

Головач І.Ю.¹ , Рекалов Д.Г.² ¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна²Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, Україна

Остеоартрит та кишкова мікробіота: патогенетичне значення осі суглоб — кишечник — мікробіом

For citation: Bol', sustavy, pozvonočnik. 2022;12(2):72-80. doi: 10.22141/pjs.12.2.2022.332

Резюме. Актуальність. Остеоартрит (ОА) являє собою захворювання, що призводить до суглобової дегенерації, супроводжується постійним болем, запаленням та функціональною недостатністю суглобів. Хоча багато факторів сприяють розвитку ОА, мікробіом кишечника нещодавно виявився важливим патогенним фактором в ініціації та прогресуванні ОА. **Мета:** провести аналіз сучасних літературних даних щодо патогенетичного значення мікробіоти кишечника при ОА. **Матеріали та методи.** Проаналізовано доступні в науковій літературі дані клінічних досліджень та наукових оглядів, оцінені сучасні метааналізи щодо впливу мікробіоти кишечника на розвиток та прогресування ОА. **Результати.** Мікробіота кишечника відповідає за низку метаболічних, імунологічних, структурних і неврологічних функцій, потенційно може зумовлювати гетерогенність фенотипів ОА та формування індивідуальних особливостей перебігу хвороби. Численні дослідження підтримують гіпотезу існування кишково-суглобової осі та взаємодії між кишковою мікробіотою та ОА-релевантними факторами ризику. Запропонована концепція починається з порушення та дисбактеріозу кишечника, порушення гомеостазу мікробіоти, безперервної зміни мікробного складу та геномної пластичності для оптимальної адаптації бактерій до середовища хазяїна, що супроводжується як адаптивними, так і вродженими імунними реакціями внаслідок транслокації бактерій та бактеріальних продуктів у кровообіг до суглоба. Цей каскад зрештою призводить до запалення в суглобі та сприяє розвитку й прогресуванню ОА. Інтерпретація потенційних механізмів патогенезу ОА є необхідною для розробки нових заходів профілактики та терапевтичних втручань, що впливатимуть на перебіг захворювання. Крім того, кишкова мікробіота також є потенційним біомаркером, пов'язаним із запаленням та дисбіозом кишечника, що дозволяє передбачити прогресування ОА та контролювати ефективність терапевтичних втручань. **Висновки.** У цьому огляді підсумовано дані досліджень, що підтверджують гіпотезу про існування осі суглоб — кишечник — мікробіота і взаємодію між мікробіотою та факторами ризику ОА.

Ключові слова: остеоартрит; кишкова мікробіота; фактори ризику; дисбіоз кишечника; запалення; пробіотики; огляд

Вступ

Остеоартрит (ОА) постає найпоширенішим суглобовим захворюванням, уражаючи здебільшого колінний, кульшовий суглоби та суглоби кистей, призводячи до хронічного больового синдрому, втрати функціональності та необхідності ендопротезування уражених суглобів [1, 2]. Деякі експерти сприймають ОА як еволюційну хворобу невідповідності, зважаючи на більшу поширеність даного захворювання сьогодні, ніж в минулому [3, 4]. Гени, які успадковуються від попередніх поколінь, є недостатньо адаптованими до сучасних умов навколишнього середовища, включаючи факти відсутності/низької фізичної активності та зміни дієти,

що призводять до ожиріння й метаболічного синдрому. Цікаво, що ці стани пов'язані зі змінами мікробіоти кишечника. Доведена чітка асоціація ОА колінних суглобів з ожирінням та ОА кистей з проявами метаболічного синдрому — гіперглікемією, гіперліпідемією, а також зі змінами складу кишкової мікрофлори [5, 6]. Водночас еволюційний метааналіз мікробіому кишечника людини — від урбанізованої особи до доземлеробського населення — показав, що процес урбанізації/індустріалізації, що відбувся в новітній історії людства, сформував кишкову мікробіоту шляхом набуття та/або втрати специфічних кишкових мікробів [7]. Чи можуть бути деякі з цих кишкових бактерій більш токсичними

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Головач Ірина Юріївна, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, керівник центру ревматології, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами; вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ, 03143, Україна; e-mail: golovachirina@gmail.com; контактний тел.: +380506542188

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD in medicine, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: golovachirina@gmail.com; contact phone: +380506542188

Full list of authors information is available at the end of the article.

для суглобових хрящів, поки не доведено, але деякі експериментальні дані підтверджують внесок мікробіоти в розвиток та прогресування ОА [8]. Вважається також, що низькоінтенсивне запалення (metaflammation) властиве ОА, може формуватися та підтримуватися мікробіомом шлунково-кишкового тракту [9].

Метою було провести аналіз сучасних літературних даних щодо патогенетичного значення мікробіоти кишечника при ОА. Аналітичний огляд літературних джерел проведено з використанням інформаційного аналізу баз даних Medline (Pubmed), Google Scholar, Web of Science і Scopus та Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) за 2015–2022 рр. за ключовими словами «остеоартрит», «кишкова мікробіота», «вісь мікробіота — суглоб», «фактори ризику остеоартриту», «дисбіоз кишечника», «пробіотики».

ОА тепер визнається як узагальнююча нозологія сукупності кількох підгруп, кожна з яких характеризується специфічними патофізіологічними та клінічними ознаками, що залежать від чинників ризику. Так, виділяють ОА, асоційований з метаболічним синдромом, посттравматичний ОА, кристаліндукований ОА та ОА, асоційований зі старінням [3, 10]. Ці фактори ризику незалежно чи комплексно сприяють складній взаємодії між механічними, біохімічними та клітинними факторами, які відіграють важливу роль у патогенезі ОА. Ідентифікація фенотипу пацієнтів допомагатиме виявити захворювання на ранній стадії й може бути використана для прийняття клінічних рішень та індивідуалізації лікування ОА. Як наслідок, важливо визначити основну й важливу особливість мікробіоти кишечника, щоб краще зрозуміти гетерогенність фенотипів ОА. Вона може відігравати ключову роль у розвитку доклінічного періоду хвороби, коли молекулярні, субклітинні або клітинні зміни можуть компенсуватися, а також у патофізіологічних механізмах, розвитку автоімунного запалення, клінічних проявах хвороби, посиленні патологічного процесу, недостатній відповіді на лікування.

