

С.Н. Мякишева¹, Н.С. Линькова^{1, 2, 3}, Е.О. Кожевникова¹, Г.А. Рыжак¹

СЕКРЕТОРНЫЙ ФЕНОТИП ХОНДРОЦИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫЙ СО СТАРЕНИЕМ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРИТА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕПТИДНОЙ БИОРЕГУЛЯЦИИ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; ³ Белгородский национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Остеоартрит (ОА) является социально значимым ассоциированным с возрастом заболеванием, для терапии которого проводится поиск новых эффективных лекарственных средств. Развитие ОА коррелирует с формированием секреторного фенотипа хондроцитов, ассоциированного со старением (SASP). Цель обзора — анализ пула сигнальных молекул, формирующих SASP хондроцитов при ОА, и обоснование возможности пептидной хондропротекции. Установлено, что SASP хондроцитов характеризуется снижением синтеза сиртуинов, нарушением ремоделирования межклеточного матрикса и активацией продукции цитокинов. Сигумир, полипептидный комплекс хрящевой и костной тканей молодых животных, и трипептид AED (Карталакс) показали высокую эффективность в моделях ОА на животных и при пероральном применении у пациентов старших возрастных групп с ОА. Эти пептидные вещества регулируют синтез проапоптотических и пролиферотропных молекул, формирующих SASP хондроцитов.

Ключевые слова: SASP, хондроциты, остеоартрит, клеточное старение, пептидные геропротекторы

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенной формой артрита и представляет собой заболевание синовиальных суставов у лиц старших возрастных групп, которое характеризуется дегенерацией хряща и разрастанием кости в виде остеофитов и субхондральных утолщений. ОА сопровождается выраженным болевым синдромом и приводит к инвалидизации. Существует ряд факторов риска развития ОА: предшествующая травма сустава, ожирение, генетическая предрасположенность, пол, анатомические факторы, связанные с формой и расположением суставов. Однако наиболее значимым фактором риска развития ОА является возраст старше 60 лет [24]. В связи с этим важной задачей клеточной и молекулярной геронтологии

является разработка эффективных и безопасных хондропротекторов для терапии ОА.

Клеточное старение представляет собой сложный процесс, включающий метаболическую, морфологическую и физиологическую трансформацию клеток в ответ на оксидативный стресс и другие факторы [56]. Сенесцентные клетки могут оказывать воздействие на свое микроокружение. Это явление описано как секреторный фенотип, ассоциированный со старением (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP). Сенесцентные клетки накапливаются по мере старения организма, что приводит к снижению их пролиферации и нарушению регенерации и функции тканей. SASP характеризуется повышенной секрецией биологически активных молекул стареющими клетками, включая хемокины, цитокины, протеазы и факторы роста [9]. По этим причинам SASP вовлечен в патогенез и прогрессирование заболеваний, связанных со старением, включая ОА [31]. Ферменты, связанные с прогрессированием ОА, были идентифицированы как факторы SASP, и их избирательное ингибирование с помощью сеноморфиков (ингибиторы SASP и сеностатики) может в перспективе применяться при ОА. Однако доказательства специфического и протекторного действия сеноморфиков при лечении ОА в настоящее время еще не найдены [16].

Помимо хондроцитов, в формировании SASP участвуют синовиальные фибробласты, макрофаги, остеобласты и адипоциты [31]. Воспалительная реакция, вызванная факторами SASP, приводит к дегенерации хряща и прогрессированию ОА. В отличие от ревматоидного артрита, ОА сначала рассматривался как заболевание, связанное с механическим износом суставного хряща. Однако в последнее десятилетие ОА рассматривается как сочетание травмы и воспаления, поскольку все больше

доказательств указывают на значительную роль цитокинов и иммунных клеток в его патогенезе [50]. Установлено, что митогенная стимуляция сенесцентных клеток может способствовать индукции их пролиферации и предотвращать ускоренное старение [43]. Количество сенесцентных хондроцитов и синовиальных фибробластов имеет прямую корреляцию с возрастом [17]. При посттравматическом ОА повреждение сустава может индуцировать старение хондроцитов и стимулировать деградиацию хряща [32]. Неадекватная механическая нагрузка также может быть одной из причин преждевременного старения тканей хряща после травмы.

SASP хондроцитов, остеоцитов и синовиальных фибробластов характеризуется укорочением теломер, гиперэкспрессией факторов апоптоза p53, p21, p16, усилением генерации АФК и повышением доли гетерохроматина [17, 62]. Отличительной чертой SASP клеток суставов при ОА является секреция провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17, IL-1 β), онкостатина M и TNF- α [9]. Установлено, что концентрация IL-6 в синовиальной жидкости у пациентов с ОА повышается [44]. Сигнальный путь IL-6—STAT3 индуцирует преждевременное старение клеток, что приводит к дальнейшему формированию SASP [35]. Цитокины усиливают экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMPs). MMP13 (коллагеназа-3) и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина ADAMTS-5 секретируются клетками во внеклеточном матриксе. Катаболическая активность MMPs и ADAMTS может разрушать белки внеклеточного матрикса в хряще, включая сульфатированные протеогликаны, коллаген и фибронектин. Деструкция внеклеточного матрикса хряща является ключевым признаком ОА. Следовательно, для понимания патогенеза ОА и поиска новых подходов к терапии этого заболевания важно учитывать профиль молекул, формирующих SASP клеток сустава.

Цель обзора — анализ пула сигнальных молекул, формирующих SASP хондроцитов при ОА, и обоснование возможности пептидной хондропротекции. Для достижения поставленной цели был проведен анализ более 100 научных статей из баз данных PubMed, Scopus, KEGG, BRENDA, РИНЦ за 2005–2023 гг., преимущественно за последние 5 лет. Критерием отбора приоритетных статей для анализа являлось наличие информации о сигнальных каскадах старения, апоптоза, функциональной активности хондроцитов и роли этих процессов в патогенезе ОА. Также во внимание принимали статьи, посвященные возрастным аспектам течения ОА.

Молекулы, формирующие SASP хондроцитов и участвующие в патогенезе остеоартрита

Факторы транскрипции, апоптоза и маркеры клеточного старения p53, p16, p21. Для хондроцитов описано репликативное (естественное) и преждевременное старение, вызванное стрессом (SIPS) [8]. Репликативное старение обусловлено укорочением теломер. SIPS возникает при воздействии окислительного стресса и повреждении ДНК без изменения длины теломер. Активация генов p53, p21, pRb индуцирует апоптоз и репликативное старение хондроцитов. Однако p16 и pRb также играют важную роль в развитии SIPS.

Оксид азота увеличивает экспрессию p53 в хондроцитах путем фосфорилирования p38-MAPK и p53, активируя экспрессию гена BAX. Повышенная экспрессия p53 также характерна для хондроцитов при ОА. Подавление экспрессии p53 предотвращает апоптоз этих клеток [26].

