

Клинико-патогенетические взаимосвязи молекулярной регуляции апоптоза и клеточной дифференцировки при остеоартрите

Максим Александрович Кабалык*, Наталья Геннадьевна Плехова, Александра Викторовна Лагурева, Алексей Борисович Суняйкин

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-030

Цель. Установить клинико-патогенетические закономерности между уровнями апоптоза и регуляторами роста и дифференцировки (ингибитором роста 1, индуцированным оксидативным стрессом; фактором роста и дифференцировки 5) при остеоартрите.

Методы. В условиях ревматологического кабинета Владивостокской поликлиники №3 были обследованы 65 пациентов с остеоартритом коленных суставов I–IV стадий по Kellgren в возрасте 66,5±8,0 лет. В качестве группы сравнения в исследование были включены 25 добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, не имевших клинических и рентгенологических проявлений остеоартрита. Для определения концентрации искоемых молекул в крови пациентов, включённых в исследование, использовали иммуноферментный анализ.

Результаты. У больных остеоартритом по сравнению с группой контроля отмечены статистически значимые повышения уровней Fas, фактора роста и дифференцировки 5 и соотношения «фактор роста и дифференцировки 5/ингибитор роста 1, индуцированный оксидативным стрессом». Показатели Fas были достоверно ниже на «поздних» III–IV стадиях остеоартрита по сравнению с I и II стадиями. Уровень фактора роста и дифференцировки 5 имел более низкие значения у больных с III–IV стадиями остеоартрита по сравнению с I и II. По мере прогрессирования рентгенологических симптомов остеоартрита зарегистрировано снижение соотношения «фактор роста и дифференцировки 5/ингибитор роста 1, индуцированный оксидативным стрессом», которое было достоверно ниже на II и III стадиях по сравнению с I стадией.

Вывод. Внешний путь апоптоза имеет большое значение при формировании болевого синдрома при остеоартрите, а его поддержание реализуется по другим механизмам, к которым можно отнести влияние оксидативного стресса через опосредованное ингибитором роста 1, индуцированным оксидативным стрессом, угнетение клеточного цикла, снижение участия фактора роста и дифференцировки 5 в процессах дифференцировки и регуляции синтеза белков внеклеточного матрикса хрящевой ткани.

Ключевые слова: остеоартрит, апоптоз, клеточная дифференцировка, оксидативный стресс.

Clinical and pathogenetic interrelation between molecular regulation of apoptosis and cell differentiation in osteoarthritis

M.A. Kabalyk, N.G. Plekhova, A.V. Lagureva, A.B. Sunyaykin
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To determine clinical and pathogenetic relationship between the levels of apoptosis and growth and differentiation regulation (growth inhibitor 1 induced by oxidative stress, growth/differentiation factor 5) in osteoarthritis.

Methods. In a rheumatology office of Vladivostok polyclinic №3 65 patients with knee osteoarthritis Kellgren grade 1–4 aged 66.5±8.0 years were examined. 25 healthy volunteers matched by sex and age without clinical and radiologic manifestations of osteoarthritis were included into control group. To measure concentration of the studied molecules in study patients' blood, ELISA method was used.

Results. Patients with osteoarthritis compared to control group had statistically significantly increased levels of Fas, growth/differentiation factor 5 and ratio of growth/differentiation factor 5/growth inhibitor 1 induced by oxidative stress. Fas levels were significantly lower in late stages 2–4 of osteoarthritis compared to stages 1 and 2. Growth/differentiation factor 5 level was lower in patients with stage 3–4 of osteoarthritis compared to stages 1 and 2. As radiologic signs of osteoarthritis progressed, decrease of the ratio of growth/differentiation factor 5/growth inhibitor 1 induced by oxidative stress, was registered which was significantly lower in stages 2 and 3 compared to stage 1.

Conclusion. Extrinsic pathway of apoptosis plays a big role in forming pain syndrome in osteoarthritis, and its maintenance is provided by other mechanisms which include influence of oxidative stress via inhibition of cell cycle mediated by growth inhibitor 1 induced by oxidative stress, reduced involvement of growth/differentiation factor 5 in differentiation processes and regulation of protein synthesis of extracellular cartilaginous tissue matrix.

Keywords: osteoarthritis, apoptosis, cell differentiation, oxidative stress.

