

Регенеративная реабилитация при повреждениях хрящевой ткани (обзор литературы)

С.Г. Щербак^{1,2}, О.В. Шнейдер², С.В. Макаренко^{1,2},
Т.А. Камилова², А.С. Голота²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Городская больница № 40, Санкт-Петербург

Regenerative rehabilitation in injuries of cartilaginous tissue (review)

S. Scherbak^{1,2}, O. Shneider², S. Makarenko^{1,2},
T. Kamilova², A. Golota²

¹ St. Petersburg State University

² City Hospital N 40, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Обзорная статья посвящена анализу современного состояния регенеративно-реабилитационного лечения в ортопедии, возможностям восстановления функциональной хрящевой ткани, утраченной в результате старения, травм или болезней. Представлен обзор основных методов и подходов, позволяющих проводить эффективные регенеративно-реабилитационные мероприятия. Изучение молекулярно-генетических основ механотрансдукции и механотерапии позволит идентифицировать гены и молекулы, уровни экспрессии которых могут служить биомаркерами эффективности регенеративно-реабилитационных мероприятий. Эти механизмы представляют собой потенциальные терапевтические мишени для стимуляции регенерации хряща. Основное внимание обращается на выбор индивидуального подхода, как при проведении фундаментальных научных исследований, так и разработке программ реабилитации. Все это позволит значительно улучшить результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: хрящ, реабилитация, регенерация, остеоартроз, физиотерапия, механотрансдукция, механотерапия, молекулярно-генетический механизм

Summary

The review article is devoted to the analysis of the current state of regenerative and rehabilitative treatments in orthopedics, the possibilities of restoring the functioning of cartilaginous tissue lost due to aging, injuries or diseases. An overview of the main methods and approaches to enable effective regenerative and rehabilitation measures is given. The study of the molecular genetic basis of mechanotransduction and mechanotherapy will allow to identify genes and molecules, the expression levels of which can serve as biomarkers of the effectiveness of regenerative-rehabilitation measures. These mechanisms are potential therapeutic targets for stimulating cartilage regeneration. The focus of the article is on the choice of an individual approach, both when conducting basic scientific research and developing rehabilitation programs. All this will significantly improve patient outcomes.

Key words: cartilage, rehabilitation, regeneration, osteoarthritis, physiotherapy, mechanotransduction, mechanotherapy, molecular genetic mechanism

Введение. Регенеративная реабилитация

Регенеративная медицина и реабилитационная медицина стремятся восстановить функционирование ткани, утраченной в результате старения, травм или болезней. В большинстве случаев они применяются последовательно, с регенеративным компонентом, предшествующим физиотерапии. За последнее десятилетие стало очевидно, что эта дихотомия неверна и что клинические результаты намного лучше, когда приемы регенеративной и реабилитационной медицины объединяются на ранней стадии. Протоколы реабилитации доставляют клинически значимые биофизические стимулы, характер которых варьируется в зависимости от области применения. Реабилитационная медицина может предоставлять различные физические стимулы, среди них механическая стимуляция имеет наиболее очевидное отношение к ортопедии.

Реабилитационные стратегии усиливают регенеративные процессы путем стимуляции клеточных механотрансдуктивных путей. Это привело к включению реабилитационных стратегий в сферу регенеративной медицины. По определению Общества по исследованиям и обучению в области регенеративной реабилитации (The Alliance for Regenerative Rehabilitation Research and Training), регенеративная реабилитация — это «интеграция принципов и подходов из областей реабилитационной науки и регенеративной медицины» [1]. Концепция влияния биофизических сигналов на функцию стволовых клеток и регенерацию тканей непосредственно связана с реабилитационной медициной — клинической областью, которая объединяет физические стимулы и функциональные результаты. В некоторых случаях «предварительная реабилитация» или выполнение программы упражнений до хирургической травмы могут стимулировать стресс-реакцию ткани и оптимизировать способность к восстановлению. Физиотерапия имеет множество медиаторов, значимых для регенерации тканей. Регенеративную реабилитацию можно рассматривать как подход к трансляционной механобиологии, в которой механические сигналы направляют дифференцировку и функционирование клеток с помощью реабилитационных процедур. Физическая терапия — незаменимый инструмент интеграции технологий регенеративной медицины с реабилитацией.

Механотрансдукция и механотерапия хрящевой ткани

Почти каждое физиотерапевтическое вмешательство в ортопедической реабилитации включает в себя механические силы, создаваемые с помощью лечебной физкультуры (ЛФК). W.R. Thompson и соавт. определяют термин «механотерапия» как «любое вмешатель-

во, которое использует механические силы с целью изменения молекулярных путей и индукции клеточного ответа, усиливающего рост, моделирование, ремоделирование или восстановление тканей» [2].

Биомеханические сигналы играют важную роль в развитии и гомеостазе опорно-двигательного аппарата. Морфогенез является каскадом биомеханических сигнальных трансдукций, которые индуцируют молекулярные события, способствующие формированию тканей. Взаимодействие сжимающих, растягивающих и сдвиговых сил организует экспрессию генов в клетке. Хотя почти все исследованные типы клеток демонстрируют значимые ответы на биомеханические стимулы, точные паттерны экспрессии генов охарактеризованы недостаточно. Природа и время приложения сил, а также биохимические и физические свойства внеклеточного матрикса (ВКМ), окружающего клетки, одинаково важны для клеточных реакций. При изучении клеточного механочувствительного механизма наибольшее внимание сосредоточено на оси передачи сигналов ВКМ–интегрин–цитоскелет. Интегрины — трансмембранные рецепторы, которые соединяются вне клетки с белками ВКМ и внутри клетки с цитоскелетом, состоящим в основном из актиновых филаментов. Цитоскелет обеспечивает структурную целостность путем создания динамического баланса между противодействующими силами сжатия и растяжения. Любое изменение соотношения сил в ВКМ, к которому прикреплена клетка, приводит к конформационным изменениям цитоскелета, изменяющим структуру хроматина и модулирующим транскрипционную активность генов через прямые связи между цитоскелетом и ДНК или посредством взаимодействий между интегринными и внутриклеточными сигнальными молекулами. Кроме того, нарушение механического гомеостаза одной клетки может быть перенесено в соседние клетки через адгезионные комплексы [2].

