



ბარძაყის ძვლის თავის ოსტეოქონდრული ერთეულისა და სინოვიური გარსის სტრუქტურულ-მოლეკულური თავისებურებები და პროგრესიის და რეციდივის მახასიათებლები სხვადასხვა ტიპის ოსტეოართრიტების დროს

კრიტიკული მიმოხილვა

ნინო ქავთარაძე¹; ელენე ქართველიშვილი², შოთა კეპულაძე³, გიორგი ბურკაძე⁴

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ემერიტუს პროფესორი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

აბსტრაქტი

ოსტეოართრიტი, იგივე სახსრების დეგენერაციული დაავადება, წარმოადგენს სახსრების ყველაზე ხშირ პათოლოგიას. როგორც დეგენერაციული დაავადება ოსტეოართრიტი შესაძლებელია განვითარდეს ნებისმიერ სახსარში. ოსტეოართრიტის ფართო კლასიფიკაცია მოიცავს ორ ძირითად ტიპს, როგორცაა პირველადი და მეორეული ოსტეოართრიტი. პირველადი ოსტეოართრიტი იდუაბათიური წარმოშობისაა, ანუ მისი გამომწვევი მიზეზი უცნობია და ჩვეულებრივ ხასიათდება სახსრების მრავლობითი დაზიანებით. რაც შეეხება მეორეულ ოსტეოართრიტს, იგი ჩვეულებრივ ვითარდება ერთ სახსარში. დღეს-დღეობით არ არსებობს აღნიშნული დაზიანებების ერთგვაროვანი კლინიკური მენეჯმენტი. გარდა ამისა ცნობილია, რომ აღნიშნული დაზიანებები პროგრესული ბუნებისაა და შესაძლებელია რეციდივის განვითარება მკურნალობის შემდეგ. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ოსტეოართრიტის პროგრესიის ჰისტოპათოლოგიური და მოლეკულური მახასიათებლების გამოვლენას, რადგან ამ დაზიანებათა პროგნოზის განსაზღვრა მხოლოდ კლინიკური კვლევებით შეუძლებელია. სადღეისოდ არსებული ლიტერატურული მონაცემები ოსტეოართრიტების ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლებისა და მოლეკულური მარკერების შესახებ ძალიან მწირია. თითქმის არ არსებობს ლიტერატურა ოსტეოართრიტის პროგრესიის და რეციდივის რისკის მახასიათებლების შესახებ.

საკვანძო სიტყვები: ოსტეოართრიტი; პროგრესია; რეციდივის რისკი; სინოვიური გარსი;

ოსტეოართრიტი, იგივე სახსრების დეგენერაციული დაავადება, წარმოადგენს სახსრების ყველაზე ხშირ პათოლოგიას ამერიკის შეერთებულ შტატებში. ამ პათოლოგიით დაახლოებით 27 მილიონი ამერიკელია დაავადებული [1]. როგორც დეგენერაციული დაავადება ოსტეოართრიტი შესაძლებელია განვითარდეს ნებისმიერ სახსარში. ოსტეოართრიტის ფართო კლასიფიკაცია მოიცავს ორ ძირითად ტიპს, როგორცაა პირველადი და მეორეული ოსტეოართრიტი [2]. პირველადი ოსტეოართრიტი იდუაპათიური წარმოშობისაა, ანუ მისი გამომწვევი მიზეზი უცნობია და ჩვეულებრივ ხასიათდება სახსრების მრავლობითი დაზიანებით. რაც შეეხება მეორეულ ოსტეოართრიტს, იგი ჩვეულებრივ ვითარდება ერთ სახსარში [2].

მენჯ-ბარძაყის სახსარი წარმოადგენს სხეულის ყველაზე დიდ სახსარს და მისი დაზიანება ოსტეოართრიტით საკმაოდ ხშირია[3]. თანამედროვე გაგებით მენჯ-ბარძაყის სახსრის ოსტეოართრიტი აზიანებს არა მხოლოდ სახსრის ხრტილს, არამედ მთლიან სახსარს. ოსტეოართრიტის პროცესი მოიცავს ხრტილის პროგრესულ კარგვას, სუბქონდრული ცისტების და ოსტეოფიტის ფორმირებას, ზოგჯერ ანთებითი რეაქციის განვითარებით.

ოსტეოართრიტის განვითარება დაკავშირებულია რამდენიმე რისკ-ფაქტორთან, როგორცაა ასაკი, სქესი, სიმსუქნე, გენეტიკა და სხვა ადგილობრივი რისკ-ფაქტორები[4]. ოსტეოართრიტი ძირითადად გავრცელებულია ქალებში. თუმცა, მაღალ ასაკობრივ ჯგუფში მისი პრევალენტობა ასევე იზრდება მამაკაცებშიც. კაცებში ოსტეოართრიტის პრევალენტობა შედარებით უფრო მაღალია 50 წელს გადაცილებულ ასაკში, მაშინ როდესაც ქალებში იგი უფრო ხშირია 50 წლამდე ასაკში. დაავადების კონტროლისა და პრევენციის სხვადასხვა ცენტრების მონაცემებით, მენჯ-ბარძაყის სახსრის ოსტეოართრიტის განვითარების რისკი წარმოადგენს 18,5%-ს მამაკაცებში და 28,6%-ს ქალებში.