Остеоартрит (ОА) — распространённое заболевание соединительной ткани, затрагивающее все ткани сустава. Субхондральная кость и суставной хрящ — ключевые участники патологического процесса при ОА [1]. Одна из гипотез объясняет развитие ремоделирования и дегенерации хрящевой и костной тканей при ОА нарушением пролиферации, дифференцировки и апоптозом хондроцитов и остеобластов [2]. Есть основания полагать, что нарушению нормальной архитектуры сустава способствует активация матриксных протеиназ, цитокинов [3].

В последние годы большое значение в изучении патогенеза ОА отводят роли факторов транскрипции, которые запускают экспрессию патологических генов, приводя к нарушениям клеточной дифференцировки, пролиферации и фенотипическим перестройкам [1]. Так, была доказана патогенетическая роль ядерного фактора транскрипции-кВ, ядерно-цитоплазматического фактора 2, митоген-активированной киназы и других факторов активации транскриптома [4].

Активация факторов транскрипции служит, с одной стороны, защитой клеток-участников патогенеза ОА от оксидативного стресса и провоспалительных цитокинов [5], с другой — поддерживает патологические фенотипы клеточной дифференцировки и запускает апоптоз [6]. В ряде исследований было показано, что при ОА есть тенденция к усилению проапоптотических и антипролиферативных процессов в костной ткани. [3]. Принято считать, что апоптоз при ОА реализуется через систему Fas-лиганда (FasL), известную также как Apo-1 и CD95 [7]. При этом Fas может принимать участие одновременно в рецепции проапоптотических внешних сигналов и быть участником формирования апоптосомы в комплексе FasL-Fas-FADD-прокапаза-8 [7].

Нарушениям процессов клеточной дифференцировки в современной научной литературе уделяют всё большее внимание. Изучение факторов роста и дифференцировки [например, трансформирующего фактора роста β_1 и mTOR (от англ. Mammalian Target Of Rapamycin — мишень для рапамицина у млекопитающих)] позволило установить их связь с провоспалительным статусом больных ОА, интенсивностью молекулярных процессов дегенерации внеклеточного матрикса [8]. Было показано, что низкие уровни факторов роста связаны

с высоким уровнем боли у больных ОА [9].

В этом контексте актуальным представляется изучение роли фактора роста и дифференцировки 5 (GDF5 — от англ. Growth Differentiation Factor 5), который обеспечивает клеточные коммуникации и синхронизацию в процессе хондрогенной дифференцировки стволовой клетки [10]. Кроме того, высказано предположение, что GDF5 участвует в восстановлении тканей суставов [11], ингибирует апоптоз совместно с белком морфогенеза костной ткани 2 (BMP2 — от англ. Bone Morphogenetic Protein 2) через его рецептор (BMPR2) [12], стимулирует хондрогенез, активирует синтез белков внеклеточного матрикса — глюкозаминогликанов и коллагена II типа [13].

Другой потенциальный участник патогенеза ОА — ингибитор роста 1, индуцированный оксидативным стрессом (OSGIN1 — от англ. Oxidative Stress induced Growth INhibitor 1). Эффекты OSGIN1 заключаются в угнетении клеточного роста и пролиферации под влиянием активных форм кислорода [14]. OSGIN1 активирует апоптоз через зависимый от ядерно-цитоплазматического фактора 2 сигнальный каскад [15].

Научный и практический интерес современной ревматологии представляет изучение механизмов управления дифференцировкой и клеточным циклом в плане расшифровки патогенетических паттернов ОА, разработки перспективных таргетных лекарственных препаратов.

Цель исследования — установить клинико-патогенетические закономерности между уровнями апоптоза и регуляторами роста и дифференцировки (OSGIN1, GDF5) при ОА.

В условиях ревматологического кабинета Владивостокской поликлиники №3 были обследованы 65 пациентов (7 мужчин и 58 женщин) с ОА коленных суставов I–IV стадий по Kellgren в возрасте $66,5 \pm 8,0$ лет. В качестве группы сравнения в исследование были включены 25 добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, не имевших клинических и рентгенологических проявлений ОА.