Повышение экспрессии другого проапоптозного гена — p16 может рассматриваться как катализатор формирования SASP хондроцитов. Такой вывод делается на основании положительной корреляции гиперэкспрессии p16 и повышения синтеза воспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-6), MMP1 и MMP13 в сенесцентных хондроцитах [46]. АФК являются активаторами p16, которые способствуют старению и дедифференцировке клеток хряща. В основном p16 участвует в остановке клеточного цикла на стадии G1, блокируя CDK4/6 и активируя pRb, p107, p130. Ингибирование siRNA p16 нормализует функции хондроцитов при ОА.

p16 индуцирует клеточное старение путем связывания CDK4 и CDK6 и предотвращения последующего ингибирования белка-репрессора клеточного цикла pRb [16]. p16 активируется в ответ на окислительный стресс, вызванный АФК. Гиперэкспрессия p16 коррелирует с возрастом в хондроцитах суставов мыши и человека [19]. Хондроциты с повышенной экспрессией p16 характеризуются снижением синтеза белков внеклеточного матрикса и увеличением синтеза MMP1 и MMP13, формирующих SASP. Эти данные свидетельствуют о том, что старение хондроцитов приводит к их метаболической трансформации, которая способствует разрушению хряща. При этом инактивация p16 в хондроцитах мышцей не ингибировала формирование SASP и не предотвращала развитие ОА.

p38 является ключевым белком сигнального пути MAPK. В хондроцитах этот сигнальный каскад вовлечен в регуляцию метаболизма

и ремоделирование межклеточного матрикса. Ингибирование пути $\rho 38$ -МАРК способствует повышению синтеза коллагена II типа, агреканы и нормализации экспрессии BCL2 в хондроцитах [49]. Установлено, что стресс индуцирует фосфорилирование $\rho 38$, апоптоз и приводит к ускоренному старению хондроцитов [55]. Пролиферация и дифференцировка хондроцитов были снижены у трансгенных мышей со сверхэкспрессией белка МКК6, активатора сигнального пути $\rho 38$ -МАРК. Концентрация $\rho 38$ в хондроцитах при ОА выше, чем в норме. Активация ρ - $\rho 38$, ρ -JNK и ρ -ERK при ОА указывает на участие сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) в этом процессе [45]. МАРК является медиатором, который регулирует последующую экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1, TNF- α и MMPs. Этот путь может стать мишенью для лекарственных препаратов, замедляющих прогрессирование ОА [61].

Установлено, что остановка роста хондроцитов при репликативном старении также обусловлена снижением уровня экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и повышением синтеза $\rho 21$. Экспрессия PCNA и коллагена II типа отрицательно коррелирует с синтезом $\rho 21$ [34].

Сиртуины (SIRT1, SIRT3 и SIRT6) являются геронпротекторными белками и вовлечены в регуляцию сигнальных путей mTOR, PI3K, AMPK, NF- κ B в клетках хряща [12, 57]. У мышей с нокаутом гена *SIRT1* выявлено быстрое прогрессирование ОА и ускоренное старение организма [22]. SIRT1 взаимодействует со специфичным для хондроцитов фактором транскрипции Sox9 и способствует активации синтеза коллагена II типа. SIRT1 регулирует экспрессию генов, кодирующих компоненты внеклеточного матрикса хряща. SIRT1 расщепляется с образованием неактивного N-концевого (NT) полипептида и C-концевого (CT) фрагмента в хондроцитах при стрессе, обусловленном воспалением. При этом отношение NT/CT в плазме крови является маркером ранней стадии ОА [10]. Ингибирование SIRT1 приводит к снижению активности циркадного гена *Bmal1* [64] и коррелирует с повреждением хряща [22].

SIRT3 участвует в поддержании гомеостаза митохондрий в хондроцитах и предотвращает развитие ОА путем деацетилирования фермента SOD2. Следует отметить, что активность SOD2 снижается в хондроцитах при старении и развитии ОА вследствие повышенного посттрансляционного ацетилирования лизина [28].

Снижение синтеза SIRT6 индуцирует повреждение ДНК и дисфункцию теломер при репликативном, ускоренном старении хондроцитов и при ОА. При этом сверхэкспрессия SIRT6 в хондроцитах коленного сустава мыши замедляет прогрессирование ОА [58]. IL-1 β ингибирует синтез SIRT6 и стимулирует экспрессию MMP13 [11]. Эти исследования показывают, что активаторы SIRT6 могут быть потенциальными терапевтическими мишенями для предотвращения ускоренного старения хондроцитов и замедления развития ОА [37].

Ферменты антиоксидантной системы. Механический, оксидативный стресс и старение являются основными факторами риска развития ОА [15]. Повреждение мтДНК свободными радикалами является одной из возможных причин, приводящих к ускоренному старению хондроцитов при ОА, что может быть связано с укорочением теломер [7]. Снижение уровня антиоксидантных ферментов связано с ускоренным старением хондроцитов. У мышей с нокаутом гена, кодирующего фермент SOD2, было отмечено развитие ОА и снижение продолжительности жизни, что коррелировало с повышением экспрессии генов $\rho 16$ и $\rho 21$ в хондроцитах [69]. Дисфункция SOD2 приводит к тяжелому течению ОА, в то время как сверхэкспрессия этого фермента или использование антиоксидантов снижает риск развития этого заболевания. Окислительный стресс также активирует путь NF- κ B и способствует повышенному синтезу IL-1, IL-6 и MMP [40].

Цитокины являются основными участниками любых воспалительных состояний, включая ОА. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β и TNF- α , секретируются на ранних стадиях ОА [38, 39, 42]. Они продуцируются активированными хондроцитами, синовиоцитами и мононуклеарными клетками. TNF- α и IL-1 β активируют воспалительный иммунный ответ в культуре хондроцитов и синовиоцитов. При стимуляции клетки продуцируют IL-6, IL-8 [65], IL-10 [33], IL-1 β [53] и TNF- α [33]. Аналогичный профиль цитокинов был выявлен в моделях ОА у животных [21, 36, 51].

IL-1 β препятствует выработке основных структурных белков хондроцитов, включая коллаген II типа и агрекан, и стимулирует синтез MMP-1 и MMP-13, которые разрушают хрящ [67]. Было также показано, что IL-1 β индуцирует выработку АФК и NO. IL-1 β стимулирует экспрессию TNF- α и его рецептора в хондроцитах. Связывание TNF- α с TNFR вызывает передачу сигнала и ак-

тивирует фактор 2, ассоциированный с рецептором TNF (TRAF2). TRAF2 активирует NF- κ B, участвующий в развитии ОА.

Установлено, что у пациентов с ОА в тканях синовиальной оболочки сустава повышен синтез IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, IL-17, IL-22 и TGF β 1 [18]. IL-17 индуцирует высвобождение IL-6, IL-8 и TNF- α синовиальными фибробластами и хондроцитами, что приводит к воспалению и разрушению хряща. IL-17 секретируется Т-хелперами (Th17), тучными и миелоидными клетками. Помимо этого, IL-17 способствует рекрутированию и активации нейтрофилов [48]. Активированные нейтрофилы синтезируют несколько провоспалительных факторов, способствующих прогрессированию ОА. Было показано, что IL-17 присутствует в синовиальной жидкости у подгруппы пациентов с терминальной стадией ОА. Повышенный уровень IL-17 и IL-22 также обнаруживают в синовиальной жидкости височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с ОА [41]. Увеличение синтеза этих двух цитокинов связано с повышением активности рецептора NF- κ B и его лиганда RANKL, который индуцирует дифференцировку остеокластов и резорбцию субхондральной кости. IL-22 стимулирует пролиферацию синовиальных клеток и усиливает экспрессию MMP в синовиоцитах (FLS).