მძიმე ფიზიკური დატვირთვა იდენტიფიცირებულია, როგორც მენჯ-ბარძაყის ოსტეოართრიტის პროფესიული რისკ-ფაქტორი. ამის საპირისპიროდ, იმ სუბიექტებს, რომლებიც დღის მანძილზე ორ საათს მაინც ატარებენ მჯდომარე მდგომარეობაში, ნაკლებად უვითარდებათ მენჯ-ბარძაყის სახსრის ოსტეოართრიტი. საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის ნებისმიერი დაზიანებაც ასევე წარმოადგენს ოსტეოართრიტის განვითარების პროგნოზულ ფაქტორს, მაგალითად, მოტეხილობამ, რომელიც მოიცავს სასახსრე ზედაპირს, შესაძლოა, გამოიწვიოს მეორადი ოსტეოართრიტის განვითარება [5]. გარდა ამისა, ისეთი მდგომარეობები, როგორცაა სახსრის დისპლაზია და განვითარების სხვა დარღვევები, რომლებიც იწვევენ სახსრების სტრუქტურულ ანომალიებს, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მენჯ-ბარძაყის სახსრის ოსტეოართრიტის განვითარებაში. მსუბუქი დისპლაზიური ცვლილებები, შესაძლოა, შეუმჩნეველი დარჩეს და განაპირობოს ოსტეოართრიტის განვითარება [6].

მრავალი კვლევა არსებობს ოსტეოართრიტის განვითარებაში გენეტიკური წინასწარგანწყობის როლის შესახებ. მემკვიდრეობითობის შეფასებით აღმოჩნდა, რომ მენჯ-ბარძაყის სახსრის ოსტეოართრიტის განვითარების პროგნოზი შეადგენს 65%-ს. ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა გამოავლინა ოსტეოართრიტის არამენდელური

დამემკვიდრების ნიმუში [5]. მიუხედავად იმისა, რომ ამ კვლევებმა აჩვენა მნიშვნელოვანი გენეტიკური წინასწარგანწყობის წვლილი ოსტეოართრიტის განვითარებაში, დღემდე გამოვლენილ გენეტიკურ ვარიენტებს აქვთ მხოლოდ მცირე ეფექტები, რაც მიუთითებს მის რთულ, პოლიეტიოლოგიურ ბუნებაზე. ასევე დადგენილია, რომ გენეტიკური ფაქტორები მოქმედებენ სქეს-სპეციფიკური მექანიზმით, რაც სავარაუდოდ, მოდულირებულია გარემო და ადგილობრივი ბიომექანიკური ფაქტორებით და განსხვავებულად არის განაწილებული ქალებსა და მამაკაცებში [5].

სინოვიური სახსრები და მათ შორის მენჯ-ბარძაყის სახსარი წარმოადგენს კომპლექსურ სტრუქტურას, რომელიც ხელს უწყობს ძვლების მოძრაობას. ჰიალინურ ხრტილს, რომელიც მოთავსებულია ბარძაყის ძვლის თავში, გააჩნია უნიკალური შესაძლებლობა გაუძლოს დიდ დაწოლას და ამასთანავე შეინარჩუნოს მოძრაობის უნარი. ძალის გადანაწილება ხდება სუბქონდრულად მდებარე ძვალზე და მიიჩნევა, რომ ამ ძვლის მორფოლოგიური შენება პირდაპირ ასახავს მის ფუნქციას [7]. ხრტილსა და ხრტილისქვეშ მდებარე ძვალს ერთად ეწოდება **ოსტეოქონდრული ერთეული**. ოსტეოქონდრულ ერთეულში ჰიალინური ხრტილი დაკავშირებულია სუბქონდრულ ძვალთან კალციფიცირებული ხრტილოვანი ზონით, რომელსაც ეწოდება სუბქონდრული ფირფიტა [8]. ოსტეოქონდრული ერთეული ყალიბდება ოსიფიკაციის საბოლოო ეტაპზე. დაავადების განვითარების პროცესში ოსტეოქონდრული ერთეულის ერთი ნაწილის დაზიანება გავლენას ახდენს მის დანარჩენ ნაწილებზე. ნაჩვენებია, რომ ოსტეოართრიტის პროგრესიის პროცესში ხდება ხრტილის ნახეთქების ფორმირება. ამ დროს შესაძლებელია წარმოიქმნას ახალი სისხლძარღვები, რომლებიც პენეტრირებს კალციფიცირებულ ხრტილში და აძლიერებს სასიგნალო მოლეკულების გაცვლას ძვალსა და ხრტილს შორის [9]. შესაბამისად, შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ ოსტეოართრიტის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ოსტეოქონდრული ერთეულის სხვადასხვა ნაწილებს შორის მჭიდრო კავშირი.