Критерием исключения было наличие у пациента следующих заболеваний: ревматоидный артрит, системные воспалительные суставные заболевания, подагра, псевдоподагра, болезнь Педжета, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона, первичный синовияльный

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включённых в исследование

Показатель	Группа остеоартрита (n=65)	Группа сравнения (n=25)
	Значения	
Возраст, годы	66,5±8,0	59,6±7,2
Женщины, n (%)	57 (89,2)	21 (70%)
Длительность остеоартрита, годы	9,1±6,1 (от 1 до 30)	—
Рентгенологическая стадия остеоартрита, n (%):		
– I	16 (24,6)	—
– II	36 (55,4)	
– III–IV	13 (20,0)	
WOMAC, суммарный балл	108,9±46,8 (от 23 до 227)	12,2±8,3 (от 0 до 32)
Боль по WOMAC, баллы	22,0±9,6	0
Боль по WOMAC, n (%):		
– низкая	18 (27,7)	—
– умеренная	26 (40)	
– высокая	21 (32,3)	

Примечание: WOMAC (от англ. Western Ontario and McMaster University Arthritis Index) — индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера.

хондрохроматоз, хондрокальциноз, асептический некроз головки бедренной кости или костей голени, хирургические операции на коленном суставе, заболевания почек, острые соматические или хронические заболевания в стадии обострения, травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 мес до включения в исследование, переломы мышечков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, а также отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки суставного статуса использовали опросник WOMAC (от англ. Western Ontario and McMaster University Arthritis Index — индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера) — для самостоятельной оценки больным выраженности боли (в покое и при ходьбе — 5 вопросов) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (сумма вопросов). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови.

Для определения концентраций искомым молекул в крови пациентов, включённых в исследование, использовали иммуноферментный анализ. Применяли коммерческие наборы для определения Fas, GDF5, OSGIN1 (производитель: Cloud-Clone Corp., США).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Количественные данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический z-критерий Манна–Уитни. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

У больных OA (табл. 2) по сравнению с группой сравнения наблюдали статистически значимые повышения уровней Fas ($z=2,5$, $p < 0,05$), GDF5 ($z=3,8$, $p < 0,05$) и соотношения GDF5/OSGIN1 ($z=2,6$, $p < 0,05$). Уровень OSGIN1 и соотношение GDF5/Fas были выше у больных OA, но не имели значимых различий с контролем. У больных женского пола по сравнению с мужчинами в группе OA выявлено достоверно более высокое содержание Fas ($z=2,1$, $p < 0,05$) и значимо более низкие показатели GDF5 ($z=-2,3$, $p < 0,05$). В контрольной группе различий в изучаемых показателях не было ($p > 0,05$).

Таблица 2. Уровни Fas, OSGIN1, GDF5 и их соотношений у больных ОА и представителей контрольной группы

Показатель	Группа ОА	Группа сравнения	p
Fas, пг/мл	28,17±6,14	18,55±4,13	<0,05
OSGIN1, пг/мл	5,95±1,27	4,69±1,69	>0,05
GDF5, пг/мл	1129,31±160,66	747,75±91,25	<0,05
GDF5/OSGIN1	285,77±56,59	147,59±50,37	<0,05
GDF5/Fas	47,22±9,99	36,28±14,07	>0,05

Примечание: OSGIN1 (от англ. Oxidative Stress induced Growth INhibitor 1) — ингибитор роста 1, индуцированный оксидативным стрессом; GDF5 (от англ. Growth Differentiation Factor 5) — фактор роста и дифференцировки 5; ОА — остеоартрит; p — статистическая значимость различий между группами.

Таблица 3. Уровни Fas, OSGIN1, GDF5 и их соотношений при разных стадиях остеоартрита

Показатель	Стадия остеоартрита		
	I	II	III–IV
Fas, пг/мл	28,03±4,20	30,27±7,76	22,49±4,64#*
OSGIN1, пг/мл	5,14±0,82	6,47±1,59	5,50±0,82
GDF5, пг/мл	1149,54±113,97	1224,65±132,49	827,37±95,11#*
GDF5/OSGIN1	223,65±28,99	189,28±21,44*	150,43±20,15#
GDF5/Fas	41,01±7,02	40,45±8,99	36,78±6,51

Примечание: *статистически значимые различия с I стадией по критерию Манна–Уитни, p <0,05; #статистически значимые различия со II стадией по критерию Манна–Уитни, p <0,05; OSGIN1 (от англ. Oxidative Stress induced Growth INhibitor 1) — ингибитор роста 1, индуцированный оксидативным стрессом; GDF5 (от англ. Growth Differentiation Factor 5) — фактор роста и дифференцировки 5.