IL-6 известен как провоспалительный цитокин, синтез которого повышается при хронических воспалительных заболеваниях. При ОА IL-6, высвобождаемый тканью сустава, связывается с растворимым рецептором IL-6R, что приводит к активации иммунной системы, в результате чего моноциты мигрируют в воспаленную область сустава [59]. M. Favero и соавт. определили воспалительные молекулы, продуцируемые из совместной культуры. В тканях мениска и синовиальной оболочки у пациентов с ранней и конечной стадией ОА выявлено повышение уровня IL-6 и IL-8. При этом у пациентов с терминальной стадией заболевания этот процесс прогрессирует [23]. При ОА IL-8 в синовиальной жидкости активирует нейтрофилы и способствует их миграции в очаг воспаления. Активированные нейтрофилы секретируют фермент эластазу, которая разрушает поперечные связи коллагена II типа и протеогликана в суставном хряще.

IL-37 — противовоспалительный цитокин из семейства IL-1. Уровень IL-37 повышается у пациентов с ОА [20]. IL-37 снижает синтез провоспалительных цитокинов и катаболических ферментов в хондроцитах и синовиоцитах при ОА. Было показано, что уровень IL-2, IL-4, IL-6, IL-10

в крови был выше у пациентов с ОА по сравнению с контрольной группой. В исследовании J. Xia и соавт. также был обнаружен повышенный уровень IL-10 в LAG-3— регуляторных Т-клетках (Treg) у пациентов с ОА коленного сустава [60]. В других работах продемонстрировано снижение синтеза IL-4 в суставном хряще у пациентов с ОА [27]. При этом экспрессия рецептора к IL-4 в сыроворотке крови пациентов с ОА повышается.

Помимо вышеупомянутых цитокинов, при ОА отмечено повышение синтеза IL-18, TGF β 1, рецептора к IL-1 (IL-1R) [54] и IL-1 α в хондроцитах. Кроме того, выявлено увеличение уровня IL-21, IL-17A и IFN- γ в сыроворотке крови у пациентов с ОА [52]. IL-21 также усиливает экспрессию RANKL, стимулируя стволовые клетки костного мозга дифференцироваться в остеокласты. Баланс между цитокинами и другими сигнальными молекулами при ОА изучали с использованием кондиционированной макрофагами среды (КС). Выявлен повышенный синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, MMP13, ADAMTS5) и снижение продукции компонентов хрящевого матрикса (агрекан, коллаген II типа) в эксплантах хряща при ОА, культивируемых с КС.

NF- κ B играет центральную роль в патогенезе ОА [25]. Он активируется провоспалительными цитокинами и продуктами распада внеклеточного матрикса. Активированный NF- κ B модулирует экспрессию нескольких цитокинов, хемокинов и ферментов, разрушающих матрикс, что объясняет его роль в регуляции катаболических процессов при ОА. Сигнальный путь NF- κ B начинается с активации I κ B киназы (IKK), что приводит к фосфорилированию и деградации I κ B α протеасомой. Затем происходит фосфорилирование белка p65, который перемещается из цитоплазмы в ядро. Это приводит к активации экспрессии генов MMP-13 и IL-6 [13]. Экспрессия KPN2, который регулирует доставку p65 в ядро, также повышается при ОА.

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) представляют собой семейство цинкзависимых ферментов, которые регулируют деградацию внеклеточного матрикса путем расщепления пептидной связи белков-мишеней. Синтез MMP-3, MMP-9, MMP-13 был повышен, а экспрессия TIMP-2 снижена в хрящевой ткани у животных с индуцированным ОА [36]. При моделировании ОА *in vitro* также было выявлено увеличение синтеза MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 хондроцитами. Кроме того, в нескольких исследованиях продукция MMP-13 в хондроцитах пациентов с ОА

также была повышена [66]. MMP-13, как коллагеназа, отвечает за деградацию коллагена II типа, который является основным типом коллагена в суставном хряще. Экспрессия MMP-13 увеличивалась за счет стимуляции CCL20 и регуляторного фактора интерферона-8 (IRF-8) в хондроцитах, полученных от пациентов с ОА [63]. При этом сверхэкспрессия IL-37 в хондроцитах способствовала снижению уровня MMP-13. Экспрессия Runx2, остеогенного активатора транскрипции, усиливается при ОА. Было показано, что Runx2 активирует экспрессию MMP-13 хондроцитами.

MMP-1 является еще одной желатиназой, синтез которой в хондроцитах повышается при ОА. MMP-3, также известный как стромелизин-1, расщепляет коллаген II типа и агрекан. Показано, что хемокин CX3CL1 индуцирует выработку MMP-3 зависимым от концентрации и времени способом в синовиальных фибробластах, полученных от пациентов с ОА [30]. Помимо этого, в нескольких исследованиях выявлен повышенный уровень MMP-3 в хондроцитах при ОА [66]. Индукция MMP-3 была связана с экспрессией miR-149 и miR-454 при ОА.

MMP-2 и MMP-9 ответственны за расщепление внеклеточного матрикса, цитокинов и хемокинов, а их синтез повышается в хрящевой ткани при ОА [63]. Экспрессия MMP-10 хондроцитами также увеличивается на ранней и терминальной стадии ОА [23]. Предполагается, что дисбаланс между количеством MMP и их ингибиторов TIMP связан с разрушением суставов при ОА.

Синтез TIMP-2, TIMP-3 и TIMP-4 был повышен, а TIMP-1 — снижен в хондроцитах у пациентов с ОА.

Оксид азота, индуцируемая синтаза оксида азота (*i*NOS) и простаглицлиновый путь [циклооксигеназа-2 (COX-2), простаглицлин E2 (PGE2)] также являются неотъемлемой частью патогенеза ОА. IL-1 β активирует *i*NOS и COX-2 при ОА, что приводит к увеличению продукции NO и PGE2. Повышенный уровень NO ингибирует синтез коллагена II типа и протеогликана. Кроме того, активированный PGE2 ингибирует пролиферацию хондроцитов и снижает синтез компонентов внеклеточного матрикса. IL-1 β также стимулирует выработку дезинтеграрина и MMP с мотивом тромбоспондина (ADAMTS-5), агреканызы, которая вызывает деградацию агреканов. Было обнаружено повышение синтеза *i*NOS, NO, COX-2, PGE2, ADAMTS-5, ADAMTS-4, VEGF в хондроцитах при моделировании ОА *in vivo*. Это приводило к усиленной продукции факторов воспаления и деградации компонентов внеклеточного матрикса в ткани хряща [47].

Таким образом, оксидативный стресс приводит к ускоренному старению хондроцитов [16]. Он активирует сигнальный путь p38-MAPK, синтез проапоптозных белков p16, p21, p53 и приводит к снижению синтеза пролиферотропного белка PCNA и антиоксидантного фермента SOD2 хондроцитами. Все это приводит к формированию SASP хондроцитов и может приводить к развитию ОА (рис. 1).