«Мікробіом» — це термін, який використовується для опису спільноти мікробів та їх генетичних елементів [11]. Термін «мікробіом» було вперше запроваджено у 2001 р. для позначення колективних геномів мікробіоти. Мікробіом людини є сукупністю мікробіоценозів, які колонізують усі поверхні людського тіла, що контактують із навколишнім середовищем, зокрема шкіру, дихальну систему, шлунково-кишковий тракт і сечостатеву систему. Мікробіом кожної людини є унікальним для неї й містить у десятки разів більше клітин та в 100 разів більше генів, ніж власних генів людського організму. Загалом чисельність клітин мікробних популяцій становить не менше за 100 трильйонів [12]. Ця спільнота мікроорганізмів включає гриби, віруси, найпростіші, бактерії; останні є найбільш глибоко дослідженою групою у цій екосистемі та мають (відносно) більш глибоку функціональну характеристику [11, 12]. Термін «мікробіота» відноситься до всіх типів мікроорганізмів, які заселяють тіло людини, включаючи бактерії, віруси, гриби та найпростіші. Терміни «мікробіота» та «мікробіом» іноді використовуються як синоніми. Однак між ними

є значна різниця. Мікробіота відноситься до всієї популяції мікроорганізмів, колонізованих у певному місці. Мікробіом відноситься до генетичного матеріалу мікробіоти певного місця або всієї колекції генів мікробіоти. У цьому їх основна відмінність.

Функції мікробіому різноманітні, включаючи участь у безлічі важливих метаболічних процесів, пов'язаних з розвитком і дозріванням слизової оболонки та системним імунітетом [13]. Незважаючи на те, що мікробіомічний профіль кишечника відрізняється в різних індивідуумів, існує загальний патерн, поділений на підцарства, таксономічні групи, родини, види та роди [14]. Дані, отримані за допомогою методу секвенування нового покоління, уможливили глибше означення мікробіому кишечника людини. Є 9 основних видів бактерій з чотирма переважними філами: анаеробні *Firmicutes* (50–75 %, зокрема *Clostridia*), *Bacteroidetes* (10–50 %, зокрема *Bacteroides*, *Prevotella* і *Porphyromonas*), *Proteobacteria* (< 1 %, зокрема *Escherichia coli*), *Actinobacteria* (1–10 %, зокрема біфідобактерії). У менших кількостях наявні бактерії типів *Proteobacteria* (1 %) і *Verrucomicrobia* (0,1 %) Найбільш вивчено мікрофлору кишечника. Описано 3 енетротипи мікробіому, які характеризують здоровий організм, залежно від переважання в ньому *Bacteroides*, *Prevotella* і *Ruminococcus* [15, 16]. Якісний склад мікрофлори кишечника тісно пов'язаний з віком людини, її генетичними особливостями, місцем проживання та впливом різних препаратів. Мікробіом відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу кишечника, забезпечуючи три найважливіші функції: метаболічну, захисну (імунітет макроорганізму) та аліментарну (участь у забезпеченні функцій імунної системи, вплив на диференціацію та ріст клітин). У нормі взаємодія між бактеріями кишечника та макроорганізмом є симбіотичною [16, 17]. Результати проєкту Європейського консорціуму MetaHIT, який займається розшифровуванням геному бактерій шлунково-кишкового тракту, уможливили проведення дослідження взаємозв'язків генів, стану здоров'я людини, розвитку захворювань і їх фенотипу [18]. Отримано нові дані, які свідчать, що мікробіом може впливати на доклінічну фазу хвороби кількома способами, передусім через зміну складу мікрофлори (дисбіоз), по-друге, через мішень імунологічної дисрегуляції [11, 19]. Через свою неймовірну залученість мікробний дисбактеріоз, який визначається як несприятлива зміна різноманітності, структури або функції мікробіоти кишечника, сприяє різноманітним патологічним станам і захворюванням [20]. Мікробіота кишечника бере участь в ініціації та прогресуванні захворювань, викликаних запаленням, а мікробний дисбіоз виявився прихованим фактором ризику, що індукує продукцію прозапальних цитокінів і бактеріальних метаболітів, які можуть посилювати патофізіологічні механізми ОА [21]. Показано, що фактори ризику ОА, такі як старіння, дієта та ожиріння, порушують кишкову мікробіоту, тоді як обмежені дані підтверджують участь кишкової мікробіоти в механізмах цих факторів ризику.

У цьому огляді ми узагальнили докази, які підтверджують існування гіпотези осі суглоб — кишечник —

мікробота і взаємодію між кишковою мікробіотою та факторами, що стосуються ОА. Виходячи з поточного розуміння взаємозв'язку між мікробіотою кишечника та цими факторами, мікробіоту кишечника можна вважати незамінним елементом, який забезпечує об'єднуючий механізм для пояснення участі факторів ризику індивідуального рівня при ОА (рис. 1).

Існування осі суглоб — кишечник — мікробота встановлено на основі можливості перехресних взаємодій і взаємовпливів між суглобом і кишечником. Загальновідомо, що кишкова мікробіота виробляє широкий спектр молекул, включаючи ферменти, коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA) і різні метаболіти. У результаті ці прозапальні метаболіти, які продукуються бактеріями, такі як ліпополісахариди (ЛПС), потрапляють із кишечника до системного кровотоку й викликають системне запалення. У зв'язку з підвищенням рівня ЛПС, пов'язаним з ожирінням і метаболічним синдромом, які є критичними ризиками для ОА, легко припустити участь мікробіоти в патогенезі ОА, принаймні через індуковане ЛПС низькоінтенсивне запалення, метаболічну ендотоксемію, активацію макрофагів та пошкодження суглобів. Дійсно, нещодавно Z.Y. Huang та співавт. (2016) виявили, що підвищені рівні ЛПС і ЛПС-зв'язуючого білка були пов'язані з вираженістю остеофітів колінного суглоба та великою кількістю активованих макрофагів у синовіальній оболонці, а також з більш високим індексом WOMAC (тобто гіршими клінічними симптомами) [22]. Механізми впливу ЛПС на розвиток ОА схематично наведені на рис. 2. Крім того, концентрація циркулюючих ЛПС може стати новим маркером для діагностики та лікування специфічних фенотипів ОА [23]. Крім того, нещодавнє дослідження, виконане С.М. Dunn та співавт. (2020), вперше ідентифікувало сигнатуру мікробної ДНК у хрящі людини та миші, особливості якої пов'язані з розвитком та прогресуванням ОА людини [24]. Ці знахідки свідчать про потенційне залучення мікробіоти кишечника шляхом прямої інокуляції або транспортування імунних клітин, хоча все ще залишається загадкою детальна

роль специфічної бактеріальної ДНК у хрящовій тканині в патогенезі ОА.