Корреляционный анализ показал, что в группе больных ОА уровень Fas обратно коррелировал с возрастом ($r=-0,31$, $p <0,05$). Соотношение GDF5/Fas прямо пропорционально возрастало по мере увеличения возраста больных ОА ($r=0,39$, $p <0,05$). У лиц без ОА выявлена прямая корреляционная закономерность между соотношением GDF5/Fas и возрастом ($r=0,32$, $p <0,05$), уровень Fas не имел значимой связи с возрастом ($r=-0,1$, $p >0,05$).

Изучаемые показатели изменялись по мере прогрессирования рентгенологических симптомов ОА. Так, уровень Fas и соотношение GDF5/OSGIN1 обратно коррелировали с размерами краевых остеофитов (соответственно $r=-0,32$, $p <0,05$ и $r=-0,29$, $p <0,05$). Показатели Fas были ниже на «поздних» III–IV стадиях ОА (табл. 3) по сравнению с I и II стадиями (соответственно $z=-2,0$, $p <0,05$ и $z=-2,4$, $p <0,05$).

Уровни OSGIN1 и соотношение GDF5/Fas статистически значимо не менялись по мере прогрессирования ОА ($p >0,05$). Уровень GDF5 имел более низкие значения у больных с III–IV стадиями ОА по сравнению

с I и II стадиями (соответственно $z=-2,1$, $p <0,05$ и $z=-2,6$, $p <0,05$). По мере прогрессирования рентгенологических симптомов ОА происходило снижение соотношения GDF5/OSGIN1, которое было ниже на II и III стадиях по сравнению с I стадией (соответственно $z=-2,0$, $p <0,05$ и $z=-2,4$, $p <0,05$).

У всех больных ОА на момент включения в исследование присутствовали боль и функциональный дефицит, которые оценивались по русскоязычной версии анкеты WOMAC и статистически значимо коррелировали со стадией (соответственно $r=0,68$, $p <0,05$ и $r=0,44$, $p <0,05$) и продолжительностью заболевания (соответственно $r=0,62$, $p <0,05$ и $r=0,87$, $p <0,05$). Уровень боли и функционального дефицита в группе больных ОА не коррелировал с возрастом больных (соответственно $r=0,08$, $p >0,05$ и $r=0,20$, $p >0,05$).

Для оценки роли апоптоза и механизмов его регуляции в патогенезе боли при ОА все больные были разделены по уровню боли на три группы: «низкий» (5–15 баллов по WOMAC), «умеренный» (16–30 баллов), «высокий» (31–50 баллов).

Таблица 4. Уровни Fas, OSGIN1, GDF5 и их соотношений при разных уровнях боли у больных остеоартритом

Показатель	Уровень боли по WOMAC		
	низкий	умеренный	высокий
Fas, пг/мл	30,24±6,61	30,41±5,88	23,61±4,01*#
OSGIN1, пг/мл	4,77±0,92	5,52±0,84	6,73±0,76*
GDF5, пг/мл	1345,17±126,84	1176,61±163,06	940,76±109,83*
GDF5/OSGIN1	282,01±29,33	210,14±25,14*	139,77±15,94*#
GDF5/Fas	44,48±9,12	38,69±10,81	37,86±8,88

Примечание: *статистически значимые различия с группой с низким уровнем боли по критерию Манна–Уитни, $p < 0,05$; #статистически значимые различия с группой с умеренным уровнем боли по критерию Манна–Уитни, $p < 0,05$; OSGIN1 (от англ. Oxidative Stress induced Growth INhibitor 1) — ингибитор роста 1, индуцированный оксидативным стрессом; GDF5 (от англ. Growth Differentiation Factor 5) — фактор роста и дифференцировки 5; WOMAC (от англ. Western Ontario and McMaster University Arthritis Index) — индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера.