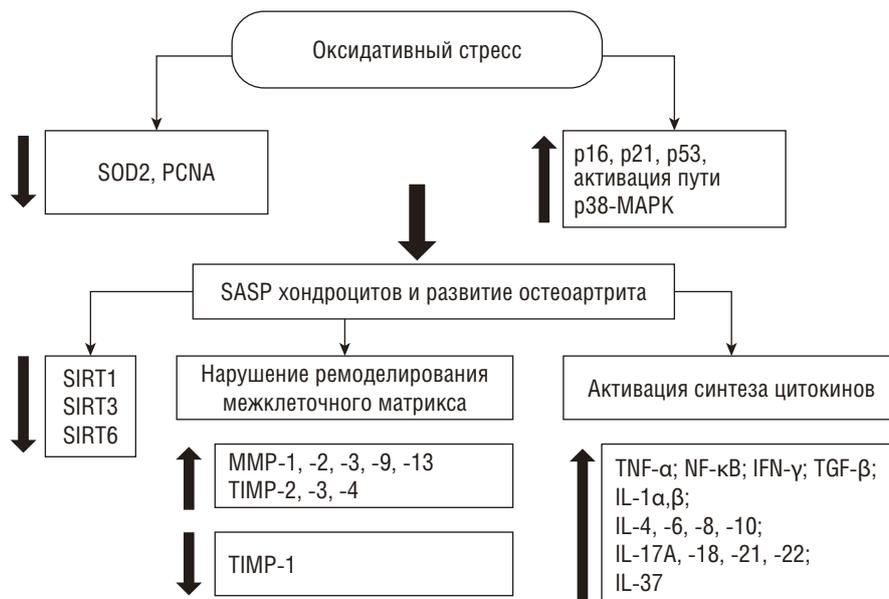


Рис. 1. Оксидативный стресс и молекулярные маркеры старения хондроцитов, вовлеченные в патогенез остеоартрита

Перспективы применения пептидов для терапии остеоартрита

Поиск новых методов терапии ОА является актуальной задачей геронтологии и гериатрии в связи с высокой распространенностью этого заболевания. Особо следует подчеркнуть медико-социальное значение ОА, так как при этой патологии существенно снижаются функциональные возможности суставов. Это является причиной иммобилизации больных и увеличения тяжести течения коморбидных заболеваний — сердечно-сосудистых, сахарного диабета, ХОБЛ, старческой астении — по данным Минтруда России и Росстата. ОА в последние 15 лет является ведущей причиной инвалидности взрослого населения.

Хондропротекция предлагает профилактические стратегии, которые могут замедлить прогрессирование патологии суставов и утрату их функции, а также снизить выраженность болевого синдрома путем воздействия на сигнальные пути воспаления [1]. Однако для успеха таких стратегий требуется подход, обеспечивающий целенаправленное воздействие на патофизиологию ОА на уровне всех тканей сустава. В настоящее время проводятся исследования, направленные на решение этой задачи. Так, результаты клинического исследования I фазы показали, что низкомолекулярное вещество UBХ0101 уменьшало боль в суставах и улучшало их функцию у пациентов с ОА при удовлетворительной безопасности и переносимости. Однако исследование II фазы не подтвердило эффективность UBХ0101 при ОА [68].

Большое внимание уделяется изучению возможности расширения целевого назначения пациентам с ОА уже известных лекарственных средств (например, препаратов, которые сегодня применяют при остеопорозе). Эти препараты могут потенциально использоваться и при определенных подтипах ОА, поскольку остеопороз и ОА имеют общие черты в плане вовлечения в патологический процесс костной ткани. Хотя такое репозиционирование препаратов для лечения остеопороза показало обнадеживающие результаты при доклиническом тестировании на моделях ОА, клинические исследования не подтвердили это предположение.

Другой фармакотерапевтический подход к лечению ОА основан на применении сенолитиков. Сенолитические препараты направлены на предотвращение заболевания, связанного со старением, путем таргетной активации апоптоза в стареющих клетках. Также применяют сеноморфные препараты, которые подавляют формирование SASP путем

снижения активности белков, связанных с воспалением, таких как mTOR, или прямого ингибирования активности факторов SASP, таких как IL-6 и TNF- α . Этот подход успешно применяют в экспериментальных моделях *in vivo*, таких как идиопатический легочный фиброз, атеросклероз и рак, но пока еще нет данных о его эффективности при ОА [14].

Для снижения выраженности болевого синдрома при ОА применяют нестероидные противовоспалительные препараты — ингибиторы SOD-2, опиоиды, кортикостероиды и др. На сегодняшний день ни один из этих препаратов не смог остановить прогрессирование ОА. Кроме того, многие препараты для облегчения течения ОА имеют ряд побочных действий [4], а также ограничений и противопоказаний, которые часто встречаются у лиц пожилого возраста с ОА.

Для стимуляции регенерации хрящевой ткани используют корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани, препараты, содержащие хондроитина сульфат (высокомолекулярный мукополисахарид, содержащийся в различных типах соединительной ткани) и глюкозамин [29]. Однако оценка результатов рандомизированных клинических исследований не дает возможности сделать вывод об эффективности применения этих препаратов.

В связи с этим на сегодняшний день остается актуальным дальнейшее изучение патогенеза ОА, а также поиск новых эффективных и безопасных препаратов для профилактики и лечения этого заболевания. Для решения этой задачи в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии были созданы полипептидный комплекс хрящей (Сигумир) и трипептид АЕД (Карталакс).

Сигумир — полипептидный комплекс, получаемый путем экстракции из хрящевой и костной тканей молодых животных. В состав Сигумира входят пептиды с молекулярной массой 75–10 000 Да. Сигумир рекомендован для профилактики и поддерживающей терапии при заболеваниях опорно-двигательного аппарата — артрозе и артрите, ревматизме, остеохондрозе, остеопорозе, подагре и др.

В Институте токсикологии ФМБА России был проведен анализ состава полипептидного комплекса хрящей. В нем методами матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) и ультраэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (УЭЖХ-МС) был найден трипептид АЕД (Карталакс), обладающий биологической активностью, сходной с Сигумиром [2]. Структура пептида представлена на рис. 2. Карталакс реко-

мендован для профилактики и комплексной терапии следующих заболеваний: артроз и артрит, остеохондроз, остеопороз, дегенеративно-дистрофические заболевания суставов, ревматизм, последствия травм суставов, подагра, системная профилактика костно-суставных травм в спорте, системные заболевания соединительной ткани, предоперационный и послеоперационный периоды при операциях на суставах, профилактика дегенеративных процессов в позвоночнике и суставах у людей пожилого и старческого возраста. Поскольку трипептид является небольшой молекулой, он не распознается клетками иммунной системы, не вызывает аллергической реакции и других побочных эффектов. Это обстоятельство особенно важно при лечении пациентов старших возрастных групп.

В двух экспериментальных моделях травматического перелома у старых кроликов выявлен репаративный эффект полипептидного комплекса, экстрагированного из хрящевой и костной тканей, в отношении костной ткани. В обследуемой группе на место костного дефекта делали ежедневные аппликации полипептидным комплексом из хрящевой и костной тканей в дозе 0,7 мг/кг, растворенного в 2 мл физиологического раствора, в течение 5 дней. У животных контрольной группы заживление происходило естественным путем. На 28-й день после применения полипептидного комплекса наблюдали образование полноценной плоской губчатой кости. В контрольной группе в это время костный дефект сохранялся. Во втором эксперименте кроликам под наркозом в бедро вводили тefлоновую фистулу, которую фиксировали к бедренной кости. Такой дизайн эксперимента позволяет оценить миграцию костномозговых элементов в образовавшееся пустотное пространство. Животным экспериментальной группы с 1-го по 7-й день эксперимента в просвет фистулы вводили полипептидный комплекс хрящевой и костной тканей в дозе 0,7 мг в 1 мл физиологического раствора. Под действием полипептидного комплекса формирование костной ткани наблюдали на 3-й неделе эксперимента. В контрольной группе (введение физиологического раствора) такой эффект достигался позже, только к концу 4-й недели исследования [5].

