

ЗАСТОСУВАННЯ ПЛЕЙОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ СТАТИНІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗА

В статті проведено огляд літератури присвяченої плейотропному впливу статинів на суглобовий хрящ при остеоартрозі. Наведено дані експериментальних досліджень *in vitro* на культурах хондроцитів та хряща, *in vivo* на лабораторних тваринах, а також клінічні результати застосування статинів при остеоартрозі на фоні коморбідного стану. Виявлено доведений хондропротекторний ефект статинів в експериментальних дослідженнях та суперечливі дані при клінічному використанні.

Ключові слова: хрящ, остеоартроз, статини.

ВСТУП

Остеоартроз – гетерогенна група захворювань різної етіології, але із схожим біологічними, морфологічними та клінічними проявами, при яких первинно вражається суглобовий хрящ з подальшим втягненням усіх елементів суглоба. Важливим є рання діагностика та виявлення факторів ризику цього захворювання. Безумовно, остеоартроз – дегенеративно-дистрофічне захворювання, але наявність запальної ланки патогенезу становить значний інтерес і потребує свого детального вивчення для розуміння можливого комплексного медикаментозного впливу на цей процес. Експериментальні роботи свідчать, що статини можуть попереджати деградацію матриксу та сповільнювати дегенерацію хряща. За різними даними ця група препаратів зменшують запальний компонент при остеоартрозі, проте механізм їхньої дії та клінічне значення залишається дискусійним. Одним з основних патогенетичних ланок остеоартрозу є активація матриксних металопротеїназ, які є основними катаболічними ферментами, та стимулювання перикисного окислення ліпідів.

Тому, з цих позицій вивчення плейотропних ефектів статинів становить значний клінічний інтерес.

Мета. Провести аналіз ефективності плейотропних ефектів статинів на суглобовий хрящ при остеоартрозі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналітичний огляд релевантної літератури присвяченій впливу статинів на перебіг остеоартрозу та структурно-модифікуючий вплив на суглобовий хрящ у клініці та експерименті.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ще у 1960-х роках Stockwell встановив, що ліпіди в хрящі складають близько 1%, і на відміну від вуглеводів (глюкози) виконують в основному структурну та регуляторну функцію, а не енергетичну. Ліпіди приймають важливу участь у хондрогенезі [2], тому порушення ліпідного обміну у хрящі можна розглядати як одну з складових ланок патогенезу остеоартрозу [11].

Умовно синтез холестерина поділяється на 3 етапи: утворення мевалонату, сквалену та власне холестерину. Основний механізм дії статинів пов'язаний з інгібуванням ферменту 3-гідрокси-3-метилглутатил коензим А (ГМГ-КоА) редуктази, який блокує відновлення ГМГ-КоА до мевалонату, в результаті чого в печінці знижується синтез холестерину, але поряд з цим статини володіють «плейотропними» (позитивні неліпідні) ефектами. Через інгібування синтезу мевалонату, а саме з продукцією його ізопреноїдних похідних – фарнезил пірофосфату та геранілгераніл пірофосфату пов'язують вплив статинів на зменшення матриксних металопротеїназ (ММП) і катаболічних ферментів [18, 19]. Вважають, що статини впливають на метаболізм шляхом пренілювання (посттрансляційна модифікація білка шляхом поєднання фарнезильних та геранілгеранільних груп до С-кінцевих залишків цистеїну), що є ключовим моментом в експресії колагендеградуючих ферментів. Існує гіпотеза підтверджена експериментально, що саме пренілтрансфераза та геранілтрансфераза регулюють синтез колагенази в хондроцитах при остеоартрозі [6, 17].

При остеоартрозі зростає рівень керамідів у синовіальній рідині [13]. З керамідами, які виконують роль медіаторів, їх кількість збільшуються при розпаді протеогліканів матриксу, пов'язують збільшення апоптозу хондроцитів [15]. Збільшення рівнів ендогенних керамідів порушує гомеостаз хрящового матриксу, що призводить до порушення синтезу колагену 2-типу [10]. Кисла керамідаза зменшує кількість керамідів та має позитивний вплив на хондрогенез [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3821643/ – b92-ijms-14-2079316]. Отже, ліпідний обмін у хрящі та синовіальній оболонці має важливе значення в підтри-

манні гомеостазу суглоба, слід відмітити, що порушення ліпідного обміну в організмі призводить до порушень у суглобі та безпосередньо у хрящі.

В патогенезі остеоартрозу ліпіди, а саме холестерин та жирні кислоти, відіграють одну з основних ролей. При остеоартрозі зростає кількість протеаз (ММП), які руйнують матрикс хряща [4]. Слід відмітити, що плейотропні ефекти статинів пов'язані з зменшенням продукції прозапальних ферментів у хрящі та синовіальні оболонці, анаболічному впливу на хондрогенез.