Многие типы клеток реагируют на механические раздражители: хондроциты, фибробласты, стволовые клетки и др. Механизмы клеточной чувствительности и реагирования на механические нагрузки — это взаимодействия типа клетка–клетка, клетка–матрикс и клетка–просвет посредством рецепторов клеточной поверхности, интегринов, адгезионных комплексов и активируемых растяжением ионных каналов [3]. Механотрансдукция как преобразование механических стимулов в клеточный и молекулярный ответ представляет собой основной компонент адаптивной способности тканей в ответ на механические раздражители и подразумевает наличие в клетке механизма для восприятия сигнала [2].

Цитоскелет клетки может генерировать и реагировать на силы, действующие на клеточную мембрану и побуждающие клетки деформироваться, мигрировать

вать, пролиферировать или воздействовать на свое окружение в соответствии с механическими сигналами, которые они получают от своего окружения. Механочувствительные рецепторы клеточной поверхности (активированные растяжением ионные каналы, интегрины и рецепторы факторов роста) получают и передают биохимические и механические сигналы, влияющие на поведение клеток [3].

Активируемые растяжением ионные каналы — это трансмембранные белки, которые создают в клеточной мембране поры для прохождения кальция и других катионов. Механически индуцируемое натяжение мембраны открывает ионные каналы, чтобы обеспечить ремоделирование цитоскелета и подвижность клеток. Рецепторы факторов роста ассоциируются с другими механочувствительными рецепторами в клеточной мембране и передают сигналы, которые влияют на структуру и функцию цитоскелета, повышая или понижая уровень генетической активности определенного набора генов, от которого зависит выбор между ростом, дифференцировкой и гибелью клеток. Пути сигнальной трансдукции от рецептора до трансляции белка реагируют на механическое возмущение.

Как только клетка обнаружила местный механический стимул, сигнал должен быть преобразован в биохимический ответ. Преобразованный в биохимический сигнал механический стимул передается либо в ядро, либо в эффекторные клетки. Поскольку существует множество потенциальных механосенсорных механизмов, есть также множество сигнальных путей, которые модулируют экспрессию панели механочувствительных генов. Нарушения механотрансдукции приводят к развитию ряда костно-мышечных расстройств, от остеоартроза до мышечной дистрофии и саркопении. Идентификация молекул, участвующих в механотрансдукции, может выявить новые мишени для терапевтического вмешательства при расстройствах механотрансдукции и стимуляции регенерации костно-мышечных тканей [2].

Хрящ является механочувствительной тканью, то есть он может воспринимать и реагировать на биомеханические сигналы. Существует три типа хрящевых тканей, которые воспринимают биомеханические раздражители: гиалиновый (суставной) хрящ, фиброхрящ и эластичный хрящ. Гиалиновый хрящ представляет собой бессосудистую ткань, присутствующую на суставных поверхностях, которая поглощает нагрузки и рассеивает силы трения, возникающие в суставах. Фиброхрящ и эластичный хрящ васкуляризованы. Эластичный хрящ обеспечивает гибкость тканям, фиброхрящ также принимает участие в поглощении нагрузок и облегчении плавных движений суставов. Молекулярный подход показал, что специфические биомеханические стимулы и клеточные взаимодей-

ствия генерируют внутриклеточные сигналы, которые являются мощными индукторами или супрессорами провоспалительных и репаративных генов в хондроцитах. Статические и динамические биомеханические силы больших величин индуцируют провоспалительные гены и ингибируют синтез матрикса. Напротив, динамические биомеханические сигналы низких/физиологических величин являются мощными противовоспалительными сигналами, которые ингибируют индуцированную интерлейкином-1 β транскрипцию провоспалительных генов и отменяют индуцированное IL-1 β /TNF- α ингибирование синтеза матрикса. Факторы транскрипции ядерного фактора NF- κ B идентифицированы как ключевые регуляторы опосредованного биомеханическими сигналами про- и противовоспалительного действия, в частности регулируют экспрессию цитокиновых генов, пресекая сигнальный каскад NF- κ B. Эти данные дают представление о том, как биомеханические сигналы регулируют воспалительную и репаративную транскрипцию генов, подчеркивая их потенциал в усилении способности хондроцитов сдерживать воспаление в пораженных суставах [4].

Основной функцией хондроцитов является поддержание гомеостаза ВКМ для механической поддержки суставов. Каждый хондроцит размещен в хондроне, тонком перицеллюлярном матриксе внутри ВКМ суставного хряща, который считается механической единицей хряща. Хондрон передает множество силовых сигналов между ВКМ и хондроцитом: напряжение сдвига, осмотическое и гидростатическое давление, сжатие, растяжение. Все они специфически регулируют генетические реакции при физиологической нагрузке на суставы. Динамическое, циклическое сжатие и гидростатическое давление усиливают синтез белков ВКМ — агрекана и коллагена типа II, в то время как статическое сжатие подавляет, напряжение сдвига вызывает большее усиление транскрипции и синтеза белков ВКМ протеогликана и коллагена в хондроцитах, чем компрессионная нагрузка, а чрезмерное сжатие имитирует действие провоспалительного цитокина IL-1 β и индуцирует быструю ядерную транслокацию фактора NF- κ B, что приводит к артритным изменениям [3].

Хондроциты хряща представляют собой механочувствительные клетки, которые могут воспринимать механические сигналы и реагировать на них путем преобразования физических сигналов в биохимические события, регулируя молекулярные сети. Эти клетки синтезируют гликозаминогликаны и богатый коллагеном типа II ВКМ, необходимые для поддержания, укрепления и регенерации здорового хряща. Физическая активность жизненно важна для поддержания целостности и гомеостаза хряща в здоровых суставах.