Концентрация OSGIN1, как показано в табл. 4, была статистически значимо больше у больных с «высоким» уровнем боли по сравнению с группой «низкой» боли ($z=2,4$, $p < 0,05$). Уровни Fas, GDF5 и соотношение GDF5/OSGIN1 имели тенденцию к уменьшению по мере усиления боли и были достоверно ниже у больных с «высоким» уровнем боли по сравнению с больными, имевшими «низкую» боль (соответственно $z=-2,3$, $p < 0,05$; $z=-2,0$, $p < 0,05$ и $z=-2,6$, $p < 0,05$).

В ряде исследований было показано, что активация ядерного фактора транскрипции-кВ — ключевой путь реализации апоптоза при ОА [16]. Данный сигнальный каскад, как известно, инициируется внешними факторами (цитокинами, активными формами кислорода) через Fas-лиганд.

В нашем исследовании показано, что у больных ОА происходит увеличение содержания Fas в плазме крови, что характеризует значимую проапоптотическую активность. Однако уровень Fas у больных ОА снижается по мере увеличения возраста пациентов, что не характерно для лиц без ОА. Подобная динамика прослеживается по мере увеличения рентгенологических симптомов ОА. Очевидно, что по мере старения у больных ОА снижается проапоптотический потенциал.

Можно предположить, что снижение угнетения запрограммированной клеточной гибели на поздних стадиях заболевания характеризует сформированный клеточный фенотип клеток-мишеней — гипертрофическую остеогенную дифференцировку хондроцитов суставного хряща и остеоподобную

дифференцировку остеоцитов субхондральной кости [12]. Этим можно объяснить обратную корреляционную связь уровня Fas и размеров краевых остеоцитов.

Фактор роста и дифференцировки GDF5 регулирует экспрессию коннексина, обеспечивает клеточные коммуникации и синхронизацию в процессе хондрогенной дифференцировки стволовой клетки [10]. GDF5 — внеклеточная сигнальная молекула, член семейства трансформирующего фактора роста β . Она участвует в развитии, поддержании и восстановлении тканей суставов [11].

GDF5 ингибирует апоптоз совместно с BMP2 через BMPR2 в стенке сосудов и не участвует в сигнальных путях активации транскрипции митоген-активированной киназы и Smad [17]. GDF5 принимает участие в нейротрофических функциях и секретируется в серотонин- и дофаминергических нейронах мозга [18]. GDF5 стимулирует хондрогенез, активирует синтез белков внеклеточного матрикса — глюкозаминогликанов и коллагена II типа [13].

Результаты нашего исследования позволяют судить о том, что по мере прогрессирования ОА снижается уровень GDF5. Этот феномен служит свидетельством депрессии регенераторных и антиапоптотических потенциалов суставного хряща и субхондральной кости. Однако нельзя исключить, что на поздних стадиях ОА регуляция апоптоза осуществляется по внутреннему пути, при этом реактивность клеток на внешние стимулы слабеет. С большой уверенностью можно предположить, что фенотипические

особенности хондроцитов и остеобластов, наблюдаемые на поздних стадиях ОА, формируются на фоне снижения уровней регуляторов направления дифференцировки.

OSGIN1 угнетает клеточный рост и пролиферацию под влиянием активных форм кислорода [14]. Активация апоптоза с участием данного ингибитора роста происходит через путь фактора транскрипции ядерно-цитоплазматического фактора 2 [15]. Предполагают, что активация OSGIN1 способствует угнетению клеточного цикла с целью защиты от провоспалительных атак цитокинов и оксидативного стресса [19].

Клеточное повреждение сопровождается активацией активных форм кислорода и повреждением мембран митохондрий и лизосом, то есть формированием оксидативного стресса [20]. Активные формы кислорода в свою очередь инициируют апоптоз хондроцитов, приводя к боли и дисфункции суставов [21].

Результаты нашего исследования не показали достоверных различий уровня OSGIN1 у больных ОА по сравнению с контролем и по мере прогрессирования заболевания. Можно предположить, что регуляция клеточного цикла при ОА реализуется без ключевого участия фактора транскрипции — ядерно-цитоплазматического фактора 2. Однако изучение соотношения фактора роста и ингибитора (GDF5/OSGIN1) показало, что по мере прогрессирования ОА преобладают эффекты OSGIN1 по сравнению с GDF5. Это даёт основание предположить, что в условиях оксидативного стресса, наблюдаемого при ОА, OSGIN1 обеспечивает замедление дифференцировки клеток-мишеней. На начальных стадиях действует GDF5 с антагонистическим эффектом, однако соотношение GDF5/OSGIN1 изменяется по мере прогрессирования в пользу преобладания тормозных влияний OSGIN1.