Значний науковий інтерес становлять експериментальні роботи присвячені вивченню впливу статинів на культури хондроцитів. Кількість таких робіт збільшується. Так в експериментах доведено, що статини можуть зменшувати синтез матриксних металопротеїназ-1,-13, а також посилюють синтез протеогліканів в хондроцитах [21].

Так, при застосування парвастатину у культурах хондроцитів стимульованих інтерлейкіном-1 для стимулювання виділення ММП відмічено зменшення експресії генів відповідальних за синтез ММП та незначне зменшення власне активності ензимів (ММП) [5].

В цій статті не висвітлюючи питань мультиморбідності чи коморбідності остеоартрозу при атеросклерозі, відмітимо, що існують роботи в яких доказано взаємозв'язок остеоартрозу та серцево-судинних захворювань, які викликані атеросклерозом [1, 8], дослідження в яких прогресування та розвиток остеоартрозу тісно пов'язують з метаболічним синдромом [22]. В експериментах на тваринах доведено роль атеросклерозу в розвитку остеоартрозу [20].

Однак клінічні дослідження залишають відкритими питання впливу цих препаратів на перебіг та прогресування остеоартрозу. Так, Clockaerts *та співавтори відмічали зменшення прогресування остеоартрозу у пацієнтів на фоні прийому статинів* [9], ці дані підтверджуються дослідженнями проведеними Kadam U.T.[12]. Існують дослідження в яких відмічено відсутність позитивного впливу статинів на перебіг остеоартрозу [7, 14]. В дослідженні проведеному Riddle D.L та співавторами [14] при 4-річному спостереженні за 2207 пацієнтами з остеоартрозом колінних суглобів встановлено відсутність позитивного впливу на функціональний стан колінних суглобів, больовий синдром та рентгенологічну картину (за 4-стадійною класифікацією Kellgren-Lawrence).

Незважаючи на суперечливі клінічні дослідження в експериментах на мишах [21] та щурах [3] застосування статинів зменшувало прогресування остеоартрозу.

Отже, «плейотропні» механізми статинів пов'язані з інгібуванням експресії генів відповідальних за синтез ММП у самих хондроцитах, а також за зменшення продукції ММП синовіоцитами. Анаболічний вплив цих препаратів пов'язаний з продукцією протеогліканів хондроцитами недостатньо висвітлений. Тому, залишається дискусійним питання впливу статинів на перебіг остеоартрозу на різних стадіях та формах захворювання, а також при коморбідних станах, оцінка клінічної ефективності з застосуванням морфологічних методів дослідження та сучасних методів візуалізації (МРТ, МР-артрографія).

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Плейотропні ефекти статинів становлять значний інтерес і відкривають нові можливості у лікуванні остеоартрозу, особливо у пацієнтів з коморбідними станами. Експериментальні роботи мають обнадійливі результати, але клінічні дослідження містять суперечливі дані щодо прогресування остеоартрозу на фоні лікування статинами. Огляд цієї проблеми свідчить про подальшу необхідність клінічних досліджень спрямованих на вивчення впливу плейотропних ефектів статинів та їх клінічну ефективність в клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наумов А. В. Остеоартрит у кардиологического больного: как это происходит / А. В. Наумов, О. Ю. Шевцова, А. Л. Верткин, Д. М. Заиченко // Кардиология: от науки к практике . – 2014. – № 2. – С. 121-132.
2. Aguilar A, Wu S, De Luca F P450 oxidoreductase expressed in rat chondrocytes modulates chondrogenesis via cholesterol- and Indian Hedgehog-dependent mechanisms. *Endocrinology*. 2009 Jun; 150(6):2732-9.
3. Aktas E., Sener E., Gocun P.U. Mechanically induced experimental knee osteoarthritis benefits from anti-inflammatory and immunomodulatory properties of simvastatin via inhibition of matrix metalloproteinase-3. *J. Orthop. Traumatol*. 2011;12:145–151
4. Appleton C.T.G., Pitelka V., Henry J., Beier F. Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1854–1868.
5. Baker JF1, Walsh PM, Byrne DP, Mulhall KJ. Pravastatin suppresses matrix metalloproteinase expression and activity in human articular chondrocytes stimulated by interleukin-1 α . *J Orthop Traumatol*. 2012 Sep;13(3):119-23. doi: 10.1007/s10195-012-0200-4. Epub 2012 Jun 9.
6. Barter M.J., Hui W., Lakey R.L., Catterall J.B., Cawston T.E., Young D.A. Lipophilic statins prevent matrix metalloproteinase-mediated cartilage collagen breakdown by inhibiting protein geranylgeranylation. *Ann. Rheum. Dis*. 2010;69:2189–2198
7. Beattie M.S., Lane N.E., Hung Y.-Y., Nevitt M.C. Association of statin use and development and progression of hip osteoarthritis in elderly women. *J. Rheumatol*. 2005;32:106–110.