Упражнения низкой интенсивности являются мощным регулятором транскрипции генов, которые участвуют в улучшении общего состояния хряща и способствуют профилактике воспаления, подобного тому, которое наблюдается в начале остеоартроза (ОА). Во время воспаления повышенная активность провоспалительных генов ставит под угрозу способность хондроцитов синтезировать ВКМ, приводя к потере целостности хряща и развитию ОА. Адекватные физические нагрузки (регулярные аэробные упражнения) полезны при ОА, снижают уровень цитокинов и их рецепторов в плазме и суставах, уменьшают боль и увеличивают подвижность суставов у пациентов с ОА. Помимо положительного воздействия на воспаленные суставы, физические упражнения считаются анаболической терапией для хряща — увеличивают содержание гликозаминогликанов в синовиальной жидкости, улучшают функцию суставов и работу мышц, задерживают появление симптомов у пациентов с высоким риском ОА [5].

Пористый структурированный ВКМ хряща — это вязкоупругий материал, который состоит из жесткого органического коллагенового компонента и агрегированных протеогликанов, интегрированных с гидратированным интерстициальной жидкостью компонентом. Только 5% объема суставного хряща занимают резидентные хондроциты, остальной объем хряща занят ВКМ и интерстициальной жидкостью. Комбинация сигналов, генерируемых потоком жидкости, связанных с матриксной механотрансдукцией, индуцирует сложную последовательность сигнальных каскадов и в конечном счете зависимый от биомеханических сигналов транскрипционный ответ. Сеть фибриллярного коллагена, особенно коллагена типа II (COL2), и отрицательно заряженных агреганов (ACAN) определяет матриксную сигнальную трансдукцию, необходимую для стимуляции хондроцитов, которая позволяет регулировать динамическую жесткость, а также сопротивляемость силам трения суставного хряща в физиологических условиях. Биомеханические сигналы, генерируемые во время движения суставов, являются важными компонентами способности клеток и тканей поддерживать гомеостаз, а также регенерировать и восстанавливаться после повреждений [4].

Экспрессия генов в хондроцитах при сжатии зависит от величины, частоты и продолжительности приложенных сжимающих сил. Динамическое сжатие хрящевых эксплантатов при малых значениях (3–5% деформации), прерывистое или периодическое, приводит к циклическим изменениям давления, деформации и потока жидкости в хряще. Экспрессия гена *COMP* (cartilage oligomeric matrix protein) в хондроцитах при динамическом сжатии показала, что направление, ориентация и периодичность приложенных сил, а также период культивирования влияют на профиль

экспрессии хондроцитарных генов. Динамическое сжатие усиливает экспрессию анаболических генов, таких как *ACAN*, *COL2A1* и *TIMP3* (tissue inhibitor of metalloproteinase 3), подавляя при этом экспрессию генов матриксных металлопротеиназ (MMP). Важно подчеркнуть, что слабые сжимающие силы являются противовоспалительными по своей природе. Когда хондроциты, посеянные в скаффолд из агарозного гидрогеля, стимулировали экзогенным IL-1 β , компрессия с 15%-ной деформацией подавляла экспрессию генов *ADAMTS4* и *ADAMTS5* (агреканазы 1 и 2), но не *MMP3*. Сжатие также предотвращает подавление гена *ACAN* при наличии воспаления, ингибирует экспрессию IL-1 β -индуцибельных нитрооксидсинтетазы (*INOS/NOS2A*) и циклооксигеназы 2 (*COX2*)/*PTGS2* (prostaglandin G/H synthase 2) и активирует синтез простагландинов и клеточное деление в присутствии или в отсутствие IL-1 β . Интересно, что воздействие на хондроциты динамического сжатия более высоких величин всего за 1 ч может оказаться травмирующим, вызывая образование оксида азота, *COX2/PTGS2*, простагландина E2 (PGE2) и *MMP1* и ингибируя экспрессию мРНК декорина. Аналогичным образом, длительное (24–48 ч) сжатие является катаболическим фактором — существенно подавляет экспрессию *ACAN* и *COL2A1* и усиливает экспрессию *MMP3*, *MMP9*, *MMP13* и *ADAMTS4*, вызывая разрушение хряща. В отличие от динамической нагрузки, статическое сжатие неизменно подавляет экспрессию анаболических генов и усиливает экспрессию катаболических (*MMP3*, *MMP9*, *MMP13*, *ADAMTS4*) и воспалительных (*TNFA*, *COX2/PTGS2*, *INOS/NOS2A*) генов, активирует IL-1-сигналинг, повышая экспрессию генов IL-1 α , IL-1 β и *NOS2A* как в присутствии, так и в отсутствие антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra) [4].

Во время движения сустава, помимо сжимающих сил, хондроциты в хряще подвергаются растягивающим и сдвиговым силам. Изучение растяжимости и сжимаемости хряща показало, что вязкоупругость, зависящая от потока жидкости, доминирует в ответе хряща на сжатие, в то время как внутренняя вязкоупругость твердого матрикса доминирует в ответе на растяжение. Кроме того, динамический модуль сжатия хряща критически зависит от повышенных значений динамического модуля упругости при растяжении, что позволяет предположить, что во время движения сустава возникают растягивающие силы. Хондроциты различают и реагируют на растягивающие силы, как и на сжатие, в зависимости от величины. При низких величинах растягивающие силы действуют как мощные противовоспалительные сигналы и ингибируют транскрипцию IL-1 β -, TNF- α - и липополисахарид-индуцированных провоспалительных генов. Однако при высоких/гиперфизиологических величинах эти

