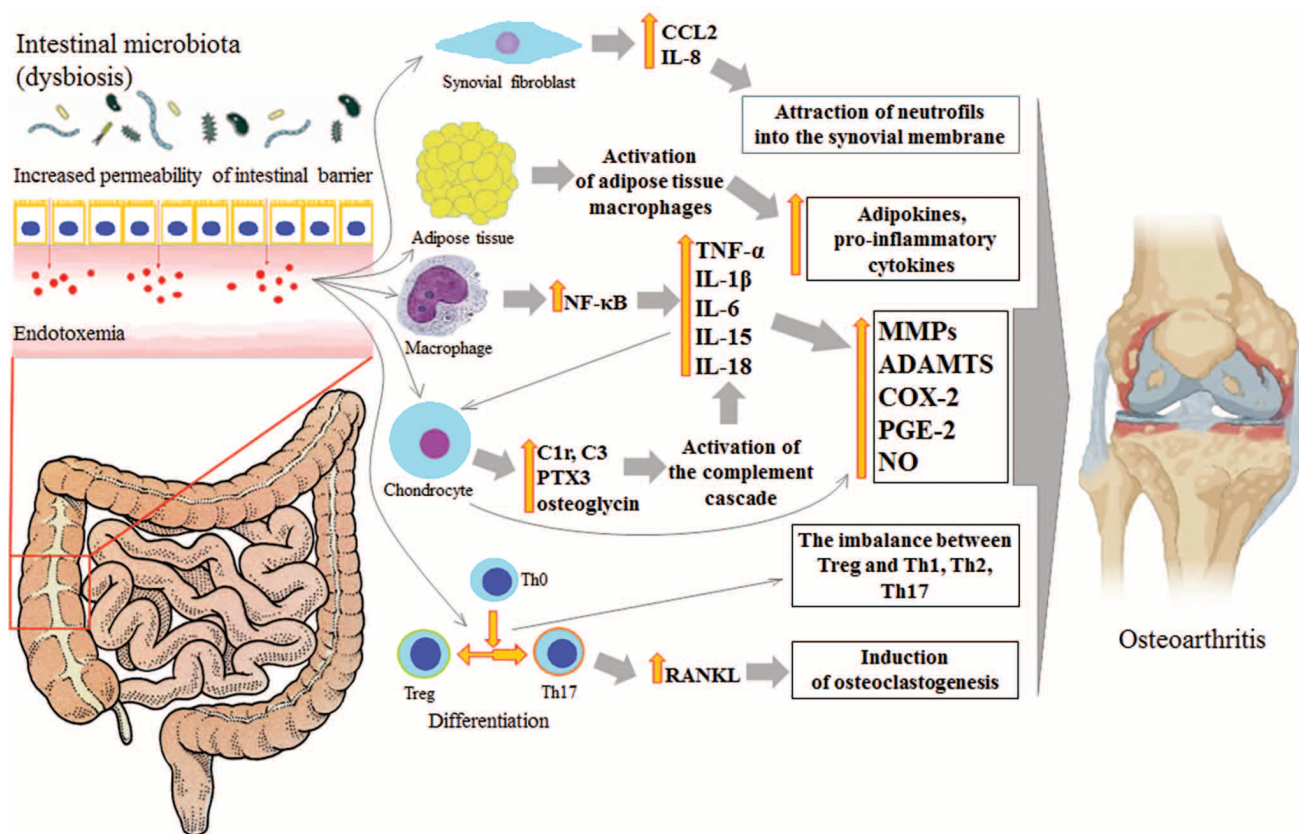


Figure 1. Pathogenetic relationship of intestinal dysbiosis and osteoarthritis

Notes. TNF — tumor necrosis factor; IL-1 β — interleukin-1 β ; IL-6 — interleukin-6; IL-8 — interleukin-8; CCL2 — C-C motif ligand 2; NF- κ B — nuclear factor kappa light-chain-enhancer of activated B cells; C1r — complement C1r subcomponent; C3 — complement C3 component; PTX3 — pentraxin 3; MMPs — matrix metalloproteinases; ADAMTS — a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motif; COX-2 — cyclooxygenase-2; PGE-2 — prostaglandin E2; NO — nitric oxide; RANKL — receptor activator of NF- κ B ligand; Th0 — undifferentiated T-helper cell; Th1 — T-helper cell type 1; Th2 — T-helper cell type 2; Th17 — T-helper cell type 17; Treg — regulatory T cell