8. Cemeroglu O. et al. Hand and heart, hand in hand: is radiological hand osteoarthritis associated with atherosclerosis? *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014; 17: 299–303.
9. Clockaerts S., van Osch G.J.V.M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Verhaar J.A.N., van Glabbeek F., van Meurs J.B., Kerkhof H.J.M., Hofman A., Stricker B.H.C., Bierma-Zeinstra S.M. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:642–647.
10. Gilbert S.J., Blain E.J., Duance V.C., Mason D.J. Sphingomyelinase decreases type II collagen expression in bovine articular cartilage chondrocytes via the ERK signaling pathway. *Arthritis Rheum.* 2008;58:209–220.
11. Gkretsi V., Simopoulou T., Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: Lessons from atherosclerosis. *Prog. Lipid Res.* 2011;50:133–140.
12. Kadam U.T., Blagojevic M., Belcher J. Statin use and clinical osteoarthritis in the general population: A longitudinal study. *J. Gen. Intern. Med.* 2013;28:943–949.
13. Kosinska M.K., Liebisch G., Lochnit G., Wilhelm J., Klein H., Kaesser U., Lasczkowski G., Rickert M., Schmitz G., Steinmeyer J. A lipidomic study of phospholipid classes and species in human synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2323–2333.
14. Riddle D.L., Moxley G., Dumenci L. Associations between statin use and changes in pain, function and structural progression: A longitudinal study of persons with knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72:196–203.
15. Sabatini M., Rolland G., Léonce S., Thomas M., Lesur C., Pérez V., de Nanteuil G., Bonnet J. Effects of ceramide on apoptosis, proteoglycan degradation, and matrix metalloproteinase expression in rabbit articular cartilage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000;267:438–444.
16. Simonaro C.M., Sachot S., Ge Y., He X., Deangelis V.A., Eliyahu E., Leong D.J., Sun H.B., Mason J.B., Haskins M.E., et al. Acid ceramidase maintains the chondrogenic phenotype of expanded primary chondrocytes and improves the chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One.* 2013; 8:e62715.
17. Sverdrup F.M., Yates M.P., Vickery L.E., Klover J.A., Song L.R.-H., Anglin C.P., Misko T.P. Protein geranylgeranylation controls collagenase expression in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthr. Cartil.* 2010;18:948–955.
18. Thunyakitpisal PD, Chaisuparat R. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduced the expression of matrix metalloproteinase-9 (Gelatinase B) in osteoblastic cells and HT1080 fibrosarcoma cells. *J Pharmacol Sci.* 2004;94:403–409.
19. Wilson WR, Evans J, Bell PR, Thompson MM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) decrease MMP-3 and MMP-9 concentrations in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30:259–262.
20. Wouter de Munter, Arjen B Blom, Monique M Helsen, Birgitte Walgreen, Peter M van der Kraan, Leo AB Joosten, Wim B van den Berg, Peter LEM van Lent. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis // *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:R178.
21. Yudoh K, Karasawa R. Statin prevents chondrocyte aging and degeneration of articular cartilage in osteoarthritis (OA) *Aging (Albany NY)* 2010;2:990–8.
22. Zhuo Q., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012;8:729–737.

Бурьянов А. А.¹, Шемета А. А.².

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Кафедра травматологии и ортопедии¹, кафедра общей практики и семейной медицины²

Применение плейотропных эффектов статинов в лечении остеоартроза

*В статье проведен обзор литературы касаясь плейотропного влияния статинов на суставной хрящ при остеоартрозе. Наведены современные данные относительно исследований *in vitro* на культурах хондроцитов и хряща, *in vivo* на лабораторных животных, а также клинические результаты использования статинов при остеоартрозе на фоне коморбидных состояний. Установлен хондропротекторный эффект статинов в экспериментальных исследованиях и противоречивые данные относительно клинического применения.*

Ключевые слова: хрящ, остеоартроз, статины.

Buryanov O.A.¹, Shemeta O.O.².

O. Bogomolets National medical university Department of traumatology and orthopedics¹, department of general practice (family medicine)²

Application of pleiotropic effects of statins in the treatment of osteoarthritis

*The article is a review of the literature dedicated pleiotropic influence of statins on articular cartilage in osteoarthritis patients. Article presents data of experimental research on *in vitro* cultures of chondrocytes and cartilage, *in vivo* in laboratory animals, and clinical results in osteoarthritis use of statins on the background of comorbidities. Discovered proven chondroprotective effect of statins in experimental studies and conflicting data on clinical use.*

Key words: cartilage, osteoarthritis, statins.