Дослідження потенційної участі осі кишкового мікробіому та суглобів у патогенезі суглобових захворювань є новою галуззю досліджень. Ранні роботи включали моделі на гризунах і осіб з діагнозом остеоартриту, виявлення кореляції між підвищеними рівнями циркулюючих маркерів запалення, зокрема ЛПС бактеріального походження, які корелюють з тяжкістю ОА, що засвідчує участь прозапальних метаболітів кишкового походження в розвитку ОА [23, 25].

У дослідженні у щурів використовували дієту з високим умістом жиру/цукру протягом 28 тижнів та продемонстрували збільшення пошкодження хряща в тварин із ожирінням, а також встановили пряму кореляцію між рівнями ЛПС у сироватці крові та гістологічними показниками за шкалою Манкіна [25]. При дослідженні складу мікробіому методом секвенування 16S виявлено збільшення *Lactobacillus* spp. і *Methanobrevibacter* spp. із сильним прогностичним зв'язком із гістологічною оцінкою [25]. У гнотобіотичних мишей V. Ulіci із співавт. (2018) [26] показали зниження тяжкості перебігу посттравматичного ОА, що стало доказом ролі мікробіому кишечника в патогенезі ОА у цій моделі. Зв'язок ЛПС та ОА з можливим дисбіозом кишечника досліджений у роттердамській когорті. У 1444 учасників з ОА кульшових або колінних суглобів, які були включені до Роттердамського дослідження — Rotterdam study III, виявлено зв'язок між підвищеним показником WOMAC і великою кількістю мікробів у таксонах прозапальних *Streptococcus* [27]. Це дослідження додатково встановило актуальність порушення мікробіоти при ОА, спонукаючи до більш ретельного вивчення ролі дисбіотичної спільноти та виокремлення певних таксонів як патогенних при ОА.

Накопичення доказів вказує, що кишкова мікробіота може змінюватися відповідно до факторів, які мають відношення до ОА, наприклад старіння, стать, особливості харчування та ожиріння, паралельно посилюючи системне запалення [20]. Знання про взаємодію між

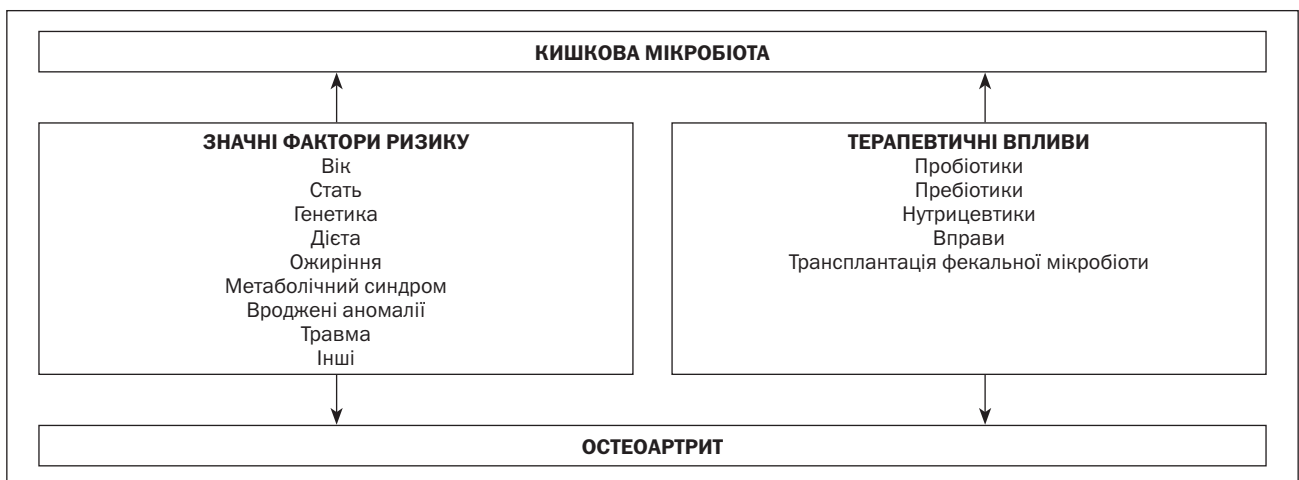


Рисунок 1. Зв'язок між кишковою мікробіотою та розвитком остеоартриту. Релевантні для ОА фактори беруть участь у реалізації ОА або безпосередньо, або через модуляцію кишкової мікробіоти. Декілька терапевтичних підходів, що модифікують захворювання, можуть полегшити симптоми ОА безпосередньо або шляхом зміни складу мікробіоти кишечника, щоб опосередковано впливати на прогресування ОА (адаптовано за X. Нao та співавт. [20])

релевантними для ОА факторами й кишковою мікробіотою надає новий рівень нашого розуміння складності патогенезу ОА, а також забезпечує новий погляд на дослідження цього захворювання.