В другом эксперименте моделировали развитие посттравматического ОА у крыс. Для этого животным наносили травму в области внутреннего мышечка бедренной кости. На 5-е сутки у крыс развивались дегенеративно-дистрофические изменения хрящевой ткани суставной поверхности, характерные для ОА. Животные экспериментальных

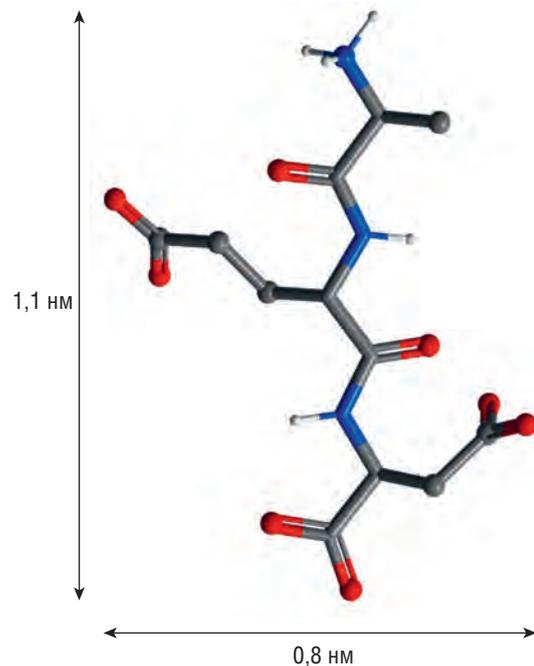


Рис. 2. Двухмерная структура трипептида Карталакса

групп получали внутримышечно полипептидный комплекс хрящевой и костной тканей в дозе 0,02 мг или 0,2 мг в 0,4 мл физиологического раствора 1 раз в день на протяжении 10 дней. Крысам контрольной группы по той же схеме вводили 0,4 мл физиологического раствора. На 28-е сутки эксперимента под действием полипептидного комплекса хрящевой и костной тканей происходило восстановление структуры хрящевой ткани [5].

В другом экспериментальном исследовании было показано восстановление минеральной плотности костной ткани у крыс после овариоэктомии (модель остеопороза) под действием полипептидного комплекса хрящевой и костной тканей и трипептида АЕД. Исследование было проведено на 100 крысах линии Wistar (половозрелые самки). Остеопороз моделировали путем овариоэктомии (удаления яичников). Через 1 мес после овариоэктомии у крыс по данным денситометрии наблюдали снижение минеральной плотности костной ткани. Крыс разделили на несколько групп: 1-я — контрольная (без операции, инъекции физиологического раствора); 2-я — овариоэктомия; 3-я — Карталакс (10 мкг) начиная с 4-го дня после овариоэктомии; 4-я — Карталакс (10 мкг) начиная с 30-го дня после овариоэктомии; 5-я — Сигумир (1 мг) начиная с 4-го дня после овариоэктомии; 6-я — Сигумир (1 мг) начиная с 30-го дня после овариоэктомии. Сигумир, начиная с 30-го дня после овариоэктомии, повышал сниженную минеральную плотность костной ткани. Через 1 мес

после окончания введения препарата достигнутый эффект сохранялся, тогда как для Карталакса сохранения эффекта не наблюдали, хотя в процессе применения препарата минеральная плотность костной ткани повышалась [3]. Результаты этого экспериментального исследования легли в основу рекомендации длительного применения Карталакса и Сигумира для профилактики остеопороза, особенно у женщин старше 50 лет.

Также было показано положительное влияние Карталакса на метаболизм кальция в костной ткани. Нарушение обмена кальция в костной ткани приводит к развитию остеопороза. В эксперименте было изучено влияние Карталакса на морфофункциональную организацию кальцитонин-продуцирующих клеток щитовидной железы эпифизэктомированных крыс. Эпифизэктомия — удаление эпифиза, центрального органа нейроиммуноэндокринной системы. Эта операция приводит к нарушению функций щитовидной железы и развитию остеопороза. Через 21 сут после эпифизэктомии крысам линии Wistar инъекционно вводили Карталакс в дозе 0,5 мкг на крысу в течение 10 дней (подопытная группа), животным контрольной группы по той же схеме вводили физиологический раствор. На 3–12-е сутки после окончания инъекций Карталакса наблюдали восстановление структуры ткани щитовидной железы у крыс после эпифизэктомии. Карталакс способствовал увеличению количества С-клеток щитовидной железы и восстановлению их функции, что указывает на усиление процесса резорбции кальция в костной ткани. Эти данные могут иметь важное значение при лечении остеопороза.

Для выявления молекулярного механизма действия полипептидного комплекса хрящевой и костной тканей и трипептида АЕД были проведены исследования в культурах ткани хряща молодых и старых крыс. Рост хондроцитов оценивали по индексу площади. Это отношение суммы площади центральной зоны эксплантата (фрагмента хряща) и периферической зоны (клетки, образовавшиеся рядом с исходным фрагментом хряща путем деления) к площади центральной зоны в процентах. Установлено, что оба пептидных препарата повышали индекс площади хряща на 18–38%. Кроме того, Сигумир и Карталакс стимулировали синтез молекулярного маркера пролиферации клеток хряща — РСНА и снижали синтез молекулы $p53$ — пускового фактора апоптоза [6].

Активация гена $p53$ индуцирует апоптоз и старение хондроцитов. Оксидативный стресс, вызванный воспалительной реакцией при ОА, повышает

экспрессию $p53$. Подавление экспрессии $p53$ предотвращает апоптоз хондроцитов. РСНА (ядерный антиген пролиферирующей клетки) — белок, который действует как кофактор ДНК-полимеразы δ и участвует в репарации ДНК и делении клетки. При ОА пролиферативный потенциал хондроцитов снижается, что приводит к нарушению структуры и функции хряща. Полипептидный комплекс хрящевой и костной тканей и трипептид АЕД восстанавливают в хондроцитах синтез РСНА и способствуют репарации хряща при ОА.

Эффективность применения Сигумира оценивали у 33 больных 42–59 лет с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника. Пациенты контрольной группы получали общепринятое лечение. Пациенты основной группы в дополнение к общепринятому лечению получали Сигумир по 1–2 капсулы 2–3 раза в день в течение 30 дней. После курса лечения Сигумиром у 67,4% больных снижалась выраженность болевого синдрома. Наибольший эффект был получен у пациентов более молодого возраста с начальной стадией заболевания. Это связано с тем, что прогрессирование заболевания, сопровождающееся на рентгенограмме артрозными изменения межпозвонковых дисков, способствует развитию спондилеза и нейротрофических нарушений. Положительный эффект препарата на основе полипептидного комплекса хрящевой и костной тканей отмечали и по данным рентгенографии.