сигналы действуют как травматические и индуцируют выработку провоспалительных медиаторов NOS2A, COX2, MMP и оксида азота, независимо от присутствия воспалительного стимула. Динамическое растяжение малой величины (удлинение на 2,5–7,5%) значительно подавляет IL-1 β - и TNF- α -зависимую экспрессию INOS/NOS2A, COX2/PTGS2, MMP13 и MMP1, а также продукцию PGE2 и оксида азота в суставных хондроцитах. Циклическое растяжение также ингибирует деградацию хряща, повышая экспрессию мРНК *TIMP2* и *COL2A1* после их IL-1 β -зависимой супрессии. Кроме того, циклическое растяжение может усиливать восстановление хряща, облегчая индукцию мРНК *ACAN* и ослабляя или отменяя IL-1 β -индуцированную супрессию синтеза протеогликанов, который является важным регулятором восстановления хряща. Таким образом, силы растяжения малых величин оказывают не только противовоспалительные, но и репаративные эффекты. Механические сигналы ингибируют экспрессию провоспалительных генов как в хондроцитах, так и в фиброхондроцитах, порог их чувствительности различается в зависимости от типа клеток. Динамическое растяжение регулирует основной сигнальный путь транскрипционного фактора NF- κ B, посредством которого механические сигналы преобразуются в функциональные реакции, чтобы индуцировать или ингибировать транскрипцию провоспалительных генов. Провоспалительный ответ суставных хондроцитов, подвергнутых деформации растяжения высоких величин, сопровождается ядерным импортом NF- κ B. И наоборот, биомеханические сигналы меньших значений ингибируют ядерную транслокацию NF- κ B и действуют как мощные ингибиторы IL-1 β - и TNF-зависимой транскрипции провоспалительных генов [4].

Индуцированное потоком жидкости напряжение сдвига регулирует метаболизм суставных хондроцитов, приводя к высвобождению растворимых медиаторов и макромолекул ВКМ. Вызванные сдвигом экспрессия мРНК *NOS2A* и продукция оксида азота ассоциированы со снижением экспрессии мРНК для белков хрящевого матрикса *ACAN* и *COL2A1*. Силы сдвига жидкости индуцируют экспрессию мРНК *COX2/PTGS2* и подавляют активность фосфоинозитид-3-киназы PI3K, которая, в свою очередь, связана с модуляцией апоптотических и антиоксидантных путей. При циклическом сдвиге продемонстрирована активация транскрипции генов протеогликанов и *COL2A1*. Эти данные свидетельствуют о том, что биомеханические сигналы, вносимые сдвиговой деформацией хондроцитов, являются важным компонентом гомеостаза хряща [4].

Анализ транскриптома выявил пул дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) в хряще крыс, которые ежедневно выполняли физические упражнения в течение 15 дней, по сравнению с контрольными

животными, не подвергшимися физической нагрузке. Анализ ДЭГ выявил изменения экспрессии генов на 15-й день ежедневных упражнений: 644 (2,4%) транскрипта были значимо повышены или понижены более чем в 2 раза по сравнению с контролем. Интерпретация системных функций 644 ДЭГ продемонстрировала, что физические упражнения регулируют в общей сложности 147 дискретных метаболических путей в суставном хряще, контролирующих метаболизм; обработку генетической информации; обработку экологической информации; сигнальную трансдукцию и взаимодействие сигнальных молекул; клеточные процессы; системы организменного уровня. Упражнения изменяют экспрессию от 2 до 33 ДЭГ на этих путях для контроля их активации/супрессии. Многие из этих ДЭГ регулируют более одного метаболического пути на клеточном и организменном уровнях. Например, физическая активность регулирует сигнальный путь PI3K-AKT, который, в свою очередь, регулирует 18 различных путей (ДЭГ *BCL2*, *FGF3*, *FGF14*, *FGF2*, *GNG11*, *HSP90*, *ITGA5*, *PRKCA*, *IL1* и *THBS2*), контролирующих гликолиз, клеточный цикл и другие метаболические пути, что демонстрирует комплексность генной регуляции с помощью упражнений. Физические упражнения активируют ДЭГ, необходимые для биосинтеза ВКМ (*DCN*, *CILP*, *ELN*, *VCAN*, *CHST1*, *CHST3*, *HS3ST1*, *CYTL1* и *FGF2*), ДЭГ ингибиторов ВКМ-деградирующих ферментов (*TIMP4*, *SERPINA1*, *SERPINA3N*, *SERPINB1A*, *SERPINF1*, *SERPINB6B*, *AGT*) и подавляют гены протеолитических ферментов — матриксных металлопротеиназ *MMP8*, *MMP9*, *MMP14* и протеогликанолитических ферментов *ADAMTS3*, *ADAMTS14* [5].

Вторая важная функция, которую идентифицировал анализ представленности функциональных групп ДЭГ в хондроцитах, связана с воспалительными/иммунными реакциями — активностью цитокинов, хемотаксисом, В-клеточной регуляцией, процессингом антигенов, пролиферацией лейкоцитов, иммунными эффекторными механизмами, фагоцитозом, острым воспалительным ответом, врожденным иммунитетом, защитой от вирусов, противомикробной активностью. Физические упражнения оказывают противовоспалительное действие, подавляя индукцию генов провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8) и матриксных металлопротеиназ в воспаленном хряще. В здоровом хряще упражнения активируют растворимые рецепторы-ловушки IL6RA и IL1R2, блокирующие клеточные ответы на воспалительные цитокины, и хемокины лимфоцитов (CXCL13, который локализует В-клетки в фолликулах, и IL-16 — хемоаттрактант для Т-клеток CD4+). Тренировки подавляют TLR-сигналинг, экспрессию генов компонентов комплемента C1q1, C3 и C7, хемокинов и их рецепторов, провоспалительных ферментов, ингибируют продукцию простаглан-

динов и лейкотриенов. Эти наблюдения позволяют предположить, что опосредованная физическими упражнениями негативная регуляция провоспалительных сигнальных путей является мощным механизмом защиты хряща от воспаления и возникновения артритных заболеваний.