Вік. Добре відомо, що старіння пов'язане зі зростанням захворюваності на ОА [28]. Ранні дослідження висвітлили кілька потенційних механізмів, за допомогою яких реалізуються вікзалежні зміни в суглобових тканинах та прогресує ОА: низькоінтенсивне запалення, клітинне старіння, мітохондріальна дисфункція та окиснювальний стрес, дисфункціональний енергетичний метаболізм, змінені механічні властивості позаклітинного матриксу, що пояснюється накопиченням кінцевих продуктів глікації (Advanced Glycation End-products) [20, 29]. Сьогодні дослідників цікавлять відмінності кишкової мікробіоти в молодих та літніх осіб для покращання розуміння пов'язаних зі старінням механізмів і розробки нових методів лікування. Пов'язані зі старінням зміни фізіології кишечника, наприклад дегенеративні зміни кишкової нервової системи, шлункова гіпохлоргідрія, медикаментозно-зумовлені стани, порушення моторики, впливають на різноманітність, склад і функціональні особливості кишкової мікробіоти [28]. Так, охарактеризовано зміни кишкової мікробіоти, пов'язані зі старінням, що проявляються зменшенням різноманітності, кількості домінуючих видів, збільшенням чисельності субдомінантних видів і значним збільшенням протеолітичних і зниженням цукролітичних бактерій [30, 31]. Наприклад, E. Viagi та співавт. (2010) відзначили, що структура мікробіоти кишечника довгожителів суттєво відрізняється від молодших за віком дорослих (недовгожителів). Вона характеризується збагаченням *Proteobacteria* — типу, який включає багато потенційно патогенних бактерій. Крім того, ці зміни в довгожителів асоціюються з підвищеним рівнем прозапальних маркерів, що вказує на потенційну роль кишкової мікробіоти у формуванні низькорівневого системного запалення [32]. З огляду на неминучий процес старіння та його зв'язок зі змінами мікробіоти й сталим низькорівневим запаленням можна зробити висновок, що саме ці фактори можуть бути визначальними щодо дебюту та прогресування ОА. Утім, потрібні додаткові дослідження для визначення ступеня залучення мікробіоти кишечника у формування вікзалежного фенотипу ОА.

Стать. Добре відомим є факт, що жінки частіше страждають на ОА колінного, кульшового суглоба й дрібних суглобів кисті, при цьому в них визначається більш стрімке прогресування хвороби та більш серйозний прогноз [33]. Основним поясненням такої гендерної відмінності є дебют ОА в жінок у період постменопаузи та гормональний дисбаланс [34], а також статеві відмінності в складі кишкової мікробіоти [35].

При порівнянні складу кишкової мікробіоти 341 самки та 348 самців мишей продемонстровано зниження відносної кількості *Porphyromonaceae* і *Rikenella* та збільшення чисельності *Ruminococcus*, *Coprococcus* і *Dorea* у самців, тоді як більша присутність *Allobaculum*, *Anaeroplasmata*, *Lactobacillaceae* і *Veillonellaceae* зареєстро-

вана у самок, що демонструє наявність статевих відмінностей у складі мікробіоти [36]. Нещодавнє клінічне дослідження було проведено в підгрупі з 75 пацієнтів (39 чоловіків і 36 жінок), які знаходились на однаковій дієті та були порівнянні за віком, щоб проаналізувати відмінності у складі кишкової мікробіоти у зразках фекалій шляхом секвенування 16S ДНК. Жінки мали вищу кількість *Bacteroides* і *Bilophila* порівняно з чоловіками, тоді як чоловіки мали більшу кількість *Veillonella* і *Methanobrevibacter* [37]. Вважається, що різний склад кишкової мікробіоти у чоловіків та жінок може опосередковуватися статевими гормонами, хоча жодне дослідження не підтвердило, що гендерні відмінності кишкової мікробіоти сприяють вищій поширеності ОА серед жінок. У цьому аспекті цікавим видається дослідження J.Y. Li та співавт. (2016), які встановили взаємозв'язок між статевими стероїдами, втратою кісткової маси та кишковою мікробіотою. Їхнє дослідження продемонструвало, що дефіцит статевих стероїдів призвів до підвищення проникності кишечника, а втрата кісткової тканини, викликана дефіцитом статевих стероїдів, залежала від мікробіоти кишечника [38]. Оскільки субхондральна втрата кісткової тканини визначається як один із патогенетичних фенотипів ОА, ці докази вказують, що кишкова мікробіота може бути залучена до субхондральної втрати кісткової тканини при ОА, а гендерні відмінності в кишковій мікробіоті можуть відігравати незамінну роль у визначенні статевих різниць щодо поширеності ОА.

Дієта. Формування та моделювання кишкової мікробіоти залежить від способу харчування хазяїна та частоти вживання певних харчових компонентів [39]. K. Kaliannan та співавт. (2015) встановили, що переважання в дієті мишей n-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) призводило до переважання в мікрофлорі кишечника бактерій з прозапальними властивостями, які є основними продуцентами ЛПС, включаючи *Proteobacteria* та її членів, а також зниження кількості протизапальних бактеріальних груп, таких як *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* і *Enterococcus faecium*. При цьому трансгенна конверсія тканини n-6 в n-3 ПНЖК продемонструвала протилежну дію, засвідчуючи, що співвідношення ПНЖК n-6/n-3 модифікує мікробіоту кишечника, її склад та проникність кишки, зумовлюючи зміни запального та метаболічного статусів [40]. Цікаві результати були отримані в низці досліджень стосовно впливу вітаміну D на ризик захворювання шляхом зміни різноманітності кишкової мікробіоти. Деякі дослідження повідомили, що дієта з низьким вмістом вітаміну D або нокаут рецептора вітаміну D (VDR) призводить до посилення запального процесу в кишечнику, а фекальний мікробіом характеризується підвищеним вмістом *Bacteroidetes* [41, 42]. Натомість дієта з дуже високими дозами вітаміну D несподівано асоціюється зі збільшенням *Bacteroidetes*, зокрема низки *Bacteroidales* і *Flavobacteriales*, та зниженням циркулюючого вітаміну D [43], що може свідчити про вплив вітаміну D на імунологічні процеси шляхом зміни різноманітності кишкової мікробіоти в складній

петлі зворотного зв'язку. Встановлено також, що дієтичні добавки L-глутаміну змінюють склад і метаболізм кишкової мікробіоти, викликаючи зсув у співвідношенні *Firmicutes/Bacteroidales* і посилення продукції кишкового секреторного IgA [44]. Отже, деякі дослідження підтверджують, що харчові поживні речовини можуть модифікувати відповідну для ОА мікробіоту, однак зв'язок між дієтою, кишковою мікробіотою та ОА все ще є непереконливим і потребує додаткових експериментальних перевірок.