ქონდროციტი წარმოადგენს სასახსრე ხრტილის ჰომეოსტაზურ სენსორს და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნორმალური ფიზიოლოგიური სტრუქტურისა და ფუნქციის შენარჩუნებაში. ბოლო დროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ სასახსრე ქონდროციტების ჰომეოსტაზის დარღვევას იწვევს მრავალი ფაქტორი, მათ შორის არანორმალური მექანიკური დატვირთვა და დაბერება. გარდა ამისა, გენეტიკურმა ცვლილებებმა TGF- β /Smad, Wnt/ β -catenin და Ihh სასიგნალო გზებში, შესაძლოა, დაარღვიოს ბალანსი ანაბოლურ და კატაბოლურ აქტივობას შორის და განაპირობოს უჯრედგარე მატრიქსის შეუქცევადი დეგრადაცია [10].

ენდოქონდრული ოსიფიკაციის დროს ქონდროციტების დიფერენციაცია და მომწიფება რეგულირდება რამდენიმე ძირითადი ზრდის ფაქტორით, მათ შორის TGF- β -ით. ვინაიდან, TGF- β აფერხებს ქონდროციტების მომწიფებასა და დიფერენციაციას, ამ სასიგნალო გზის დათრგუნვა წარმოადგენს ოსტეოართრიტის განვითარების პოტენციურ მექანიზმს. TGF- β სასიგნალო გზის დათრგუნვა დაკავშირებულია ქონდროციტების ჰიპერტროფიასთან, რაც საბოლოოდ იწვევს ხრტილის დეგენერაციას. ამიტომაც, შემოთავაზებულია, ოსტეოართრიტის დროს TGF- β სასიგნალო გზის ფარმაკოლოგიური გააქტიურება სასახსრე ხრტილის მთლიანობის შესანარჩუნებლად. თუმცა, ამ სტრატეგიის გამოყენებისას,

გასათვალისწინებელია, რომ ხანდაზმულ პაციენტებში ანაბოლური ALK5-Smad2/3 სასიგნალო გზა იცვლება კატაბოლურ ALK1-Smad1/5/8 გზამდე, შესაბამისად, TGF- β -ს გააქტიურებამ, შესაძლოა, გააძლიეროს ხრტილის დეგრადაცია [10].

Wnt/ β -catenin სასიგნალო გზა ჩონჩხისა და სახსრების განვითარების პროცესზე, შესაბამისად, შესაძლოა ჩართული იყოს ოსტეოართრიტის პათოგენეზშიც. ინ ვიტრო კვლევებმა აჩვენა, რომ აქტიური β -catenin-ის ჭარბი ექსრესია იწვევს ქონდროციტების ფენოტიპის დაკარგვას, მათ აბერანტულ ჰიპერტროფიას და ამით განაპირობებს მენჯ-ბარძაყის სახსრის ოსტეოართრიტის განვითარებას.

გენეტიკურმა კვლევებმა ასევე აჩვენა, რომ Ihh სასიგნალო გზის გააქტიურება იწვევს ქონდროციტების ჰიპერტროფიასა და შემდგომში სასახსრე ხრტილის სისქისა და პროტეოგლიკანის შემცველობის შემცირებას. რნმ-ის ინტერფერენცია (RNAi) განაპირობებს Ihh სასიგნალო გზის დაბლოკვას ქიმიური ინჰიბიტორებით გამოწვეული მძიმე გვერდითი ეფექტების გარეშე. თუმცა, ეს მექანიზმი, კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვამდე, საჭიროებს დამატებით კვლევებს.

ზემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორების შემდგომი შესწავლა მნიშვნელოვანია ოსტეოართრიტის პროგრესირების რეგულირებისთვის. გარდა ამისა, ამ მექანიზმებმა, შესაძლოა, მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს სასახსრე ხრტილის რეგენერაციის პროცესში.