Некоторые ОА-ассоциированные ДЭГ регулируются физическими упражнениями в здоровом хряще. Например, упражнения подавляют экспрессию генов с повышенной активацией при ОА, таких как *PTGS2*, *MMP9*, *MMP8*, *IGF1*, *COL1A1*, *ADAMTS3*, *ADAMTS14*, которые кодируют белки, участвующие в деградации ВКМ и инициации воспалительных каскадов. И наоборот, упражнения повышают активность многих генов, участвующих в синтезе ВКМ, которые подавлены при ОА, — *CHRDL2*, *TNFRSF11B*, *TIMP4*, *THBS2*, *TGFB1*, *MMP3*, *IL1R1*, *IL1R2C1LP* и *BMP5*. Высокая представленность функциональных кластеров, связанных с биосинтезом/ремоделированием ВКМ и иммунным ответом, указывает на то, что основным следствием физической нагрузки является поддержание целостности хряща. Идентификация ДЭГ продемонстрировала, что биосинтез структурных белков ВКМ, факторов роста (*FGF2*, *FGF13* и *FGF14*) и сигнальных молекул индуцирован физическими упражнениями, одновременно ингибирующими экспрессию нехрящевых ДЭГ (*COL9A2*, *COL9A3*, *COL1A2* и *CTSK*). Таким образом, физические упражнения укрепляют здоровые суставы, активируя метаболические пути, необходимые для выработки ВКМ, ограничения разрушения хряща и поддержания специфичного для хряща тканевого фенотипа для защиты его целостности и структурной прочности [6]. Анализ ДЭГ продемонстрировал, что физические упражнения подавляют экспрессию генов в здоровом хряще, которые активируются при ОА и активируют деградацию ВКМ, провоспалительные сигнальные каскады, а также генов, связанных с активацией остеокластов. Упражнения активируют гены, полезные для синтеза ВКМ, но подавленные при ОА. Эта дифференциальная регуляция генов объясняет положительное влияние физических упражнений на предотвращение/задержку начала и прогрессирования ОА. На молекулярном уровне продемонстрировано, что физические упражнения являются надежным способом сохранения здорового хряща. Упражнения регулируют метаболические реакции на клеточном и на системном уровнях, синхронизируют многочисленные генные регуляторные сети для обеспечения здоровья хряща и предотвращения возникновения артритных заболеваний [5].

Травматическое повреждение и остеоартроз — два распространенных вида повреждения хряща, которые приводят к инвалидности и снижению качества жизни. Благоприятное влияние непрерывного пассив-

ного движения во время регенерации хряща давно известно, но его механизмы все еще не ясны. Для анализа биологической роли различных нагрузок на клетки и ткани и лучшего понимания клеточных реакций во время дифференцировки и созревания хондрогенных предшественников в направлении зрелого хондроцита эффективно используются биореакторные системы [7]. Хондрон реагирует иначе, чем хондроцит без его перицеллюлярного матрикса, так как зрелый перицеллюлярный матрикс усиливает реакцию клеток на нагрузку. Вклад изменения механореактивности в различные патологические состояния мало изучен. Один из механизмов, посредством которых старение играет дегенеративную роль в гомеостазе хряща, заключается в снижении механореактивности хондроцитов [8]. Кроме того, режимы нагрузки, достаточные для поддержания гомеостаза хряща, не кажутся достаточными для запуска хондрогенного ответа мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга. Реабилитация более эффективна у активных пациентов, чем у малоподвижных, подтверждая экспериментальные данные о том, что физические упражнения усиливают пролиферативную способность МСК [9].

Нормальный гомеостаз хряща зависит от циклической нагрузки, и это частично сопряжено с активацией связанного с матриксом латентного фактора TGF- β . В нативном хряще он сильно подвержен механическому воздействию в поверхностной зоне, но ферментативно регулируется в более глубоких зонах. Механические силы могут индуцировать хондрогенную дифференцировку МСК костного мозга, таких как те, которые присутствуют в микропереломах [10]. Это связано с выработкой и активацией эндогенного фактора TGF- β [11]. В регенерирующей ткани относительный вклад механической и ферментативной активации изменяется по мере созревания ткани и отложения TGF- β -связывающего ВКМ. При дегенерации хряща TGF- β -сигналинг переключается с полезного сигнального пути ALK-5/SMAD2/3 на вредный ALK-1/SMAD1/5/8 [12].

Фактор TGF- β используется в протоколах регенерации хряща. Время воздействия и доза TGF- β , по-видимому, играют важную роль в этом процессе. Изменение частоты и амплитуды нагрузки модулирует ответ, и это частично связано с механической индукцией и активацией эндогенного латентного TGF- β [11]. Механическая активация TGF- β происходит путем сдвига синовиальной жидкости. Механорегуляцию хондрогенеза из МСК человека исследовали с использованием биореактора, который способен применять сжатие, сдвиг или их комбинацию. Комбинация сжатия и сдвига индуцирует хондрогенез МСК в отсутствие экзогенной сыворотки и факторов роста и может привести к гистологическому результату, сходному с нативным хрящом.

Одно лишь сжатие в тех же условиях не дает результата. Однако хондрогенная дифференцировка МСК, индуцированная механической стимуляцией, не совпадает с индуцированной воздействием экзогенного фактора TGF- β . Несмотря на сходство, механически индуцированный хондрогенез человеческих МСК приводит к образованию молекул, не наблюдаемых с использованием экзогенного TGF- β , таких как ангиопоэтин 2, остеопротегерин и оксид азота [11]. Исследования секретома могут привести к выявлению новых терапевтических мишеней, которые могут улучшить результаты терапии. Неясно, как соотносить нагрузку, прикладываемую в исследованиях *in vitro*, с механическими силами, прикладываемыми к дефекту хряща у пациента. Ведется работа по разработке модели остеохондрального дефекта, которая может подвергаться многоосевой нагрузке. Модели, имитирующие конкретную травму пациента и распределение нагрузки, могут быть использованы для распределения нагрузки в месте травмы и оптимизации протокола реабилитации в каждом конкретном случае.