Ожиріння та метаболічний синдром. Ожиріння є фактором ризику розвитку ОА. Вплив ожиріння на ОА зумовлений системним запаленням, посилення якого тепер вважається спричинним дисбактеріозом кишкового мікробіому [45]. Для дослідження ролі метаболічної дисфункції за відсутності ожиріння на кишково-суглобову асоціацію та участі окремих таксонів мікробіоти використовували мишачу генетичну модель метаболічного синдрому (дефіцит Toll-подібного рецептора-5 — TLR5KO) у поєднанні з індукцією ОА механічними перевантаженнями (2 або 6 тижнів) [46]. Оцінка гістологічних змін у хрящі вказувала на більш тяжкий перебіг ОА у групі, що отримувала дієту з високим вмістом жирів; у цій групі виявлені грубі порушення обміну речовин, збільшення вмісту ліпідів в організмі, системне запалення та очікуваний дисбактеріоз кишкового мікробіому, який включав збільшення кількості *Firmicutes*. Однак тих метаболічних порушень, які спостерігалися у TLR5KO мишей, недостатньо для індукції ОА. Дієта з високим вмістом жирів асоціюється з вищими показниками OARSI та дисбактеріозом за участю збільшення *Firmicutes*, що дає можливість припускати асоціацію між мікробними компонентами і розвитком ОА. Необхідно також відмітити, що кожна з груп експериментальних тварин мала свій мікробіом кишечника. Е.М. Schott та співавт. (2018) досліджували зміни мікробіоти кишечника у мишей з ожирінням, яких годували продуктами з високим вмістом жирів, із дестабілізацією медіального меніска для синхронізації початку захворювання. Гістологічна оцінка показала підвищену деградацію хряща у мишей з ожирінням, які отримують дієту з високим вмістом жирів, і секвенування 16S підтвердило кишковий дисбактеріоз [45]. Важливо, що коли мишам із ожирінням, яких годували продуктами з високим вмістом жирів, додали неперетравну клітковину олігофруктозу, дисбактеріоз кишечника був пом'якшений, а прогресування ОА було призупинено. *Bifidobacterium pseudolongum*, вид з відомими протизапальними властивостями, який був втрачений у мишей з ожирінням та застосуванням висококалорійної дієти, відновлювався після додавання у раціон олігофруктози. І навпаки, прозапальні *Peptococcaceae* і родина *Peptostreptococcaceae*, які превалювали у мишей з ожирінням, фактично зникали при додаванні олігофруктози. Це спостереження зв'язку кишкового мікробіому з ОА закладає основу для відкриття потенційно нових методів лікування ОА, що передбачає стратегічне маніпулювання конкретними мікробними видами, які мешкають у кишково-суглобовому просторі.

В іншій експериментальній роботі щури, які отримували дієту з високим вмістом жирів та олігофруктозу, також продемонстрували уповільнення прогресування ОА, пов'язаного з ожирінням [47]. У результаті додавання олігофруктози методом секвенування 16S продемонстровано збільшення кількості *Bifidobacterium* і *Roseburia*, а також зниження рівня *Clostridium leptum* і *Akkermansia muciniphila*. Інше недавнє дослідження на моделі спонтанного ОА на морських свинках показало, що пероральне введення ліофілізованої інактивованої культури *Bifidobacterium longum* CBi0703 знижує структурні ураження хряща та маркери деградації хряща, що забезпечує загальний захисний ефект для суглобів [48]. Майбутні дослідження мікробів з таксонів *Bifidobacterium* та їх метаболітів можуть бути важливими для покращення функціонування кишково-суглобової осі й можуть становити новий стратегічний підхід до лікування ОА, який включатиме націлювання на кишковий мікробіом.

З огляду на зростаючу глобальну поширеність ОА ефективна терапевтична стратегія, що змінює захворювання, призводить до полегшення симптомів та уповільнення прогресування ОА, є актуальною та необхідною. У цьому контексті можна висунути гіпотезу модуляції кишкової мікробіоти зовнішніми підходами, які впливатимуть на прогресування ОА. На сьогодні отримані докази, що втручання в кишкову мікробіоту при ОА може бути реалізовано через пробіотики, пребіотики, нутрицевтики, фізичні вправи та трансплантацію фекальної мікробіоти (рис. 1).

Пробіотики складаються з живих мікроорганізмів, як правило, молочнокислих бактерій, які відіграють вирішальну роль у підтримці здорового гомеостазу кишкової мікробіоти, сприяють синтезу протимікробних речовин, імуноглобулінів і пригніченню продукції бактеріальних токсинів [49]. Останні спостереження дали привід сподіватися, що пробіотики є корисною стратегією в лікуванні ОА. На сьогодні найбільш переконливі докази дієвості даної стратегії отримані в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, у якому загалом 537 пацієнтів з ОА колінного суглоба були рандомізовані для отримання знежиреного молока, що містить *Lactobacillus casei* Shirota (LcS), чи плацебо щодня протягом 6 місяців [50]. Первинний результат визначався як зміни показників WOMAC (індекс остеоартриту університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастера) та VAS (візуальна аналогова шкала). Вторинний результат визначався як зміни в сироваткових рівнях високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP). Через 6 місяців лікування показники WOMAC і VAS були вірогідно кращі в групах LcS порівняно з групою плацебо. Рівні hs-CRP у сироватці крові також були вірогідно нижчими у пацієнтів, які отримували LcS, порівняно з показниками групи плацебо. Спостерігалися сильні лінійні кореляції між рівнями hs-CRP у сироватці крові та показниками WOMAC і VAS. Таким чином, споживання LcS може слугувати новим терапевтичним варіантом у клінічному лікуванні ОА колінного суглоба, покращуючи результат лікування, ймовірно,

через зниження рівнів hs-CRP у сироватці крові. Ще в одному дослідженні виявлено, що пероральне введення тиндалізованого *Clostridium butyricum* ефективно зберігає суглобовий хрящ, зменшує рівень запалення в синовіальній оболонці, знижує концентрацію різних медіаторів запалення та гармонізує рівень маркерів кісткового метаболізму в моделі ОА шурів, індуко-

ваного йодоацетатом натрію [51]. У тій самій моделі ОА у шурів J.Y. Kwon та співавт. (2018) продемонстрували, що дієтичні добавки пробіотичного комплексу (12,5 мг/щур) у поєднанні з розавіном (100 мг/щур) і цинком (20 мг/щур) уповільнювали розвиток ОА шляхом пригнічення прозапальних цитокінів і деструкції хряща [52]. Однак ці докази далеко не переконливі че-