მენჯ-ბარძაყის სახსრის ოსტეოართრიტის პათოგენეზური მექანიზმები ჯერ-ჯერობით ბოლომდე ცნობილი არაა, თუმცა, ვარაუდობენ, რომ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სინოვიური გარსის დაზიანება. კერძოდ, სინოვიტი წარმოადგენს ერთ-ერთ ძირითად ფაქტორს რომელიც შესაძლებელია ასოცირდებოდეს ოსტეოართრიტის პროგრესიასთან, ხრტილის დაკარგვასა და დაავადების სიმპტომატიკის განვითარებასთან. ამჟამად, საკამათო საკითხს წარმოადგენს, თუ რატომ ხდება სინოვიტი ოსტეოართრიტის დროს. ყველაზე დამაჯერებელ ჰიპოთეზას წარმოადგენს ის, რომ დეგრადირებული ხრტილის ფრაგმენტები ხვდებიან სახსარში. სინოვიური გარსის უჯრედები მათ აღიქვამენ, როგორც უცხო სხეულს და რეაგირებენ ანთებითი მედიატორების წარმოქმნით. ეს მედიატორები ააქტიურებენ ხრტილის ზედაპირულ შრეში არსებულ ქონდროციტებს, რაც იწვევს მეტალოპროტეინაზას სინთეზასა და საბოლოოდ, ხრტილის დეგრადაციას. მედიატორებს ასევე შეუძლიათ გაააქტიურონ სინოვიური ანგიოგენეზი და გაზარდონ სინოვიური უჯრედების მიერ ანთებითი მედიატორებისა და მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების სინთეზი [11].

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ანთებითი მედიატორების ადგილობრივი პროდუქცია ხელს უწყობს სინოვიური უჯრედების გააქტიურებასა და ხრტილის დეგრადაციას. თუმცა, ახალი კვლევებით დადასტურებულია, რომ ოსტეოართრიტიან პაციენტებში ეს ცვლილებები, შესაძლოა, გახდეს სისტემური და ანთებითი რეაქცია გავრცელდეს სახსრის გარეთ, პლაზმასა და პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტებში [11].

ანთებითი რეაქცია გამოწვეულია, როგორც უჯრედგარე მედიატორებით, როგორცაა ციტოკინები და პროტეაზები, ასევე შიდა უჯრედული მექანიზმებით. ეს განაპირობებს ანთებითი მედიატორების რაოდენობის გაზრდასა და დაჟანგული ცილების ელიმინაციის შემცირებას. საინტერესოა, რომ ოქსიდაციურ სტრესს შეუძლია, ხელი შეუწყოს უჯრედების,

მათ შორის, ქონდროციტების ფიზიოლოგიურ დაბერებას. უჯრედულ დონეზე, დაბერება შეიძლება დაიყოს ორ ძირითად კატეგორიად: რეპლიკაციური და სეკრეტორული. ბევრ უჯრედს აქვს შეზღუდული პროლიფერაციული უნარი და მათი გაყოფის სიჩქარე პროლიფერაციის შემდეგ მცირდება (რეპლიკაციური დაბერება). თუმცა, უჯრედების სხვა ტიპებს, როგორცაა ქონდროციტი, აქვს გაყოფის დაბალი უნარი, რაც რეპლიკაციური დაბერების საშუალებას ნაკლებად იძლევა. თუმცა, ამ უჯრედებს აქვთ ხსნადი მედიატორების სინთეზის მაღალი უნარი, რაც მათ სეკრეტორულ დაბერებას განაპირობებს. დაბერებული ქონდროციტები კი ოსტეოართრიტის განვითარებას უწყობენ ხელს.

ოსტეოართრიტის სიხშირე იმატებს მენოპაუზის შემდეგ. ამ მექანიზმის შესასწავლად ჩატარდა კვლევა ოსტეოართრიტის პათოგენეზში ესტროგენის როლის დასადგენად. ესტროგენის რეცეპტორები გვხვდება ქონდროციტებში, სუბქონდრულ ოსტეობლასტებსა და სინოვიური გარსის უჯრედებში. მათი გააქტიურება დამოკიდებულია ესტროგენის კონცენტრაციაზე და ძირითადი ეფექტი გამოხატულია სახსარში IL-1-ის ექსპრესიისა და სეკრეციის დათრგუნვით. მეტიც, საკვერცხის ფუნქციის დათრგუნვას თან ახლავს პრო-ანთებითი ციტოკინების დონის სპონტანური მატება, რამაც, შესაძლოა, მონაწილეობა მიიღოს ზემოთ აღწერილი სინოვიტის განვითარებაში. თუმცა, ამ მოსაზრების დადასტურებისთვის დამატებითი კვლევებია საჭირო.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სინოვიტი განაპირობებს ოსტეოართრიტის პათოფიზიოლოგიასა და სიმპტომებს ანთებითი ციტოკინების, ქემოკინებისა და სხვა მედიატორების პროდუქციის გაზრდის გზით. ამიტომაც, სინოვიალური ანთების აგრესიული ფორმების მკურნალობა წარმოადგენს ოსტეოართრიტის სიმპტომებისა და სტრუქტურის მოდიფიკაციის საფუძველს [12].