использован в качестве инструмента для прогнозирования и выявления потенциальных нарушений. Более того, можно ожидать, что в ближайшем будущем целенаправленные манипуляции с микробиомом кишечника станут неотъемлемой частью стратегий терапии остеоартрита. Однако детальные механизмы взаимосвязи между дисбиозом и ОА остаются скрытыми и требуют дополнительного изучения.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Порядин Г.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Захватов А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Захаркин И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7132-4887>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Паршина А.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-1132>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Шаев А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5151-123X>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Poryadin G.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): conception and design; verification of critical intellectual content, collection, analysis and interpretation of the data, edit of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Zakhvatov A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>): conception and design; collection, analysis and interpretation of the data, edit of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Zakharkin I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7132-4887>): collection, analysis and interpretation of data, writing and editing of the text of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Parshina A.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-1132>): collection, analysis and interpretation of data, writing and editing of the text of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work.

Shaev A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5151-123X>): collection, analysis and interpretation of data, writing and editing of the text of the submitted article, approval of the final version of the submitted article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Список литература/References:

1. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, Regional and National Burden of Osteoarthritis 1990–2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(6): 819–828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
2. Zhao X., Shah D., Gandhi K., et al. Clinical, humanistic, and economic burden of osteoarthritis among noninstitutionalized adults in the United States. *Osteoarthr Cartil.* 2019; 27(11): 1618–1626. DOI: 10.1016/j.joca.2019.07.002.
3. Berenbaum F., Wallace I.J., Lieberman D.E., et al. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14(11): 674–681. DOI: 10.1038/s41584-018-0073-x.
4. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(3): 473–493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4.
5. Zhao Y, Chen B, Li S, et al. Detection and Characterization of Bacterial Nucleic Acids in Culture-Negative Synovial Tissue and Fluid Samples From Rheumatoid Arthritis or Osteoarthritis Patients. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 14305. DOI: 10.1038/s41598-018-32675-w.
6. Dunn CM, Velasco C, Rivas A, et al. Identification of Cartilage Microbial DNA Signatures and Associations With Knee and Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(7): 1111–1122. DOI: 10.1002/art.41210.
7. Rios JL, Bomhof MR, Reimer RA, et al. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 3893. DOI: 10.1038/s41598-019-40601-x.
8. Contartese D, Tschon M, De Mattei M, et al. Sex specific determinants in osteoarthritis: a systematic review of preclinical studies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(10): 3696. DOI: 10.3390/ijms21103696.
9. de Sire A, de Sire R, Petito V, et al. Gut-Joint Axis: The Role of Physical Exercise on Gut Microbiota Modulation in Older People With Osteoarthritis. *Nutrients.* 2020; 12(2): 574. DOI: 10.3390/nu12020574.
10. Урясьев О.М., Заигрова Н.К. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение. *Земский врач.* 2016; 1-2(29-30): 27-35. Uryas'ev O.M., Zaigrova N.K. Osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Zemsky doctor.* 2016; 1-2(29-30): 27-35 [In Russian].
11. Mills S, Stanton C, Lane JA, et al. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients.* 2019; 11(4): 923. DOI: 10.3390/nu11040923.
12. Guss JD, Ziemian SN, Luna M, et al. The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2019; 27(1): 129–139. DOI: 10.1016/j.joca.2018.07.020.
13. Terkawi M.A., Matsumae G., Shimizu T., et al. Interplay between Inflammation and Pathological Bone Resorption: Insights into Recent Mechanisms and Pathways in Related Diseases for Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(3): 1786. DOI: 10.3390/ijms23031786.
14. Thomson A., Hilken C.M.U. Synovial Macrophages in Osteoarthritis: The Key to Understanding Pathogenesis? *Front. Immunol.* 2021; 12: 678757. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678757.
15. Lambert C., Zappia J., Sanchez C., et al. The Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) as Potential Targets to Treat Osteoarthritis: Perspectives From a Review of the Literature. *Front. Med.* 2020; 7: 607186. DOI: 10.3389/fmed.2020.607186.
16. Larkin DJ, Kartchner JZ, Doxey AS, et al. Inflammatory markers associated with osteoarthritis after destabilization surgery in young mice with and without Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE). *Front. Physiol.* 2013; 4: 121. DOI: 10.3389/fphys.2013.00121.
17. Bosch M.H.J. Inflammation in osteoarthritis: Is it time to dampen the alarm(in) in this debilitating disease? *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 195(2): 153–166. DOI: 10.1111/cei.13237.
18. Hwang H.S., Park S.J., Cheon E.J., et al. Fibronectin fragment-induced expression of matrix metalloproteinases is mediated by MyD88-dependent TLR-2 signaling pathway in human chondrocytes. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 320. DOI: 10.1186/s13075-015-0833-9.
19. Zhou Q., Zhu Z., Hu X., et al. HMGB1: A critical mediator for oxidized-low density lipoproteins induced atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 2016; 202: 956–957. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.203.
20. Aulin C., Lassacher T., Palmblad K., et al. Early stage blockade of the alarmin HMGB1 reduces cartilage destruction in experimental OA. *Osteoarthr. Cartil.* 2020; 28 (5): 698–707. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.003.
21. Chen K., Jiao Y., Liu L., et al. Communications Between Bone Marrow Macrophages and Bone Cells in Bone Remodeling. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 598263. DOI: 10.3389/fcell.2020.598263.
22. Toh W.S., Brittberg M., Farr J., et al. Cellular senescence in aging and osteoarthritis. *Acta Orthop.* 2016; 87(363): 6–14. DOI: 10.1080/17453674.2016.1235087.
23. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev.* 2019; 55: 100946. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100946.
24. Liu Y, Ding W, Wang HL, et al. Gut Microbiota and Obesity-Associated Osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2019; 27(9): 1257–1265. DOI: 10.1016/j.joca.2019.05.009.
25. Ulici V, Kelley KL, Azcarate-Peril MA, et al. Osteoarthritis Induced by Destabilization of the Medial Meniscus Is Reduced in Germ-Free Mice. *Osteoarthr. Cartil.* 2018; 26(8): 1098–1109. DOI: 10.1016/j.joca.2018.05.016.
26. McAllister M.J., Chemaly M., Eakin A.J., et al. NLRP3 as a Potentially Novel Biomarker for the Management of Osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2018; 26(5): 612–619. DOI: 10.1016/j.joca.2018.02.901.
27. Rosenberg J.H., Rai V., Dilisio M.F., et al. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: Potentially novel therapeutic targets. *Mol. Cell. Biochem.* 2017; 434: 171–179. DOI: 10.1007/s11010-017-3047-4.
28. Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2020; 28(5): 555–561. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.007.
29. Lorenz W., Buhrmann C., Mobasher A., et al. Bacterial Lipopolysaccharides Form Procollagen-Endotoxin Complexes That Trigger Cartilage Inflammation and Degeneration: Implications for the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15(5): 111. DOI: 10.1186/ar4291.
30. Huang Z., Kraus V.B. Does Lipopolysaccharide-Mediated Inflammation Have a Role in OA? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12(2): 123–129. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.158.