Новая парадигма поддерживает стремление сохранить и по возможности восстановить мениск, учитывая его важность для структурной целостности коленного сустава и риска раннего остеоартроза, связанного с удалением мениска. Физиотерапия остается первой линией лечения боли в колене, вторичной по отношению к разрыву мениска, и должна проводиться при острой и хронической боли в колене. Кроме того, появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что пожилых пациентов со сложными разрывами мениска и дегенеративным артритом не следует подвергать артроскопической операции. Использование ортобиологических препаратов, таких как обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) и МСК, является перспективным в качестве самостоятельного лечения. Мениск на 72% состоит из воды, а остальные 28% — это коллагены, преимущественно типа I, с небольшим количеством коллагенов типов II, III и V, гликозаминогликаны, ДНК и гликопротеины. Периферическое и глубокое расположение коллагена в основном циркулярное, с расположенными в радиальном направлении волокнами, преимущественно в медиальном и поверхностном направлениях. Такое расположение противодействует сжимающим силам, создаваемым большеберцовой костью и бедром и направленным радиально. Протеогликаны — гидрофильные молекулы, которые способствуют большему содержанию воды и амортизационным свойствам мениска благодаря выделению воды из ВКМ [13].

Острые разрывы мениска особенно часто возникают во время спортивных соревнований, требующих сгибания колена при высоких уровнях активности, что создает самый высокий риск травмы мениска [14]. В хронических состояниях пациенты могут жаловаться на боль в колене, связанную с прерывистым оте-

ком и механическими симптомами. Разрывы мениска классифицируются по структуре, местоположению и толщине, как определено при МРТ или артроскопии [15, 16]. Типы разрывов включают в себя вертикальные (продольные или радиальные), горизонтальные и сложные. Вертикальные продольные разрывы приводят к разрушению поверхностных радиальных коллагеновых волокон наряду с циркулярными волокнами. Продольные разрывы также чаще связаны с травмой и обычно происходят в красно-белых и бело-белых зонах мениска. Горизонтальные разрывы включают в себя разделение мениска на два слоя и часто протекают бессимптомно. Радиальные разрывы встречаются чаще в боковом мениске по сравнению с медиальным мениском и вовлекают циркулярные волокна с последующим разрушением кольцевых напряжений. Сложные или дегенеративные разрывы, как правило, имеют множественные конфигурации и являются наиболее распространенным поражением мениска [17].

Успех заживления мениска может варьироваться в зависимости от возраста пациента, продолжительности времени после травмы и типа разрыва. Периферические разрывы мениска могут заживать спонтанно, хотя отмечается плохое внутреннее заживление, когда место разрыва находится во внутренней части ткани мениска, за пределами красно-красной зоны. Миграция околоменисковой ткани и синовиальных клеток по поверхности мениска к месту разрыва имеет жизненно важное значение для заживления в сосудистой зоне, но терпит неудачу в бессосудистой части мениска, что указывает на то, что эти клетки по своей природе неспособны обеспечить достаточную регенерацию. У пациентов старше 40 лет снижена внутренняя клеточность мениска, что, вероятно, способствует плохому заживлению [13].

Проблемой для эффективного заживления мениска является воспалительная среда, присутствующая в синовиальной жидкости в условиях острых или хронических разрывов мениска [18]. Первичные медиаторы воспаления IL-1 β и TNF- α ассоциированы с дегенерацией хряща, костными изменениями и синовиальным воспалением при остеоартрозе, их присутствие подавляет восстановление мениска *in vitro*. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- α сохраняются через 3 месяца после разрыва мениска, а повышенные уровни IL-6 и TNF- α через 18 лет после менискэктомии коррелируют с рентгенографическим прогрессированием остеоартроза. Кроме того, присутствие деградирующих ферментов (металлопротеиназ и агреканызы) способствует деградации мениска посредством расщепления протеогликана и коллагена. Модификация этой провоспалительной среды в синовиальной жидкости может смягчать ингибирующее действие провоспалительных цитокинов.

Анаболические факторы роста, такие как TGF- β , IGF-1 (insulin-like growth factor-1), FGF (fibroblast growth factor) и VEGF (vascular endothelial growth factor), способствуют ангиогенезу, хондрогенезу и выживанию клеток в условиях разрыва мениска. Индукция этих факторов роста при регенеративном восстановлении мениска является перспективным направлением текущих исследований [13].

Первоначальное неоперативное лечение разрыва мениска зависит от клинической картины и обычно предназначено для пациентов, у которых нет строго ограниченного диапазона движений, фиксации или нестабильности пораженного коленного сустава. Пациентов, которые считаются хорошими кандидатами на консервативное лечение после острой травмы колена, первоначально лечат с помощью покоя, льда, компрессии и приподнятого положения травмированного колена. После этого физиотерапия может помочь в постепенном разрешении симптомов в течение 6 недель. Терапевтическая программа должна быть сосредоточена на лечении отеков при сохранении диапазона движений в коленном суставе. Позднее программа должна включать в себя укрепление четырехглавой мышцы и подколенного сухожилия, переходя затем к динамическому проприоцептивному тренингу. Общеукрепляющий режим можно поддерживать с помощью велотренажера, ходьбы и, позднее, других спортивных упражнений. Консервативное лечение в сочетании с физиотерапией остается успешным вариантом для уменьшения боли и функционального дефицита после разрыва мениска, но не устраняет разрыв мениска. Исторически пациентам, которые не ответили на консервативное лечение, назначали артроскопическую частичную менискэктомию. Однако эта операция может привести к увеличению нагрузки на сустав, прогрессированию дегенеративного артрита и функциональным ограничениям у пациентов. Использование регенеративных методов лечения, таких как инъекции ОТП, МСК или микрофрагментированной адипозной ткани, может стимулировать заживление мениска отдельно или в сочетании с такими процедурами, как восстановление, замена или трепанация мениска [3].