გარდა ამისა, ოსტეოართრიტის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს როგორც თანდაყოლილი, ისე შეძენილი იმუნური სისტემის კომპონენტები. ნაჩვენებია, რომ თანდაყოლილი იმუნური სისტემის კონფიგურაციის ამომცნობი რეცეპტორები ამოიცნობენ არამხოლოდ ორგანიზმში მოხვედრილ უცხო პათოგენებს, არამედ ისინი ასევე რეაგირებენ ქსოვილის ლოკალურ დაზიანებაზეც, გამოიცნობენ რა დაზიანებასთან ასოცირებული მოლეკულურ ცვლილებებს. მსგავსი ცვლილებების ამოცნობის შემთხვევაში კონფიგურაციის ამომცნობი რეცეპტორების მიერ ხდება მრავალი სხვადასხვა ანთებითი სასიგნალო გზის გააქტიურება, რომელიც ჩვეულებრივ უზრუნველყოფს იმუნური რეაქციის განვითარებას და ქსოვილის აღდგენას, თუმცა აღნიშნული სასიგნალო გზის ხანგრძლივი დროის მანძილზე აქტივაცია ან მისი რეგულაციის მოშლა შესაძლებელია გახდეს ქრონიკული ანთების და ოსტეოართრიტის განვითარების მიზეზი. ოსტეოართრიტის პათოგენეზთან ასოცირდება სულ მცირე ოთხი ტიპის დაზიანებასთან ასოცირებული მოლეკულური ცვლილებები [13]. ესენია: 1) ექსტრაცელულური მატრიქსის დაშლის პროდუქტები, 2) პლაზმის ცილები, 3) შიდაუჯრედული ალარმინები (განგაშის გამშვები ციტოკინები), რომლებიც გამოთავისუფლდება დაზიანებული უჯრედების მიერ და 4) მიკროსკოპული ზომის კრისტალები, რომლებიც გამოთავისუფლდება ხრტილის დაზიანების შედეგად. ამ დროს გააქტიურებული კონფიგურაციის ამომცნობი რეცეპტორების ტიპია თოლლ-მსგავსი

რეცეპტორები (Toll Like Receptors - TLRs), რომელთა სტიმულაციაც ააქტიურებს სხვადასხვა ანთებით ტრანსკრიპციულ გზებს. ადამიანის 10 ტიპის TLR-დან, ოსტეოართრიტის მქონე პაციენტების სინოვიურ გარსში ყველაზე ხშირადაა გამოვლენილი TLR9. გარდა აღნიშნული მოლეკულებისა, ნაჩვენებია რომ დაზიანებასთან ასოცირებული მოლეკულური ცვლილებების საპასუხოდ ასევე ხდება მაკროფაგების აქტივაცია [14]. რაც შეეხება ადაპტაციურ იმუნურ სისტემას, მისი როლი ოსტეოართრიტის ჩამოყალიბების პროცესში ნაკლებადაა შესწავლილი და თითქმის არ არსებობს მონაცემები ამ საკითხის გარშემო.

Notch და NF-κB სასიგნალო გზები არეგულირებს სახსრის ქონდროციტების ჰომეოსტაზს და მონაწილეობენ ოსტეოართრიტის განვითარებაში სხვადასხვა მექანიზმით. ძვლის ჰომეოსტაზში Notch სასიგნალო გზები განაპირობებს ძვლის ტვინში მეზენქიმური წინამორბედი უჯრედების შენარჩუნებას ოსტეობლასტების დიფერენციაციის სუპრესიის გზით. ამ სასიგნალო გზის არასწორმა აქტივაციამ, შესაძლოა, გამოიწვიოს შუამდებარე და ღრმა შრის ქონდროციტების დეგენერაციული ცვლილებები [15]. ბევრმა ექსპერიმენტულმა კვლევამ დაადასტურა, რომ ქონდროციტებსა და სინოვიურ უჯრედებში NF-κB სასიგნალო გზის გააქტიურება იწვევს ანთებითი ციტოკინებისა და კატაბოლური ფერმენტების გაძლიერებულ წარმოებას. NF-κB სასიგნალო გზა აქტიურდება ოსტეოართრიტულ ქონდროციტებში დაბერებისა და ანთების დროს და ჩართულია მის პათოგენეზში. ეს სასიგნალო გზა მონაწილეობს ანთებასთან დაკავშირებული ფაქტორების, მათ შორის, MMP ცილების, აზოტის ოქსიდის სინთაზას (iNOS), IL-1β და TNFα-ს ინდუცირებაში. ინდუცირებული ციტოკინები კი მეტად ააქტიურებენ სასიგნალო მოლეკულების კასკადს [16].