ВЫВОДЫ

1. Активность Fas-зависимого апоптоза при остеоартрите меняется в зависимости от уровня боли: при низком и умеренном уровнях боли обнаружены более высокие уровни Fas.

2. Можно предположить, что внешний путь апоптоза имеет большое значение при формировании болевого синдрома, а его поддержание реализуется по другим механизмам. К таким механизмам можно отнести влияние оксидативного стресса

через опосредованное ингибитором роста 1, индуцированным оксидативным стрессом, угнетение клеточного цикла, снижение участия фактора роста и дифференцировки 5 в процессах дифференцировки и регуляции синтеза белков внеклеточного матрикса хрящевой ткани. Однако патогенетическую роль этих медиаторов ещё предстоит уточнить.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кабалык М.А. Биомаркёры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе. *Тихоокеанский мед. ж.* 2017; (1): 36–41. [Kabalyk M.A. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; (1): 36–41. (In Russ.)] DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37–41.
2. Aigner T., Rose J., Martin J. et al. Aging theories of primary osteoarthritis: from epidemiology to molecular biology. *Rejuvenation Res.* 2004; 7 (2): 134–145. DOI: 10.1089/1549168041552964.
3. Давыдов Д.А., Авдалян А.М., Агаджанян В.В. и др. Анализ пролиферативной активности и апоптоза клеток костной ткани головки бедра при различных этиологических формах остеоартроза. *Политравма.* 2016; (4): 69–75. [Davydov D.A., Avdalyan A.M., Agadzhanyan V.V. et al. Analysis of proliferative activity and apoptosis of cells of the femoral head bone in various etiological forms of osteoarthritis. *Politravma*. 2016; (4): 69–75. (In Russ.)]
4. Musumeci G., Castrogiovanni P., Trovato F.M. et al. Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (9): 20560–20575. DOI: 10.3390/ijms160920560.
5. Schneider N., Mouithys-Mickalad A., Lejeune J.P. et al. Oxygen consumption of equine articular chondrocytes: influence of applied oxygen tension and glucose concentration during culture. *Cell Biol. Int.* 2007; 31: 878–886. DOI: 10.1016/j.cellbi.2007.02.002.
6. Кабалык М.А., Гельцер Б.И., Осипов А.Л., Фадеев М.Ф. Белки теплового шока — участники патогенеза остеоартроза. *Казанский мед. ж.* 2016; 97 (5): 744–749. [Kabalyk M.A., Gel'cer B.I., Osipov A.L., Fadeev M.F. Heat shock proteins — participants in osteoarthritis pathogenesis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 97 (5): 744–749. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2016-744.
7. Дубиков А.И., Белоголовых Л.А., Медведь Е.Э. Роль апоптоза в патогенезе ревматоидного артрита и остеоартроза. *Науч.-практ. ревматол.* 2005; 43 (1): 64–68. [Dubikov A.I., Belogolovych L.A., Medved' E.E. The role of apoptosis in pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005; 43 (1): 64–68. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2005-560.
8. Tchetina E.V., Poole A.R., Zaitseva E.M., et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis.* 2013; 2013: 461486. DOI: 10.1155/2013/461486.