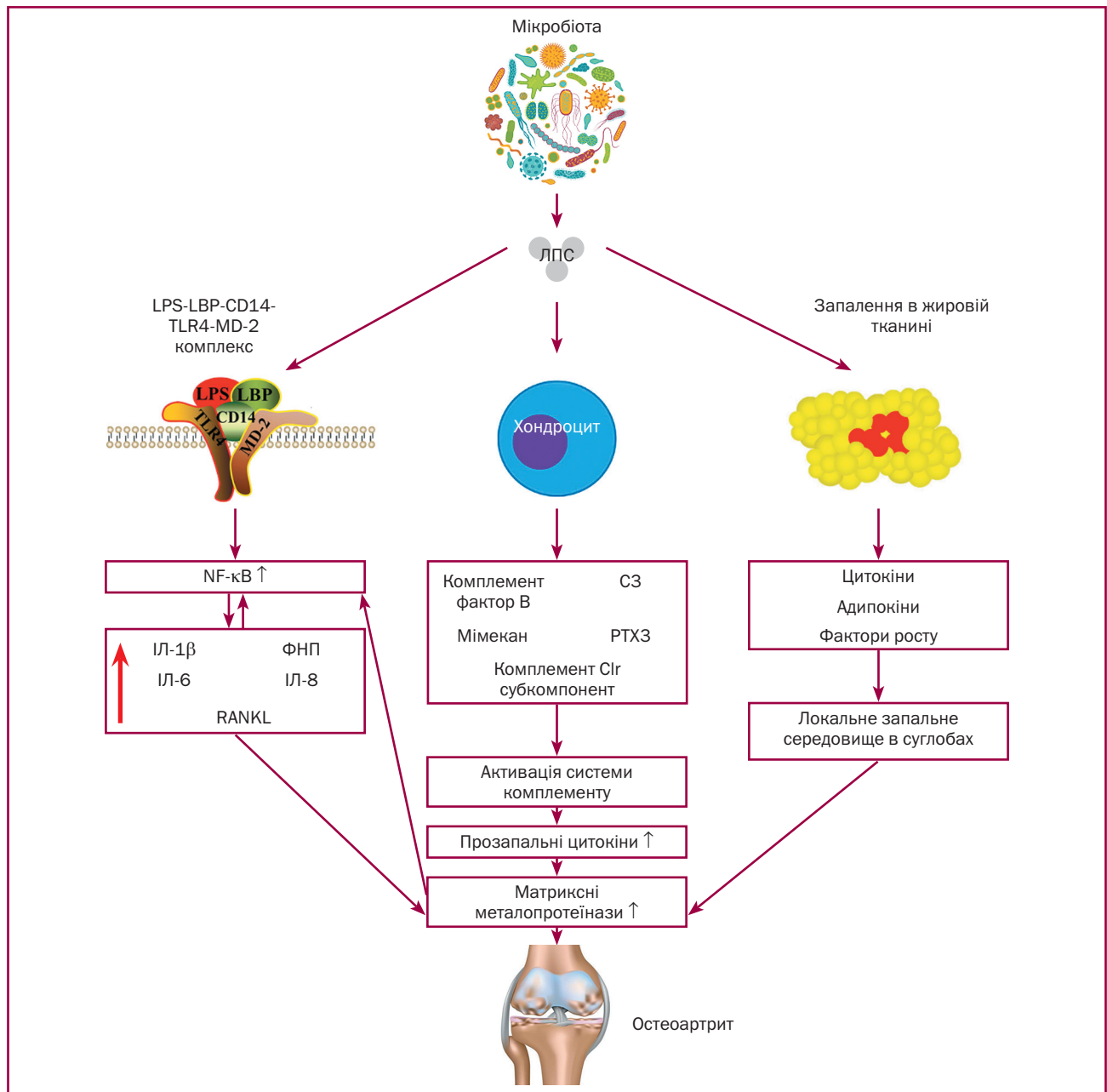


Рисунок 2. Патогенетичні механізми впливу ліпополісахаридів на розвиток остеоартриту (адаптовано за Z. Wei та співавт. [55]). ЛПС беруть участь у розвитку ОА шляхом активації вродженої імунної відповіді через утворення комплексу LPS-LBP-CD14-TLR4-MD-2, підвищення активності нуклеарного фактора κB, підвищення регуляції фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів-1β, -6, -8 і рівнів RANKL, підвищуючи продукцію матриксних металопротеїназ і додатково посилюючи активацію NF-κB [54]. З іншого боку, ЛПС активують шляхи комплементу в хондроцитах [56]. Водночас ЛПС індукують запалення в жировій тканині, викликаючи системні зміни в цитокінах, адипокінах і факторах росту і, нарешті, впливаючи на місцеве запальне середовище всередині колінного суглоба [57]

Примітки: ЛПС — ліпополісахариди; LPS — ліпопротеїнівз'єднуючий білок; NF-κB — ядерний фактор каппа — легкий ланцюг, підсилювач активованих В-клітин; MD-2 — білок мієлоїдної диференціації-2; ІЛ — інтерлейкін; ФНП — фактор некрозу пухлини; RANKL — активатор рецептора ліганду NF-κB; PTX3 — довгий пентраксин 3.

рез обмежену кількість вибірки ($n = 3$) та період спостереження (13 днів). Крім того, результати були надмірно інтерпретовані, оскільки лише оцінка болю досягла статистичної значущості, тоді як морфологічні оцінки не були значущими, а докази, що підтверджують те, що комбіноване лікування пригнічувало запалення, базувалися на дослідженнях хондроцитів *in vitro*. Одним з найбільш перспективних шляхів оптимізації позитивної дії мікроорганізмів та уникнення побічних ефектів є створення та використання багатокомпонентних пробіотиків, які виявляють антагоністичну активність до широкого спектра умовно-патогенних культур різних видів мікроорганізмів, особливо до бактерій роду *Staphylococcus*, *Proteus* і грибів роду *Candida* [53].