სხვადასხვა კვლევებით ასევე ნაჩვენებია, რომ ოსტეოართრიტის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლძარღვების ზრდის ფაქტორის მონაწილეობას (vascular endothelial growth factor (VEGF)). ანთებითი სინოვიური გარსის მიერ წარმოქმნილმა VEGF-მა შესაძლებელია ხელი შეუწყოს ანგიოგენეზს და შესაბამისად სახსრის ინფილტრაციას იმუნური უჯრედებით, რომლებიც ხელს უწყობენ ანთების განვითარებას. ცხოველების მოდელებზე ჩატარებული კვლევებით, ნაჩვენებია, რომ VEGF დამიზნებითი თერაპია მნიშვნელოვნად ამცირებს ოსტეოართრიტის პროგრესიას [17].

Schmidt და კოლეგების მიერ მოწოდებულია ანთებითი ინდექსის შეფასება არაანთებითი ანთებითი და რევამტოიდული ართრიტის დიფერენციული დაიგნოსტიკის მიზნით, რომელიც ძირითადად ეფუძნება ოსტეოართრიტების დროს იმუნური ინფილტრატის რაოდენობის შეფასებას. თუმცა ეს არის სადღეისოდ არსებული ერთადერთი კვლევა და საჭიროა დამატებითი კვლევები ანთებითი ინდექსის როლის შესახებ აღნიშნული დაზიანებების დიფერენციულ დიაგნოსტიკაში [18]. გარდა ამისა ანთებითი ინდექსი შესაძლებელია გამოყენებული იქნას სხვადასხვა ტიპის ოსტეოართრიტების პროგრესიის და რეციდივის რისკის შესაფასებლად, თუმცა ამ მიმართულებით კვლევები ჯერ-ჯერობით ჩატარებული არაა.

აღნიშნული ფაქტორების გარდა ოსტეოართრიტის პათოგენეზში ასევე შესაძლებელია მონაწილეობდნენ ღეროვანი უჯრედები. მაგალითად, Haynes და კოლეგების მიერ ნაჩვენებია, რომ სინოვიურ გარსში ვლინდება ღეროვანი უჯრედების მთავარი მარკერის CD44-ის

ექსპრესია. აღნიშნული მარკერის ექსპრესია 10-ჯერ ოსტეოართრიტის დროს. თუმცა, როგორც სხვა დანარჩენი დაკვირვებები, აღნიშნულიც საჭიროებს დამატებით შესწავლას.

ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში გაჩენილი მტკიცებულებები ადასტურებენ, რომ ოსტეოართრიტი წარმოადგენს ჰეტეროგენულ დაავადებას მრავალი კლინიკური და მოლეკულური ფენოტიპით. ამ ფენოტიპების ზუსტი იდენტიფიცირება ამჟამად კვლევის საგანია. მათი შესწავლა მნიშვნელოვანია ოსტეოართრიტის პათოგენეზის ზუსტი მოლეკულური მექანიზმების გასაგებად, რაც შემდგომში განაპირობებს პრევენციისა და მკურნალობის ეფექტური მეთოდების შემუშავებას [19].

ბევრი რამ არის შესწავლილი სტრუქტურული და მოლეკულური ცვლილებების შესახებ, რომელიც მიმდინარეობს ოსტეოართრიტული ხრტილის უჯრედგარე მატრიქსსა და ქონდროციტებში. იმ სტრუქტურულ ცვლილებებს, რომელიც ვლინდება გამოსახულებითი ტექნიკის გამოყენებით სასახსრე ხრტილში, სუბქონდრულ ძვალსა და სხვა პერიარტიკულარულ ქსოვილებში, წინ უსწრებს მოლეკულური ფაზა, რომელიც ფარულად მიმდინარეობს წლების განმავლობაში [19]. არსებობს მთელი რიგი მოლეკულური ცვლილებები, რომელიც ხდება ქონდროციტებსა და უჯრედგარე მატრიქსში. უახლესმა კვლევებმა გამოავლინა ფენოტიპური ცვლილებები უჯრედულ დონეზე, მეტაბოლური ცვლილებები მიტოქონდრიულ და გლიკოლიზურ დონეზე. ხრტილის უჯრედგარე მატრიქსში უფრო მნიშვნელოვანი ცვლილებები ხდება დაავადების შუა და გვიან ეტაპებზე და მათი მონიტორინგი შესაძლებელია უჯრედგარე მატრიქსის დაშლის შედეგად მიღებული ბიოქიმიური მარკერების ანალიზის გამოყენებით [20].

გამოკვლევისთვის ღირებული ბიოქიმიური მარკერები უნდა აკმაყოფილებდნენ შემდეგ კრიტერიუმებს: მათი მიღება შესაძლებელი უნდა იყოს არაინვაზიური პროცედურით, უნდა უზრუნველყოფდნენ დაავადების გამოსავლის პროგნოზსა და გააჩნდეთ პოტენციური თერაპიული მიზნები. ამჟამად, ოსტეოართრიტის დიაგნოსტიკისთვის გამოიყენება სისხლის, შარდისა და სინოვიური სითხის ნიმუშები. სისხლისა და შარდის გამოკვლევა პრიორიტეტულია, რადგან მასალა ადვილად ხელმისაწვდომია, თუმცა, სინოვიური სითხის გამოკვლევით, ცვლილებები, შესაძლოა, ადრეულ ეტაპზე გამოვლინდეს[21].