31. Zhao LR, Xing RL, Wang PM, et al. NLRP1 and NLRP3 Inflammasomes Mediate LPS/ATP-induced Pyroptosis in Knee Osteoarthritis. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17(4): 5463–5469. DOI: 10.3892/mmr.2018.8520.
32. Woodell-May J.E., Sommerfeld S.D. Role of Inflammation and the Immune System in the Progression of Osteoarthritis. *J. Orthop Res.* 2020; 38(2): 253–257. DOI: 10.1002/jor.24457.
33. Hao F, Tian M, Zhang X, et al. Butyrate Enhances CPT1A Activity to Promote Fatty Acid Oxidation and iTreg Differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2021; 118(22): 2014681118. DOI: 10.1073/pnas.2014681118.
34. Murugesan S., Nirmalkar K., Hoyo-Vadillo C., et al. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 37: 621–625. DOI: 10.1007/s10096-017-3143-0.
35. Zeddou M. Osteoarthritis Is a Low-Grade Inflammatory Disease: Obesity's Involvement and Herbal Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019: 2037484. DOI: 10.1155/2019/2037484.
36. Xiong H., Li W., Ke J., et al. Leptin Levels in the Synovial Fluid of Patients With Temporomandibular Disorders. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2019; 77(3): 493–498. DOI: 10.1016/j.joms.2018.09.012.
37. Rodríguez-Carrio J, Salazar N, Margolles A, et al. Free Fatty Acids Profiles Are Related to Gut Microbiota Signatures and Short-Chain Fatty Acids. *Front. Immunol.* 2017; 8: 823. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00823.
38. Kim S., Hwang J., Kim J., et al. Metabolite Profiles of Synovial Fluid Change With the Radiographic Severity of Knee Osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2017; 84(5): 605–610. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.05.018.
39. Koeth RA, Lam-Galvez BR, Kirsop J, et al. L-Carnitine in Omnivorous Diets Induces an Atherogenic Gut Microbial Pathway in Humans. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(1): 373–387. DOI: 10.1172/jci94601.
40. Canyelles M., Tondo M., Cedó L., et al. Trimethylamine N-Oxide: A Link Among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(10): 3228. DOI: 10.3390/ijms19103228.
41. Ohlsson C., Nigro G., Boneca I.G., et al. Regulation of Bone Mass by the Gut Microbiota Is Dependent on NOD1 and NOD2 Signaling. *Cell Immunol.* 2017; 317: 55–58. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.05.003.
42. Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(6): 1689. DOI: 10.3390/ijms19061689.
43. Morris JL, Letson HL, Gillman R, et al. The CNS Theory of Osteoarthritis: Opportunities Beyond the Joint. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49(3): 331–336. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.008.
44. Pan T.T., Pan F., Gao W., et al. Involvement of Macrophages and Spinal Microglia in Osteoarthritis Pain. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021; 23(5): 29. DOI: 10.1007/s11926-021-00997-w.
45. Erny D, Dokalis N, Mezö C, et al. Microbiota-Derived Acetate Enables the Metabolic Fitness of the Brain Innate Immune System During Health and Disease. *Cell Metab.* 2021; 33(11): 2260–2276. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.10.010.
46. Lorenzo D, GianVincenzo Z, Carlo Luca R, et al. Oral-Gut Microbiota and Arthritis: Is There an Evidence-Based Axis? *J. Clin. Med.* 2019; 8(10): 0. DOI: 10.3390/jcm8101753.
47. Kalinkovich A., Livshits G. A Cross Talk Between Dysbiosis and Gut-Associated Immune System Governs the Development of Inflammatory Arthropathies. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49(3): 474–484. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.007.
48. O-Sullivan I, Natarajan Anbazhagan A, Singh G, et al. Lactobacillus acidophilus Mitigates Osteoarthritis-Associated Pain, Cartilage Disintegration and Gut Microbiota Dysbiosis in an Experimental Murine OA Model. *Biomedicines.* 2022; 10(6): 1298. DOI: 10.3390/biomedicines10061298.