Висновки

У цьому огляді ми узагальнили докази, що підтримують гіпотезу існування кишково-суглобової осі та взаємодії між кишковою мікробіотою та ОА-релевантними факторами ризику. За умови обґрунтованих припущень маніпуляція кишковою мікробіотою при ОА є перспективною. Запропонована концепція починається з порушення та дисбактеріозу кишечника, порушення гомеостазу мікробіоти, безперервної зміни мікробного складу та геномної пластичності для оптимальної адаптації бактерій до середовища хазяїна, що супроводжується як адаптивними, так і вродженими імунними реакціями внаслідок транслокації бактерій та бактеріальних продуктів у кровообіг до суглоба [54]. Цей каскад зрештою призводить до запалення в суглобі та сприяє розвитку й прогресуванню ОА. З урахуванням того, що втручання в мікробіоту кишечника з метою дослідження її ролі в ОА є поки що рідкісними, зв'язки між кишковою мікробіотою й факторами ризику ОА все ще є непереконливими. Окрім досліджуваного механізму, наявні дані також свідчать про можливість створення нових біомаркерів, пов'язаних із запаленням і порушенням кишкової мікробіоти, які можуть передбачити прогресування ОА та контролювати ефективність терапевтичного втручання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів у підготовку статті. Головач І.Ю. — концепція та дизайн статті, написання статті, підготовка статті до друку; Рекалов Д.Г. — аналіз літературних джерел, корекція тексту.

References

- Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):376-87. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
- Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
- Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864.
- Berthelot JM, Sellam J, Maugars Y, Berenbaum F. Cartilage-gut-microbiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. *RMD Open*. 2019 Sep 20;5(2):e001037. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001037.
- Gubska OJu, Kuzminetes AA, Hutsul VM, Lavrenchuk IO. Intestinal microbiome and osteoarthritis. *Gastroenterologia*. 2019;53(2):132-137. doi: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168988. (in Ukrainian).
- Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med*. 2017 Apr;281(4):319-336. doi: 10.1111/joim.12584.
- Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, et al. Meta-analysis of the human gut microbiome from urbanized and pre-agricultural populations. *Environ Microbiol*. 2017 Apr;19(4):1379-1390. doi: 10.1111/1462-2920.13692.
- Sztychlińska MA, Di Rosa M, Castorina A, Mubasher A, Musumeci G. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon*. 2019 Jan 12;5(1):e01134. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01134.
- Chisari E, Wouthuyzen-Bakker M, Friedrich AW, Parvizi J. The relation between the gut microbiome and osteoarthritis: A systematic review of literature. *PLoS ONE*. 2021;16(12):e0261353. doi: 10.1371/journal.pone.0261353.
- Golovach IYu. Metabolic phenotype of osteoarthritis: double role of obesity. *Trauma*. 2017;18(5):87-94. doi: 10.22141/1608-1706.5.18.2017.114124. (in Ukrainian).
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020 Jun 30;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Apr;11(4):227-38. doi: 10.1038/nrmicro2974.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010 Jul;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635-8. doi: 10.1126/science.1110591.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944.
- Koren O, Knights D, Gonzalez A, et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002863.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
- Knights D, Ward TL, McKinlay CE, et al. Rethinking "enterotypes". *Cell Host Microbe*. 2014 Oct 8;16(4):433-7. doi: 10.1016/j.chom.2014.09.013.
- Ruff WE, Krieger MA. Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends*

- Mol Med. 2015 Apr;21(4):233-44. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006.
20. Hao X, Shang X, Liu J, Chi R, Zhang J, Xu T. The gut microbiota in osteoarthritis: where do we stand and what can we do? *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 27;23(1):42. doi: 10.1186/s13075-021-02427-9.
21. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*. 2019 Nov;55:100946. doi: 10.1016/j.arr.2019.100946.
22. Huang ZY, Stabler T, Pei FX, Kraus VB. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Oct;24(10):1769-1775. doi: 10.1016/j.joca.2016.05.008.
23. Huang Z, Kraus VB. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Feb;12(2):123-9. doi: 10.1038/nrrheum.2015.158.
24. Dunn CM, Velasco C, Rivas A, et al. Identification of Cartilage Microbial DNA Signatures and Associations With Knee and Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul;72(7):1111-1122. doi: 10.1002/art.41210.
25. Collins KH, Paul HA, Reimer RA, Seerattan RA, Hart DA, Herzog W. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1989-98. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.014.
26. Ulici V, Kelley KL, Azcarate-Peril MA, et al. Osteoarthritis induced by destabilization of the medial meniscus is reduced in germ-free mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Aug;26(8):1098-1109. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.016.
27. Boer CG, Radjabzadeh D, Medina-Gomez C, et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nat Commun*. 2019 Oct 25;10(1):4881. doi: 10.1038/s41467-019-12873-4.
28. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*. 1995 Aug;38(8):1134-41. doi: 10.1002/art.1780380817.
29. Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):412-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65.
30. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016 Jan;19(1):26-30. doi: 10.1097/MCO.0000000000000242.
31. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015 Dec 4;350(6265):1214-5. doi: 10.1126/science.aac8469.
32. Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010 May 17;5(5):e10667. doi: 10.1371/journal.pone.0010667.
33. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Sep;13(9):769-81. doi: 10.1016/j.joca.2005.04.014.
34. Contartese D, Tschon M, De Mattei M, Fini M. Sex Specific Determinants in Osteoarthritis: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2020 May 24;21(10):3696. doi: 10.3390/ijms21103696.
35. Li Y, Luo W, Deng Z, Lei G. Diet-Intestinal Microbiota Axis in Osteoarthritis: A Possible Role. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3495173. doi: 10.1155/2016/3495173.
36. Org E, Mehrabian M, Parks BW, et al. Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice. *Gut Microbes*. 2016 Jul 3;7(4):313-322. doi: 10.1080/19490976.2016.1203502.
37. Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS One*. 2016 May 26;11(5):e0154090. doi: 10.1371/journal.pone.0154090.
38. Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest*. 2016 Jun 1;126(6):2049-63. doi: 10.1172/JCI86062.
39. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*. 2019 Apr 24;11(4):923. doi: 10.3390/nu11040923.
40. Kaliannan K, Wang B, Li XY, Kim KJ, Kang JX. A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Sci Rep*. 2015 Jun 11;5:11276. doi: 10.1038/srep11276.
41. Assa A, Vong L, Pinnell LJ, Avitzur N, Johnson-Henry KC, Sherman PM. Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation. *J Infect Dis*. 2014 Oct 15;210(8):1296-305. doi: 10.1093/infdis/jiu235.
42. Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *J Nutr*. 2013 Oct;143(10):1679-86. doi: 10.3945/jn.113.180794.
43. Ghaly S, Kaakoush NO, Lloyd F, et al. High Dose Vitamin D supplementation alters faecal microbiome and predisposes mice to more severe colitis. *Sci Rep*. 2018 Jul 31;8(1):11511. doi: 10.1038/s41598-018-29759-y.
44. Ren W, Duan J, Yin J, et al. Correction to: Dietary L-glutamine supplementation modulates microbial community and activates innate immunity in the mouse intestine. *Amino Acids*. 2021 Feb;53(2):319. doi: 10.1007/s00726-020-02916-2.
45. Schott EM, Farnsworth CW, Grier A, et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight*. 2018 Apr 19;3(8):e95997. doi: 10.1172/jci.insight.95997.
46. Guss JD, Ziemian SN, Luna M, et al. The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jan;27(1):129-139. doi: 10.1016/j.joca.2018.07.020.
47. Rios JL, Bomhof MR, Reimer RA, Hart DA, Collins KH, Herzog W. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-in-