ცვლილებები, რომელიც მიმდინარეობს ოსტეოართრიტის დროს, საუკეთესოდ გამოვლინდება შრატის ბიომარკერების შესწავლისას. არსებობს სარწმუნო მონაცემები შრატის სხვადასხვა ინტერლეიკინის ოსტეოართრიტის ბიომარკერებად გამოყენების მხარდასაჭერად. როგორც ცნობილია, IL-21 და IL-17a სეკრეტირდებიან T-უჯრედების მიერ და წარმოადგენენ იმუნური პასუხის მედიატორებს. მათი ექსპრესია მკვეთრად არის გაზრდილი ოსტეოართრიტის დროს. შესწავლილია კიდევ ერთი ციტოკინი - IFN- γ , რომლის ექსპრესიაც ასევე მომატებულია ოსტეოართრიტის დროს. თუმცა, IFN- γ პასუხისმგებელია MHC I კლასის მოლეკულების პროდუქციაზე, ამიტომაც, მისი რაოდენობა იზრდება ასეპტიკური ვირუსული ართრიტების დროსაც. შესაბამისად, ის, შესაძლოა, არ წამოადგენს ოსტეოართრიტის სპეციფიკურ ბიომარკერს[21].

შრატის სხვა ცილებიდან მნიშვნელოვანია Fibulin-3, COMP და ColX. Fibulin-3 წარმოადგენს მნიშვნელოვან ბიომარკერს, რადგან მისი ექსპრესია კორელაციაშია დაავადების

გამოსავალთან, შესაბამისად, იძენს პროგნოზულ მნიშვნელობას [22]. COMP ცილასაც პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს და უარყოფით კორელაციაშია დაავადების გამოსავალთან. ამ მარკერის გამოყენებისას, გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ მისი რაოდენობა იმატებს ოსტეოართრიტის დროსაც. თუმცა, ეს უკანასკნელი ასოცირდება სხვა მარკერებთან, მათ შორის რევმატოიდულ ფაქტორთან და ანტი-ციტრულინის ანტისხეულებთან. რაც შეეხება ColX ცილას, წარმოადგენს პოტენციურ ბიომარკერს ოსტეოართრიტისთვის, მაგრამ მისი ექსპრესიის გაზრდა არ ფიქსირდება დაავადების ადრეულ ეტაპზე. ColX ცილის ექსპრესია დამახასიათებელია იმ პაციენტებისთვის, რომელთა KL ქულა >2-ზე [21].

სადღეისოდ არსებული ლიტერატურული მონაცემები ოსტეოართრიტების ჰისტოპათოლოგიური მახასიათებლებისა და მოლეკულური მარკერების შესახებ ძალიან მწირია. თითქმის არ არსებობს ლიტერატურა ოსტეოართრიტის პროგრესიის და რეციდივის რისკის მახასიათებლების შესახებ.

დღეს-დღეობით არ არსებობს აღნიშნული დაზიანებების ერთგვაროვანი კლინიკური მენეჯმენტი. გარდა ამისა ცნობილია, რომ აღნიშნული დაზიანებები პროგრესული ბუნებისაა და შესაძლებელია რეციდივის განვითარება მკურნალობის შემდეგ. დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ოსტეოართრიტის პროგრესიის ჰისტოპათოლოგიური და მოლეკულური მახასიათებლების გამოვლენას, რადგან ამ დაზიანებათა პროგნოზის განსაზღვრა მხოლოდ კლინიკური კვლევებით შეუძლებელია.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] E. R. Vina and C. K. Kwok, "Epidemiology of osteoarthritis: literature update.," *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 30, pp. 160–167, 2018.
- [2] M. Cucchiari, "Basic science of osteoarthritis.," *J. Exp. Orthop.*, vol. 3, Sep. 2016.
- [3] M. J. Lespasio, "Hip Osteoarthritis: A Primer.," *Perm. J.*, vol. 22, 2018.
- [4] K. M. Lee, "Risk factors for osteoarthritis and contributing factors to current arthritic pain in South Korean older adults.," *Yonsei Med. J.*, vol. 56, pp. 124–131, 2015.
- [5] B. Yucesoy, L. E. Charles, B. Baker, and C. M. Burchfiel, "Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: A review," *Work*, vol. 50, no. 2. IOS Press, pp. 261–273, 2015. doi: 10.3233/WOR-131739.
- [6] Murphy NJ, Eyles JP, and Hunter DJ, "Hip osteoarthritis: Etiopathogenesis and implications for management. ," *Adv Ther*, vol. 33, Nov. 2016.