Obes Surg. 2023 Aug 16. doi: 10.1007/s11695-023-06767-0. Online ahead of print.

Долгосрочное рандомизированное контролируемое 15-летнее исследование пациентов после бариатрической хирургии по поводу морбидного ожирения

Filip Möller, Jakob Hedberg, Martin Skogar, Magnus Sundbom

PMID: 37584851

Актуальность: при морбидном ожирении обходного желудочного анастомоза по Ру (RYGB) может быть недостаточно, поэтому некоторые хирурги рекомендуют более мальабсорбтивную процедуру — билиопанкреатическое отведение с переключением на двенадцатиперстную кишку (БЛД/СД). В настоящее время недостаточно доказательств относительно результатов после 10 лет наблюдения, особенно после БЛД/СД. Цель этого рандомизированного контролируемого исследования состояла в том, чтобы сравнить отдаленные результаты БЛД/СД и RYGB у пациентов с морбидным ожирением, с индексом массы тела (ИМТ) >50 кг/м². **Методы:** 13–17-летнее проспективное одноцентровое одностороннее слепое рандомизированное исследование, в котором 47 пациентов (ИМТ > 48 и подходящих для бариатрической хирургии) были рандомизированы 1:1 в группы БЛД/СД и RYGB (25 мужчин, 24 БЛД/СД, 39,1±9,9 года, ИМТ 54,5±6,1 кг/м²). Первичная конечная точка — потеря веса. Исследование финансировалось за счет шведского государственного финансирования клинических исследований (ALF). **Регистрационный номер исследования:** ISRCTN10940791. **Результаты:** в исследовании приняли участие 34 (18 БЛД/СД) из 42 (81,0%). БЛД/СД приводило к более высокой потере ИМТ (20,4±7,9 по сравнению с 12,4±8,6, p=0,008) и более высокому проценту общей потери массы тела (37,5%±12,2 по сравнению с 22,8%±14,8, p=0,004). БЛД/СД ассоциировалось с более низким уровнем глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также более низким уровнем гемоглобина. Нежелательные явления чаще встречались после БЛД/СД (2,7 против 0,9 на пациента, p=0,004). Инструмент глобальной оценки BAROS (система бариатрического анализа и отчетности) продемонстрировал превосходные показатели для БЛД/СД (p=0,047). **Вывод:** по сравнению с RYGB, БЛД/СД приводит к лучшей потере веса и метаболическому контролю, а также к лучшему показателю BAROS, однако за счет большего количества побочных эффектов.