duced obesity. *Sci Rep*. 2019 Mar 7;9(1):3893. doi: 10.1038/s41598-019-40601-x.

48. Henrotin Y, Patrier S, Pralus A, Roche M, Nivoliez A. Protective Actions of Oral Administration of *Bifidobacterium longum* CBI0703 in Spontaneous Osteoarthritis in Dunkin Hartley Guinea Pig Model. *Cartilage*. 2021 Dec;13(2_suppl):1204S-1213S. doi: 10.1177/1947603519841674.

49. de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, Gonzaga MI, Mariano VS. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*. 2017 Sep;152(1):1-12. doi: 10.1111/imm.12765.

50. Lei M, Guo C, Wang D, Zhang C, Hua L. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes*. 2017 Oct 13;8(5):697-703. doi: 10.3920/BM2016.0207.

51. Sim BY, Choi HJ, Kim MG, et al. Effects of ID-CBT5101 in Preventing and Alleviating Osteoarthritis Symptoms in a Monosodium Iodoacetate-Induced Rat Model. *J Microbiol Biotechnol*. 2018 Jul 28;28(7):1199-1208. doi: 10.4014/jmb.1803.03032.

52. Kwon JY, Lee SH, Jhun J, et al. The Combination of Probiotic Complex, Rosavin, and Zinc Improves Pain and Cartilage Destruction in an Osteoarthritis Rat Model. *J Med Food*. 2018 Apr;21(4):364-371. doi: 10.1089/jmf.2017.4034.

53. Safronova LA, Skorohod IO. The potential of *Bacillus* bacteria as probiotics. *Zdorov'ja Ukrainy*. 2021;13-14:14-15. (in Ukrainian).

54. Ramires LC, Santos GS, Ramires RP, et al. The Association between Gut Microbiota and Osteoarthritis: Does the Disease Begin in the Gut? *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 27;23(3):1494. doi: 10.3390/ijms23031494.

55. Wei Z, Li F, Pi G. Association Between Gut Microbiota and Osteoarthritis: A Review of Evidence for Potential Mechanisms and Therapeutics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Mar 16;12:812596. doi: 10.3389/fcimb.2022.812596.

56. Haglund L, Bernier SM, Onnerfjord P, Recklies AD. Proteomic analysis of the LPS-induced stress response in rat chondrocytes reveals induction of innate immune response components in articular cartilage. *Matrix Biol*. 2008 Mar;27(2):107-18. doi: 10.1016/j.matbio.2007.09.009.

57. Bleau C, Karelis AD, St-Pierre DH, Lamontagne L. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Sep;31(6):545-61. doi: 10.1002/dmrr.2617.

Received 07.09.2022

Revised 29.09.2022

Accepted 06.10.2022 ■

Information about authors

Iryna Golovach, MD, PhD in medicine, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center of rheumatology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine, e-mail: golovachirina@gmail.com; contact phone: +380506542188; <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>
Rekalov Dmytro, MD, PhD in medicine, Professor of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhya State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5793-2322>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. I.Yu. Golovach — concept and design of the article, writing the text, preparing the article for print; D.G. Rekalov — analysis of literary sources, text correction.

I.Yu. Golovach¹, D.G. Rekalov²

¹Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

²Zaporizhia State Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

Osteoarthritis and intestinal microbiota: pathogenetic significance of the joint — gut — microbiome axis

Abstract. Background. Osteoarthritis (OA) is a disease leading to joint degeneration, accompanied by constant pain, inflammation, and functional failure of the joints. Although many factors contribute to the development of OA, the gut microbiome has recently emerged as an important pathogenetic factor in OA initiation and progression. **The purpose** of the study was to analyze modern literature data regarding the link between the gut microbiome and OA. **Materials and methods.** The available data of clinical studies and scientific reviews were analyzed, and modern meta-analyses on the influence of gut microbiota on the development and progression of OA were evaluated. **Results.** Gut microbiota is responsible for a number of metabolic, immunological, and structural and neurological functions, potentially elucidating the heterogeneity of OA phenotypes and formation of individual features of the course of the disease. Numerous studies support the hypothesis of the existence of a gut — joint axis and the interaction between gut microbiota and OA-relevant risk factors. The proposed concept begins with intestinal disruption and dysbacteriosis, disruption of

microbiota homeostasis, continuous changes in microbial composition and genomic plasticity for optimal adaptation of bacteria to the host environment, accompanied by both adaptive and innate immune responses due to translocation of bacteria and bacterial products into the bloodstream to the joint. This cascade ultimately leads to inflammation in the joint and contributes to the development and progression of OA. Interpretation of the potential mechanisms of OA pathogenesis is essential for the development of new preventive and disease-modifying therapeutic interventions. In addition, gut microbiota is also a potential biomarker related to inflammation and gut dysbiosis to predict the progression of OA and monitor the effectiveness of therapeutic interventions. **Conclusions.** In this review, we summarized research data that are supporting the hypothesis of a "joint — gut — microbiota axis" and the interaction between gut microbiota and the OA-relevant factors, including age, gender, metabolism, obesity.

Keywords: osteoarthritis; gut microbiome; risk factors; intestinal dysbiosis; inflammation; probiotics; review