- [7] v. M. old M and Munjal A, “Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb, Hip Joint.,” *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2020.
- [8] B. M. Saltzman and J. C. Riboh, “Subchondral Bone and the Osteochondral Unit: Basic Science and Clinical Implications in Sports Medicine.,” *Sports Health*, vol. 10, p. 412418, 201AD.
- [9] S. R. Goldring and M. B. Goldring, “Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk.,” *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 12, pp. 632–644, Nov. 2016.
- [10] B. Xia, di Chen, J. Zhang, S. Hu, H. Jin, and P. Tong, “Osteoarthritis Pathogenesis: A Review of Molecular Mechanisms,” *Calcified Tissue International*, vol. 95, no. 6. Springer Science and Business Media, LLC, pp. 495–505, Nov. 21, 2014. doi: 10.1007/s00223-014-9917-9.
- [11] F. Berenbaum, “Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!),” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 21, no. 1. pp. 16–21, Jan. 2013. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
- [12] A. Mobasheri, S. Saarakkala, M. Finnilä, M. A. Karsdal, A. C. Bay-Jensen, and W. E. van Spil, “Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis,” *F1000Research*, vol. 8. F1000 Research Ltd, 2019. doi: 10.12688/f1000research.20575.1.
- [13] L. M. Mullen, G. Chamberlain, and S. Sacre, “Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease.,” pp. 1–10, 2015.
- [14] G. Barreto, M. Manninen, and K. K Eklund, “Osteoarthritis and Toll-Like Receptors: When Innate Immunity Meets Chondrocyte Apoptosis.,” *Biology (Basel)*, vol. 9, Mar. 2020.
- [15] Liu Z *et al.*, “Notch signaling in postnatal joint chondrocytes, but not subchondral osteoblasts, is required for articular cartilage and joint maintenance. *Osteoarthritis Cartilage.*,” vol. 24, 2016.
- [16] Taku Saito and Sakae Tanaka, “Molecular mechanisms underlying osteoarthritis development: Notch and NF- κ B,” May 2017.
- [17] M. Nagao, “Vascular Endothelial Growth Factor in Cartilage Development and Osteoarthritis.,” *Sci. Rep.*, vol. 7, Oct. 2017.
- [18] T. Schmidt, “General synovitis score and immunologic synovitis score reflect clinical disease activity in patients with advanced stage rheumatoid arthritis.,” *no*, pp. 1–9, Apr. 2019.
- [19] Bierma-Zeinstra SM and van Middelkoop M, “Osteoarthritis: In search of phenotypes.,” *Nat Rev Rheumatol.* , 2017.
- [20] R. D. Bay-Jensen AC and Kjølgaard-Petersen CF, “Osteoarthritis year in review 2015: soluble biomarkers and the BIPED criteria.,” *Osteoarthritis Cartilage.*, vol. 24, 2016.

- [21] A. Munjal, S. Bapat, D. Hubbard, M. Hunter, R. Kolhe, and S. Fulzele, “Advances in Molecular biomarker for early diagnosis of Osteoarthritis,” *Biomol Concepts*, vol. 10, no. 1, pp. 111–119, 2019, doi: 10.1515/bmc-2019-0014.
- [22] Runhaar J, Sanchez C, Taralla S, Henrotin Y, and Bierma-Zeinstra SM, “Fibulin-3 fragments are prognostic biomarkers of osteoarthritis incidence in overweight and obese women. Osteoarthritis and Cartilage.” *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 24, 2016.

Structural-molecular features of the osteochondral unit of the femur head and the synovial membrane and characteristics of progression and relapse in different types of osteoarthritis

A critical review

Nino Kavtaradze¹; Elene (Dodo) Qartvelishvili², Shota Kepuladze³, Giorgi Burkadze⁴

¹PhD Student at Tbilisi State Medical University; ² Emeritus Professor at Tbilisi State Medical University;

³PhD Student at Tbilisi State Medical University, Clinical Pathologist; ⁴Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology;

Abstract

Osteoarthritis, also known as degenerative joint disease, is the most common joint pathology. As a degenerative disease, osteoarthritis can develop in any joint. Broad classification of osteoarthritis includes two main types such as primary and secondary osteoarthritis. Primary osteoarthritis is of idiopathic origin, i.e. its cause is unknown and is usually characterized by multiple joint damages. Secondary osteoarthritis, usually develops in one joint. Currently, there is no uniform clinical management of these injuries. In addition, it is known that the mentioned lesions are progressive in nature and relapse is possible after treatment. The histopathological and molecular characteristics of the progression of osteoarthritis are of great importance because the prognosis of these lesions cannot be determined only by clinical studies. Currently, available literature data on histopathological characteristics and molecular markers of osteoarthritis are very scarce. There is almost no literature on risk factors for osteoarthritis progression and relapse.

Key words: *osteoarthritis; progress; risk of relapse; synovial membrane;*