Применение Сигумира в течение 45–60 дней у больных ОА коленных суставов (7 мужчин и 3 женщины, 45–78 лет) способствовало снижению выраженности болевого синдрома и увеличению подвижности суставов в 68,5% случаев. При этом наиболее полно болевая симптоматика исчезала при рентгенологически определяемых начальных стадиях заболевания: сужение суставной щели между надколенником и бедром, латеральные остеофиты надколенника и мышечка бедра.

Эффективность применения Карталакса изучали у пациентов 52–72 лет с ОА коленных суставов. Больным старше 65 лет с выраженной деформацией суставов Карталакс дополнительно к общепринятому лечению применяли ежедневно в течение 20 дней по 6 капсул в день. Пациентам 60–65 лет со средней степенью деформации суставов Карталакс назначали ежедневно в течение 20 дней по 4 капсулы в день. Больным 52–60 лет с начальной стадией развития заболевания (боли в суставах) Карталакс применяли ежедневно в течение 20 дней по 1 капсуле 2 раза в день. Контрольная группа больных получала общепри-

нятое лечение. Применение Карталакса снижало выраженность болевого синдрома у всех групп пациентов в 55–63% случаев. При этом наиболее полно болевая симптоматика исчезала при рентгенологически определяемых начальных стадиях заболевания: сужение суставной щели между надколенником и бедром, латеральные остеофиты надколенника и мышечка бедра. Существенной динамики рентгенологических симптомов в этот период не наблюдали. При этом у больных в развернутой стадии артроза также наблюдали аналогичную динамику субъективных показателей, но менее выраженную. Эта стадия заболевания была диагностирована у лиц более старшей возрастной группы, поэтому подобные субъективные ощущения характеризовались как очень благоприятные.

Таким образом, полипептидный комплекс хрящевой и костной тканей Сигумир и входящий в его состав трипептид АЕД Карталакс показали высокую эффективность в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОА, остеопороз, остеохондроз и другие), в эксперименте и клинической практике. Трипептид АЕД нормализует плотность костной ткани при остеопорозе за счет регуляции функции кальцитонинпродуцирующих клеток щитовидной железы. Механизмом действия полипептидного комплекса хрящевой и костной тканей и трипептида АЕД является их способность снижать синтез проапоптозного белка p53 и повышать синтез белка пролиферации PCNA в хондроцитах.

Заключение

Окислительный стресс является одним из основных факторов формирования SASP хондроцитов. Индуцированный свободными радикалами SASP хондроцитов вызывает в них метаболические изменения, которые со временем могут способствовать развитию остеоартрита. Окислительный стресс приводит к укорочению длины теломер, повышению экспрессии проапоптозного протеина p53, ингибиторов циклинзависимой киназы p21 и p16, активации пути p38-МАРК, снижению синтеза пролиферотропного белка PCNA и антиоксидантного фермента SOD2 хондроцитами. Эти события формируют SASP хондроцитов и повышают вероятность развития остеоартрита. SASP хондроцитов характеризуется снижением синтеза сиртуинов (SIRT1, 3, 6), нарушением ремоделирования межклеточного матрикса (повышение синтеза MMP-1, -2, -3, -9, -13 и TIMP-2, -3, -4, снижение син-

теза TIMP-1) и активацией продукции цитокинов (IL-1 α , β , -4, -6, -8, -10, -17A, -18, -21, -22, -37, TNF- α , NF- κ B, TGF- β , IFN- γ).

Перспективными кандидатами для предотвращения формирования SASP хондроцитов и терапии остеоартрита являются пептидные биорегуляторы Сигумир и Карталакс. Это молекулы с физиологическим механизмом действия, обладающие геропротекторными и хондропротекторными свойствами. Полипептидный комплекс хрящевой и костной тканей Сигумир содержит низкомолекулярные пептиды, обладающие тканеспецифическим действием на клетки хрящевой и костной тканей, выражающимся в повышении их пролиферативной активности и оптимизации обменных процессов. Применение Сигумира снижает выраженность дегенеративно-дистрофических изменений хрящевой поверхности суставов при остеоартрите за счет нормализации метаболизма хондроцитов и межклеточного матрикса. Активным началом полипептидного комплекса хрящевой и костной тканей является трипептид АЕД, обладающий аналогичной биологической активностью. Полипептидный комплекс хрящевой и костной тканей и трипептид АЕД снижают синтез белка p53 и повышают экспрессию протеина PCNA, препятствуя формированию SASP хондроцитов. Можно предположить, что эти пептидные биорегуляторы будут регулировать синтез и других компонентов SASP, что требует проведения молекулярных исследований в моделях старения хондроцитов *in vitro*.

Таким образом, понимание молекулярных механизмов старения хондроцитов и формирования SASP имеет важное фундаментальное и практическое значение для разработки геропротекторных средств, эффективных при остеоартрите.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Егоров И.В. Хондропротективная терапия остеоартрита: дань традиции или доказанная необходимость? // Рос. мед. журн. Мед. обозрение. 2022. Т. 6, № 8. С. 480–485.
2. Журкович И.К., Ковров Н.Г., Рыжак Г.А. и др. Идентификация коротких пептидов в составе полипептидных комплексов, выделенных из органов животных // Успехи современной биол. 2020. Т. 140, № 2. С. 140–148.
3. Повознюк В.В., Хавинсон В.Х., Макогончук А.В. и др. Изучение влияния пептидных регуляторов на структурно-функциональное состояние костной ткани крыс при старении // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 2. С. 134–137
4. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Выпуск 17. М.: РЛС-МЕДИА, 2009.
5. Рыжак Г.А., Попович И.Г., Хавинсон В.Х. Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-