9. Четина Е.В., Маркова Г.А., Таскина Е.А. и др. Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом. *Науч.-практ. ревматол.* 2016; 54 (4): 424–431. [Chetina E.V., Markova G.A., Taskina E.A. et al. Molecular mechanisms of pain regulation in patients with osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 54 (4): 424–431. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2016-424-431.
10. Yang X., Shang H., Katz A., Li X. A modified aggregate culture for chondrogenesis of human adipose-derived stem cells genetically modified with growth and differentiation factor 5. *Biores. Open Access.* 2013; 2 (4): 258–265. DOI: 10.1089/biores.2013.0014.
11. Khan I.M., Redman S.N., Williams R. et al. The development of synovial joints. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2007; 79: 1–36. DOI: 10.1016/S0070-2153(06)79001-9.
12. Кабалык М.А. Текстуальные характеристики субхондральной кости при остеоартрозе. *Казанский мед. ж.* 2016; 97 (4): 518–523. [Kabalyk M.A. Textural characteristics of the subchondral bone in osteoarthritis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 97 (4): 518–523. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2016-518.
13. Alexander T.H., Sage A.B., Chen A.C. et al. Insulin-like growth factor-I and growth differentiation factor-5 promote the formation of tissue-engineered human nasal septal cartilage. *Tissue. Eng. Part. C. Methods.* 2010; 16 (5): 1213–1221. DOI: 10.1089/ten.TEC.2009.0396.
14. Brennan M.S., Matos M.F., Richter K.E. et al. The NRF2 transcriptional target, OSGIN1, contributes to monomethyl fumarate-mediated cytoprotection in human astrocytes. *Sci. Rep.* 2017; 7: 42054. DOI: 10.1038/srep42054.
15. Brennan M.S., Patel H., Allaire N. et al. Pharmacodynamics of dimethyl fumarate are tissue specific and involve NRF2-dependent and -independent mechanisms. *Antioxid. Redox. Signal.* 2016; 24 (18): 1058–1071. DOI: 10.1089/ars.2015.6622.
16. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Корецкая Т.Ю. Микрористаллический стресс в патогенезе остеоартроза. *Теран. аpx.* 2016; 88 (5): 32–36. [Dubikov A.I., Kabalyk M.A., Koretskaya T.Yu. Microcrystalline stress in the pathogenesis of osteoarthritis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (5): 32–36. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh201688532-36.
17. Liu Z., Shen J., Pu K. et al. GDF5 and BMP2 inhibit apoptosis via activation of BMP2 and subsequent stabilization of XIAP. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1793 (12): 1819–1827. DOI: 10.1016/j.bbamer.2009.09.012.
18. Kriegelstein K., Suter-Crazzolara C., Hötten G. et al. Trophic and protective effects of growth/differentiation factor 5, a member of the transforming growth factor-beta superfamily, on midbrain dopaminergic neurons. *J. Neurosci. Res.* 1995; 42 (5): 724–732.
19. Federico A., Cardaioli E., Da Pozzo P. et al. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J. Neurol. Sci.* 2012; 322 (1–2): 254–262. DOI: 10.1016/j.jns.2012.05.030.
20. Rezaei M., Rasekh H.R., Ahmadiani A., Pourahmad J. Involvement of subcellular organelles in inflammatory pain-induced oxidative stress and apoptosis in the rat hepatocytes. *Arch. Iran. Med.* 2008; 11 (4): 407–417. DOI: 08114/AIM.0012.
21. Liang Q., Wang X.P., Chen T.S. Resveratrol protects rabbit articular chondrocyte against sodium nitroprusside-induced apoptosis via scavenging ROS. *Apoptosis.* 2014; 19 (9): 1354–1363. DOI: 10.1007/s10495-014-1012-1.

УДК 616.895.8: 616.89-008.444.9

© 2018 Кекелидзе З.И. и соавторы

Механизмы противоправного агрессивного поведения женщин, страдающих шизофренией

Зураб Ильич Кекелидзе¹, Маргарита Александровна Качаева¹,
Рустем Радикович Хамитов², Динара Хасановна Афзалетдинова^{3*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, г. Москва, Россия;

²Казанская психиатрическая больница (стационар) специализированного типа с интенсивным наблюдением, г. Казань, Россия;

³Республиканская клиническая психиатрическая больница, г. Уфа, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-036

Цель. Установление сравнительных клинико-психопатологических и социальных факторов, способствующих реализации внутрисемейных и внесемейных агрессивных действий женщин, страдающих шизофренией, при сопоставлении механизмов совершения противоправных действий.

Методы. Представлены данные исследования 91 пациентки с установленным по Международной классификации болезней 10-го пересмотра диагнозом «шизофрения» (F20.0), непрерывного и эпизодического с нарастающим дефектом типом течения, совершивших агрессивные общественно опасные действия, находящихся на принудительном лечении в Казанской психиатрической больнице специализированного типа с интенсивным наблюдением. Были выделены две группы: первая группа — 57 пациенток, совершивших агрессивные криминальные действия внутри семьи, вторая группа — 34 пациентки, совершившие криминальные действия, направленные против личности, вне семьи. Проведено сравнение между двумя основными научными концепциями по