Остеоартроз коленного сустава представляет собой дегенеративный процесс в ткани хряща, приводящий к боли, скованности и потере подвижности суставов. ОА часто начинается с очагового хондрального или остеохондрального поражения, распространяясь по остальной части сустава [19]. В персонализированной медицине для определения риска заболевания и разработки профилактических и терапевтических режимов используются генетические факторы. Ответ на физические упражнения также зависит от генетических факторов, знание которых по-

может лучше понять межиндивидуальные различия в проявлении болезни, боли и реакции на физические нагрузки. Полногеномные исследования ассоциаций (genome wide association studies, GWAS) сравнили 14 883 случаев тяжелого ОА тазобедренного или коленного сустава с 42 938 здоровых лиц европейского происхождения и выявили 15 наиболее значимых локусов в кодирующих и некодирующих областях генома, ассоциированных с ОА тазобедренного или коленного сустава. Биологический вклад многих вариантов этих локусов в развитие ОА неизвестен, поскольку связанные с ними гены и сигнальные пути не полностью охарактеризованы. Однако некоторые из этих локусов играют роль в иммунном ответе, боли, ожирении, развитии и гомеостазе хряща или кости. Локус с геном фактора GDF5 (growth differentiation factor 5) — один из наиболее надежных и изученных. GDF5 важен для развития, гомеостаза и восстановления элементов сустава, его мутации приводят к дисплазии скелета. Т-аллель однонуклеотидного полиморфизма в гене *GDF5* (сайт rs143383, T/C) ассоциирован с повышенным риском ОА тазобедренного и коленного сустава [20]. Ген *COL9A2*, который кодирует одну из трех альфа-цепей коллагена типа IX, связан с дегенерацией поясничного диска и ОА тазобедренного сустава [21].

Суставной хрящ обладает ограниченной способностью к регенерации из-за низкой васкуляризации, а также из-за сниженной митотической активности и способности к миграции хондроцитов. Для успешной регенерации требуются дополнительные репаративные стимулы путем доставки клеток или ростовых факторов [22]. В физиологических условиях суставной хрящ часто одновременно подвергается осевому сжимающему напряжению, поперечному радиальному и окружному растягивающему напряжению и силам сдвига жидкости. Это сложное моделирование может быть воспроизведено в различной степени *in vitro* с использованием эксплантатов хряща, засеянных хондроцитами тканеинженерных скаффолдов и монослойных систем культивирования хондроцитов.

Для лечения очаговых дефектов хряща в коленном суставе применяется регенеративная хирургия хряща, включающая в себя микрофрактурирование и имплантацию аутологических хондроцитов. Помимо исследований, касающихся различных модификаций хирургической техники и культивирования аутологических клеток, оптимизация процесса реабилитации стала новым направлением исследований в этой области. Первоначально ключевой проблемой считалась сила четырехглавой мышцы, так как дефицит силы мышц-разгибателей колена сохраняется даже спустя годы после операции по регенерации хряща. При этом мышечная сила четырехглавой мышцы тесно коррелирует с клиническим исходом. Мышечная

слабость является фактором риска развития и прогрессирования остеоартроза. Нелеченные очаговые дефекты хряща повышают риск развития ОА. Слабость четырехглавой мышцы коррелирует с болью в колене и приводит к динамической нестабильности коленного сустава, сопровождающейся увеличением нагрузки на коленный сустав и функциональной инвалидности. Оптимизация силы четырехглавой мышцы у пациентов с очаговыми дефектами хряща в колене приводит к уменьшению симптомов и улучшению функциональных показателей [23].

Время до операции можно использовать для предварительной реабилитации (преабилитации), что может ускорить восстановление после операции и оптимизировать клинический исход. С этой целью составлена научно обоснованная программа PREHAB (Prehabilitation), основанная на данных исследований реабилитации у пациентов с регенеративной хирургией хряща, включая тотальную артропластику коленного сустава. Стандартизированный режим преабилитации PREHAB для пациентов с дефектами на всю толщу хряща коленного сустава, ожидающих регенеративной операции хряща, может служить клиницистам в качестве руководства для ранней реабилитации пациентов. К факторам, на которые преабилитация может оказать позитивное влияние, относятся мышечная сила, боль, аэробная выносливость, общее состояние здоровья, периоперационные осложнения, а также результаты операции, включая выживание пациентов и сохранность имплантатов. Метаанализ влияния общей преабилитации тела на послеоперационные результаты показал, что преабилитация улучшает послеоперационное физическое состояние и сокращает продолжительность пребывания в клинике [24].

При классическом подходе рекомендуется сочетать концентрические, эксцентрические и изометрические упражнения для всех видов сокращения

мышц. Следует отдавать предпочтение многосуставным упражнениям из-за их функциональной значимости в повседневной деятельности и сочетанию различных интенсивностей в одном сеансе ЛФК. Вмешательства на основе физических упражнений могут уменьшить боль и улучшить физическую функцию у людей, ожидающих операции по замене тазобедренного сустава. Силовые тренировки пациентов с ОА коленного сустава могут приводить к кратковременному увеличению мышечной силы и функциональных возможностей при выполнении во время низких уровней боли [25].

Заключение

Разработка оптимизированных программ реабилитации для конкретных пациентов на основе знания механизмов механотрансдукции и механотерапии требует интеграции фундаментальных научных открытий для более глубокого понимания эффектов реабилитационных механических воздействий на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Например, коленный сустав состоит из нескольких тканей — кости, хряща, синовиальной оболочки, мениска, связок и подколенной жировой ткани, которые взаимодействуют и влияют друг на друга. Регенеративно-реабилитационный режим должен учитывать перенос нагрузки через границы между тканями и различные механобиологические реакции каждой ткани. Клеточный сигналинг и механическая связь между физической нагрузкой и клеточными реакциями все еще далеки от полной оценки. Изучение этих основополагающих механизмов позволит идентифицировать молекулярные маркеры эффективности реабилитационных мероприятий и разработать оптимальные протоколы реабилитации для улучшения результатов лечения пациентов.