- двигательного аппарата (обзор экспериментальных данных) // Патогенез. 2019. Т. 17, № 3. С. 13–24.
6. Смирнов А.В., Чалисова Н.И., Рыжак Г.А. и др. Геропротекторное действие аминокислот и трипептидов в культуре ткани хряща крысы // Успехи геронтол. 2011. Т. 24, № 1. С. 139–142.
 7. Almeida M., O'Brien C.A. Basic biology of skeletal aging: role of stress response pathways // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2013. Vol. 68, № 10. P. 1197–1208.
 8. Ashraf S., Cha B.-H., Kim J.-S. et al. Regulation of senescence associated signaling mechanisms in chondrocytes for cartilage tissue regeneration // Osteoarthr. Cartilage. 2016. Vol. 24, № 2. P. 196–205.
 9. Basisty N., Kale A., Jeon O.H. et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development // PLoS Biol. 2020. Vol. 18. P. e3000599.
 10. Batshon G., Elayyan J., Qiq O. et al. Serum NT/CT SIRT1 ratio reflects early osteoarthritis and chondrosenescence // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79, № 10. P. 1370–1380.
 11. Blaney Davidson E.N., Van Caam A.P., Van der Kraan P.M. Osteoarthritis year in review 2016: biology // Osteoarthr. Cartilage. 2017. Vol. 25, № 2. P. 175–180.
 12. Chen C., Zhou M., Ge Y., Wang X. SIRT1 and aging related signaling pathways // Mech. Ageing Dev. 2020. Vol. 187. P. 111215.
 13. Chen Q., Wu S., Wu Y. et al. miR-149 suppresses the inflammatory response of chondrocytes in osteoarthritis by down-regulating the activation of TAK1/NF- κ B // Biomed. Pharmacother. 2018. Vol. 101. P. 763–768.
 14. Childs B.G., Gluscevic M., Baker D.J. et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing // Nat. Rev. Drug Discov. 2017. Vol. 16. P. 718–735.
 15. Chow Y.Y., Chin K.-Y. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis // Mediators Inflamm. 2020. Vol. 2020. P. 8293921.
 16. Coryell P.R., Brian O.D., Loeser R.F. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2021. Vol. 17, № 1. P. 47–57.
 17. Del Rey M.J., Valin A., Usategui A. et al. Senescent synovial fibroblasts accumulate prematurely in rheumatoid arthritis tissues and display an enhanced inflammatory phenotype // Immunol. Ageing. 2019. Vol. 16. P. 29.
 18. Deligne C., Casulli S., Pigenet A. et al. Differential expression of interleukin-17 and interleukin-22 in inflamed and non-inflamed synovium from osteoarthritis patients // Osteoarthr. Cartilage. 2015. Vol. 23, № 11. P. 1843–1852.
 19. Diekman B.O., Sessions G.A., Collins J.A. et al. Expression of p16INK 4a is a biomarker of chondrocyte aging but does not cause osteoarthritis // Aging Cell. 2018. Vol. 17. P. e12771.
 20. Ding L., Hong X., Sun B. et al. IL-37 is associated with osteoarthritis disease activity and suppresses proinflammatory cytokines production in synovial cells // Sci. Reports. 2017. Vol. 7, № 1. P. 11601.
 21. Ding Y., Wang L., Zhao Q. et al. MicroRNA-93 inhibits chondrocyte apoptosis and inflammation in osteoarthritis by targeting the TLR4/NF- κ B signaling pathway // Int. J. molec. Med. 2019. Vol. 43, № 2. P. 779–790.
 22. Dudek M., Gossan N., Yang N. et al. The chondrocyte clock gene Bmal1 controls cartilage homeostasis and integrity // J. clin. Invest. 2016. Vol. 126, № 1. P. 365–376.
 23. Favero M., Belluzzi E., Trisolino G. et al. Inflammatory molecules produced by meniscus and synovium in early and end-stage osteoarthritis: a coculture study // J. Cell. Physiol. 2019. Vol. 234, № 7. P. 11176–11187.
 24. Greene M.A., Loeser R.F. Aging-related Inflammation in Osteoarthritis // Osteoarthr. Cartilage. 2015. Vol. 23, № 11. P. 1966–1971.
 25. Gui T., He B., Gan Q., Yang C. Enhanced SOCS3 in osteoarthritis may limit both proliferation and inflammation // Biotech. Histochem. 2017. Vol. 92, № 2. P. 107–114.
 26. Hashimoto S., Nishiyama T., Hayashi S. et al. Role of p53 in human chondrocyte apoptosis in response to shear strain // Arthr. and Rheum. 2009. Vol. 60. P. 2340–2349.
 27. He Q., Sun C., Lei W., Ma J. SOCS1 regulates apoptosis and inflammation by inhibiting IL-4 signaling in IL-1 β -stimulated human osteoarthritic chondrocytes // BioMed Res. Int. 2017. Vol. 2017. P. 9.
 28. He Y., Wu Z., Xu L. et al. The role of SIRT3-mediated mitochondrial homeostasis in osteoarthritis // Cell. molec. Life Sci. 2020. Vol. 77, № 19. P. 3729–3743.
 29. Henrotin Y., Mobasheri A., Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? // Arthr. Res. Ther. 2012. Vol. 14, № 1. P. 201.
 30. Hou S.M., Hou C.H., Liu J.F. CX3CL1 promotes MMP-3 production via the CX3CR1, c-Raf, MEK, ERK, and NF- κ B signaling pathway in osteoarthritis synovial fibroblasts // Arthr. Res. Ther. 2017. Vol. 19, № 1. P. 282.
 31. Jeon O.H., David N., Campisi J., Elisseeff J.H. Senescent cells and osteoarthritis: a painful connection // J. clin. Invest. 2018. Vol. 128, № 4. P. 1229–12371.
 32. Jeon O.H., Kim C., Laberge R.-M. et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment // Nat. Med. 2017. Vol. 23. P. 775–781.
 33. Jiang Y., Zhu L., Zhang T. et al. BRD4 has dual effects on the HMGB1 and NF- κ B signalling pathways and is a potential therapeutic target for osteoarthritis // Biochim. Biophys. Acta — Molec. Basis Dis. 2017. Vol. 1863, № 12. P. 3001–3015.
 34. Kim H.J., Park S.R., Park H.J. et al. Potential predictive markers for proliferative capacity of cultured human articular chondrocytes: PCNA and p21 // Artif. Organs. 2005. Vol. 29, № 5. P. 393–398.
 35. Kojima H., Inoue T., Kunimoto H., Nakajima K. IL-6-STAT3 signaling and premature senescence // JAKSTAT. 2013. Vol. 2, № 4. P. e25763.
 36. Li H., Xie S., Qi Y. et al. TNF- α increases the expression of inflammatory factors in synovial fibroblasts by inhibiting the PI3K/AKT pathway in a rat model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis // Exp. Ther. Med. 2018. Vol. 16, № 6. P. 4737–4744.
 37. Liu Y., Zhang Z., Li T. et al. Senescence in osteoarthritis: from mechanism to potential treatment // Arthr. Res. Ther. 2022. Vol. 24, № 1. P. 174.
 38. Ma C.H., Wu C.H., Jou I.M. et al. PKR activation causes inflammation and MMP-13 secretion in human degenerated articular chondrocytes // Redox. Biol. 2018. Vol. 14. P. 72–81.
 39. Min S., Wang C., Lu W. et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, osteoprotegerin, and TNF- α in knee osteoarthritis patients // Clin. Rheumatol. 2017. Vol. 36, № 10. P. 2351–2358.
 40. Minguzzi M., Cetrullo S., D'Adamo S. et al. Emerging players at the intersection of chondrocyte loss of maturational arrest, oxidative stress, senescence and low-grade inflammation in osteoarthritis // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018. Vol. 2018. P. 3075293.
 41. Monasterio G., Castillo F., Rojas L. et al. Th1/Th17/Th22 immune response and their association with joint pain, immunological bone loss, RANKL expression and osteoclast activity in temporomandibular joint osteoarthritis: a preliminary report // J. Oral Rehab. 2018. Vol. 45, № 8. P. 589–597.
 42. Ni S., Miao K., Zhou X. et al. The involvement of follistatin-like protein 1 in osteoarthritis by elevating NF- κ B-mediated inflammatory cytokines and enhancing fibroblast like synoviocyte proliferation // Arthr. Res. Ther. 2015. Vol. 17, № 1. P. 91.
 43. Ogrodnik M., Salmonowicz H., Jurk D., Passos J.F. Expansion and cell-cycle arrest: common denominators of cellular senescence // Trends Biochem. Sci. 2019. Vol. 44. P. 996–1008.
 44. Pearson M.J., Herndler-Brandstetter D., Tariq M.A. et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, № 1. P. 3451.
 45. Peng H.Z., Yun Z., Wang W., Ma B.A. Dual specificity phosphatase 1 has a protective role in osteoarthritis fibroblast-like synoviocytes via inhibition of the MAPK signaling pathway // Molec. Med. Rep. 2017. Vol. 16, № 6. P. 8441–8447.
 46. Philipot D., Guerit D., Platano D. et al. p16INK4a and its regulator miR-24 link senescence and chondrocyte terminal dif-

- ferentiation-associated matrix remodeling in osteoarthritis // *Arthr. Res. Ther.* 2014. Vol. 16, № 1. P. R58.
47. *Qu R., Chen X., Wang W. et al.* Ghrelin protects against osteoarthritis through interplay with Akt and NF- κ B signaling pathways // *FASEB J.* 2018. Vol. 32, № 2. P. 1044–1058.
48. *Rosales C.* Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 113.
49. *Rosenzweig D.H., Ou S.J., Quinn T.M.* P38 mitogen-activated protein kinase promotes dedifferentiation of primary articular chondrocytes in monolayer culture // *J. Cell. molec. Med.* 2013. Vol. 17, № 4. P. 508–517.
50. *Scanzello C.R.* Role of low-grade inflammation in osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumat.* 2017. Vol. 29, № 1. P. 79–85.
51. *Schmidli M.R., Fuhrer B., Kurt N. et al.* Inflammatory pattern of the infrapatellar fat pad in dogs with canine cruciate ligament disease // *BMC Veterinary Res.* 2018. Vol. 14, № 1. P. 161.
52. *Shan Y., Qi C., Liu Y. et al.* Increased frequency of peripheral blood follicular helper T cells and elevated serum IL-21 levels in patients with knee osteoarthritis // *Molec. Med. Rep.* 2017. Vol. 15, № 3. P. 1095–1102.
53. *Sun T., Li X., Song H. et al.* miR-146a aggravates LPS-induced inflammatory injury by targeting CXCR4 in the articular chondrocytes // *Cell. Physiol. Biochem.* 2017. Vol. 44, № 4. P. 1282–1294.
54. *Sun Y., Zhou L., Lv D. et al.* Poly(ADP-ribose) polymerase 1 inhibition prevents interleukin-1 β -induced inflammation in human osteoarthritic chondrocytes // *Acta Biochim. Biophys. Sinica.* 2015. Vol. 47, № 6. P. 422–430.
55. *Takebe K., Nishiyama T., Hayashi S. et al.* Regulation of p38 MAPK phosphorylation inhibits chondrocyte apoptosis in response to heat stress or mechanical stress // *Int. J. molec. Med.* 2011. Vol. 27. P. 329–335.
56. *Van Deursen J.M.* The role of senescent cells in ageing // *Nature.* 2014. Vol. 509. P. 439–446.
57. *Wang T., Wang Y., Liu L. et al.* Research progress on sirtuins family members and cell senescence // *Europ. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 193. P. 112207.
58. *Wu Y., Chen L., Wang Y. et al.* Overexpression of Sirtuin 6 suppresses cellular senescence and NF- κ B mediated inflammatory responses in osteoarthritis development // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 17602.
59. *Wu Y., Li Z., Jia W. et al.* Upregulation of stanniocalcin-1 inhibits the development of osteoarthritis by inhibiting survival and inflammation of fibroblast-like synovial cells // *J. Cell. Biochem.* 2019. Vol. 120, № 6. P. 9768–9780.
60. *Xia J., Ni Z., Wang J. et al.* Overexpression of lymphocyte activation gene-3 inhibits regulatory T cell responses in osteoarthritis // *DNA Cell. Biol.* 2017. Vol. 36, № 10. P. 862–869.
61. *Xie L., Xie H., Chen C. et al.* Inhibiting the PI3K/AKT/NF- κ B signal pathway with nobiletin for attenuating the development of osteoarthritis: in vitro and in vivo // *Food Function.* 2019. Vol. 10, № 4. P. 2161–2175.
62. *Xu M., Bradley E.W., Weivoda M.M. et al.* Transplanted senescent cells induce an osteoarthritis-like condition in mice // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2017. Vol. 72. P. 780–785.
63. *Yang Q., Ding W., Cao Y. et al.* Interferonregulatoryfactor-8(IRF-8) regulates the expression of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) in chondrocytes // *Cell. Stress Chaperones.* 2018. Vol. 23, № 3. P. 393–398.
64. *Yang W., Kang X., Liu J. et al.* Clock gene Bmal1 modulates human cartilage gene expression by crosstalk with Sirt1 // *Endocrinology.* 2016. Vol. 157, № 8. P. 3096–3107.
65. *Yu C.D., Miao W.H., Zhang Y.Y. et al.* Inhibition of miR-126 protects chondrocytes from IL-1 β induced inflammation via upregulation of Bcl-2 // *Bone Joint Res.* 2018. Vol. 7, № 6. P. 414–421.
66. *Zeng R. M., Lu X. H., Lin J. et al.* Knockdown of FOXM1 attenuates inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes // *Int. Immunopharmacol.* 2019. Vol. 68. P. 74–80.
67. *Zhang G., Sun Y., Wang Y. et al.* miR-502-5p inhibits IL-1 β -induced chondrocyte injury by targeting TRAF2 // *Cell. Immunol.* 2016. Vol. 302. P. 50–57.
68. *Zhang X.X., He S.H., Liang X. et al.* Aging, Cell Senescence, the Pathogenesis and Targeted Therapies of Osteoarthritis // *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 728100.
69. *Zhang Y., Unnikrishnan A., Deepa S.S. et al.* A new role for oxidative stress in aging: the accelerated aging phenotype in Sod1(-/-) mice is correlated to increased cellular senescence // *Redox Biol.* 2017. Vol. 11. P. 30–37.

Поступила в редакцию 12.04.2023

После доработки 23.05.2023

Принята к публикации 29.05.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 3. P. 313–323

S.N. Myakisheva¹, N.S. Linkova^{1,2,3}, E.O. Kozhevnikova¹, G.A. Ryzhak¹

CHONDROCYTES SECRETORY PHENOTYPE ASSOCIATED WITH AGING: ROLE IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS AND PROSPECTS FOR PEPTIDE BIOREGULATION

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110, e-mail: ibg@gerontology.ru; ² Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligovskii pr., St. Petersburg 191036; ³ Belgorod National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308009

Osteoarthritis (OA) is a socially significant age-associated disease, for the treatment of which a search for new effective drugs is underway. The development of OA correlates with the development of the aging-associated secretory chondrocyte phenotype (SASP). The purpose of the review is to analyze the pool of signaling molecules that form SASP of chondrocytes in OA and substantiate the possibility of peptide chondroprotection. It has been established that SASP of chondrocytes is characterized by a decrease in the synthesis of sirtuins, impaired remodeling of the extracellular matrix, and activation of cytokine production. Sigmur, a polypeptide complex of cartilage and bone tissues of young animals, and the AED tripeptide (Kartalax) have shown high efficacy in animal models of OA and oral administration in patients with OA of older age groups. These peptide substances regulate the synthesis of proapoptotic and proliferotropic molecules that form the SASP of chondrocytes.

Key words: SASP, chondrocytes, osteoarthritis, cellular aging, peptide geroprotectors