Список литературы

1. Ambrosio F., Kleim J.A. Regenerative rehabilitation and genomics: frontiers in clinical practice. *Phys. Ther.* 2016; 96 (4): 430–432. doi: 10.2522/ptj.2016.96.4.430.
2. Thompson W.R., Scott A., Loghmani M.T. et al. Understanding mechanobiology: physical therapists as a force in mechanotherapy and musculoskeletal regenerative rehabilitation. *Phys Ther.* 2016; 96 (4): 560–569. doi: 10.2522/ptj.20150224.
3. Dunn S.L., Olmedo M.L. Mechanotransduction: relevance to physical therapist practice—understanding our ability to affect genetic expression through mechanical forces. *Phys Ther.* 2016; 96 (5): 712–721. doi: 10.2522/ptj.20150073.
4. Knobloch T.J., Madhavan S., Nam J. et al. Regulation of chondrocytic gene expression by biomechanical signals. *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.* 2008; 18 (2): 139–150. PMID: 18304028 PMID: PMC4967411.
5. Blazek A.D., Nam J., Gupta R. et al. Exercise-driven metabolic pathways in healthy cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24 (7):1210–1222. doi: 10.1016/j.joca.2016.02.004.
6. Pedersen B.K., Saltin B. Exercise as medicine — evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J. Med. Sci. Sports* 2015; 25 (Suppl. 3): 1–72. doi: 10.1111/sms.12581.
7. Fahy N., Alini M., Stoddart M.J. Mechanical stimulation of mesenchymal stem cells: Implications for cartilage tissue engineering. *J. Orthop. Res.* 2018; 36 (1): 52–63. doi: 10.1002/jor.23670.
8. Madej W., van Caam A., Davidson E.N. et al. Ageing is associated with reduction of mechanically induced activation of Smad2/3P signaling in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24 (1): 146–157. doi: 10.1016/j.joca.2015.07.018.
9. Liu S.Y., He Y.B., Deng S.Y. et al. Exercise affects biological characteristics of mesenchymal stromal cells derived from bone marrow and adipose tissue. *Int. Orthop.* 2017; 41 (6): 1199–1209. doi: 10.1007/s00264-017-3441-2.

10. Neumann A.J., Gardner O.F.W., Williams R. et al. Human articular cartilage progenitor cells are responsive to mechanical stimulation and adenoviral-mediated overexpression of bone-morphogenetic protein 2. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0136229. doi: 10.1371/journal.pone.0136229.
11. Gardner O.F., Fahy N., Alini M., Stoddart M.J. Joint mimicking mechanical load activates TGFbeta1 in fibrin-poly (ester-urethane) scaffolds seeded with mesenchymal stem cells. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2017; 11 (9): 2663–2666. doi: 10.1002/term.2210.
12. Van der Kraan P., Matta C., Mobasheri A. Age-related alterations in signaling pathways in articular chondrocytes: implications for the pathogenesis and progression of osteoarthritis — a minireview. *Gerontology* 2017; 63 (1): 29–35. doi: 10.1159/000448711.
13. Chirichella P.S., Jow S., Iacono S. et al. Treatment of knee meniscus pathology: rehabilitation, surgery, and orthobiologics. *PMR* 2018; 11 (3): 292–308. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.08.384.
14. Maak T., Rodeo S. Meniscal injuries. In: DeLee J., Drez D., Miller M.D., Thompson S.R., eds. *DeLee & Drez's Orthopaedic Sports Medicine: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2015: 1112–1133.
15. Jarraya M., Roemer F.W., Englund M. et al. Meniscus morphology: Does tear type matter? A narrative review with focus on relevance for osteoarthritis research. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 46 (5): 552–561. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.005.
16. Wadhwa V., Omar H., Coyner K. et al. ISAKOS classification of meniscal tears—Illustration on 2D and 3D isotropic spin echo MR imaging. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85 (1): 15–24. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.10.022.
17. Fox A.J., Wanivenhaus F., Burge A.J. et al. The human meniscus: A review of anatomy, function, injury, and advances in treatment. *Clin. Anat.* 2015; 28 (2): 269–287. doi: 10.1002/ca.22456.
18. Bigoni M., Turati M., Sacerdote P. et al. Characterization of synovial fluid cytokine profiles in chronic meniscal tear of the knee. *J. Orthop. Res.* 2017; 35 (2): 340–346. doi: 10.1002/jor.23272.
19. Roato I., Belisario D.C., Compagno M. et al. Concentrated adipose tissue infusion for the treatment of knee osteoarthritis: clinical and histological observations. *Int. Orthop.* 2019; 43 (1): 15–23. doi: 10.1007/s00264-018-4192-4.
20. Ozcan S.S., Korkmaz M., Balbaloglu O. et al. Polymorphisms in the growth differentiation factor 5 (GDF 5) gene in knee osteoarthritis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2017; 27 (10): 602–605.
21. Curtis C.L., Goldberg A., Kleim J.A., Wolf S.L. Translating genomic advances to physical therapist practice: a closer look at the nature and nurture of common diseases. *Physical Therapy* 2016; 96 (4): 570–580. doi: 10.2522/ptj.20150112.
22. Betz V.M., Keller A., Foehr P. et al. BMP-2 gene activated muscle tissue fragments for osteochondral defect regeneration in the rabbit knee. *J. Gene Med.* 2017; 19 (9–10). doi: 10.1002/jgm.2972.
23. Hirschmüller A., Schoch W., Baur H. et al. Rehabilitation before regenerative cartilage knee surgery: a new prehabilitation guideline based on the best available evidence. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2019; 139 (2): 217–230. doi: 10.1007/s00402-018-3026-6.
24. Santa Mina D., Scheede-Bergdahl C., Gillis C., Carli F. Optimization of surgical outcomes with prehabilitation. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015; 40 (9): 966–969. doi: 10.1139/apnm-2015-0084.
25. Fransen M., McConnell S., Harmer A.R. et al. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *Br. J. Sports Med.* 2015; 49 (24): 1554–1557. doi: 10.1136/bjsports-2015-095424.

Поступила в редакцию 05.06.2021 г.

Сведения об авторах:

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; главный врач Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; ORCID 0000-0001-5036-1259;

Макаренко Станислав Вячеславович — ассистент кафедры последипломного образования медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; заместитель главного врача по реабилитации, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации и санаторно-курортному делу Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: st.makarenko@gmail.com; ORCID 0000-0002-1595-6668;

Шнейдер Ольга Вадимовна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела инновационных и конверсионных программ Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: st.makarenko@gmail.com; ORCID 0000-0002-1595-6668

Камилова Татьяна Аскарровна — кандидат биологических наук, специалист организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; ORCID 0000-0001-6360-132X;

Голота Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, начальник клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, ул. Борисова, д. 9; e-mail: golotaa@yahoo.com.