

УДК 616.092.11

Патогенетическая роль влияния процессов перекисного окисления липидов и состояния системы антиоксидантной защиты на деструкцию суставного хряща и remodelирование субхондральной кости у пациентов с ранними стадиями первичного и посттравматического гонартроза

Гладкова Е.В.

Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
410002, Саратов, ул. Чернышевского, 148

Выявление особенностей процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояния системы антиоксидантной защиты (АОЗ) и их влияния на метаболические процессы в хрящевой и костной тканях у пациентов с ранними проявлениями первичного и посттравматического гонартроза (ГА) необходимо для разработки патогенетически обоснованных диагностических и терапевтических стратегий.

Цель – изучить особенности процессов ПОЛ и состояния системы АОЗ, и определить их влияние на деструкцию суставного хряща и remodelирование субхондральной кости у пациентов с ранними стадиями первичного и посттравматического гонартроза.

Материалы и методы. Определяли системные уровни первичных продуктов ПОЛ (гидроперекисей липидов – ГПЛ) и вторичных (малонового диальдегида – МДА), изоферментов супероксиддисмутазы (СОД-2 и Cu-Zn СОД), активности СОД и каталазы (Кат), значений тиолового статуса (ТС) и общего антиоксидантного статуса (ОАС). Выявляли корреляционные связи между изученными параметрами и продуктами деструкции суставного хряща, а также маркерами remodelирования костной ткани у 60 пациентов основной группы с ранними стадиями первичного ГА, 60 пациентов группы сравнения с посттравматическим ГА, и у 50 здоровых лиц группы контроля.

Результаты. В основной группе пациентов выявляли превышение нормальных значений ГПЛ – в 2,16, МДА – в 1,98, активности СОД – в 2,7, концентраций СОД-2 – в 2,01, Cu-Zn СОД – в 2,25 раза на фоне снижения активности Кат – в 1,16, ТС – в 2,13 и ОАС – в 1,28 раза. В группе сравнения отмечали превышение нормальных значений ГПЛ – в 1,98, МДА – в 1,37 раза при одновременном снижении концентрации Cu-Zn СОД в 1,21 раза, показателей ТС – в 1,25 и ОАС – в 1,31 раза. У пациентов обеих групп обнаруживали прямые связи между системным повышением уровней продуктов ПОЛ и маркеров деструкции хрящевой ткани. В основной группе пациентов были установлены положительные связи между продуктами деструкции суставного хряща и системными уровнями СОД-2, Cu-Zn СОД, активностью Кат и параметрами ОАС, а также между фрагментами коллагена I типа и активностью Кат и концентраций СОД-2 в сыворотке крови. В группе сравнения выявлены отрицательные корреляции между изученными компонентами системы АОЗ и продуктами деструкции хрящевой ткани.

Выводы. Ранние проявления первичного и посттравматического ГА характеризуются усилением образования первичных и вторичных продуктов ПОЛ, положительно взаимосвязанных с интенсификацией деструкции матрикса хрящевой ткани. Патогенетически значимым механизмом ранних проявлений первичного ГА является дисбаланс в системе антиоксидантной защиты, компоненты которой формируют положительные корреляционные связи с маркерами деструкции суставного хряща и фрагментами коллагена I типа, являющегося структурным компонентом матрикса костной ткани. Начальные стадии ГА посттравматического генеза сопровождаются количественными нарушениями в системе антиоксидантной защиты, компоненты которой формируют патогенетически значимые отрицательные взаимосвязи с продуктами деструкции хрящевой матрикса, что необходимо учитывать при разработке диагностических и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: ранний первичный и посттравматический гонартроз; перекисное окисление липидов; система антиоксидантной защиты; суставной хрящ; особенности субхондрального remodelирования.

Для цитирования: Гладкова Е.В. Патогенетическая роль влияния процессов перекисного окисления липидов и состояния системы антиоксидантной защиты на деструкцию суставного хряща и remodelирование субхондральной кости у пациентов с ранними стадиями первичного и посттравматического гонартроза. *Патогенез.* 2025; 23(1): 78–86

DOI: 10.25557/2310-0435.2025.01.78-86

Для корреспонденции: Гладкова Екатерина Вячеславовна, e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования в объеме докторской диссертации (НИОКТР АААА-А18-118102690087-7 от 26.10.2018 г.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.01.2025.

Pathogenetic role of the impact of lipid peroxidation processes and the condition of antioxidant defense system to articular cartilage destruction and subchondral bone remodeling in patients with early primary and posttraumatic gonarthrosis

Gladkova E.V.

Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University
Chernyshevskogo Str. 148, Saratov 410002, Russian Federation

The identification of the features of lipid peroxidation processes, the condition of antioxidant defense system (AOS) and their impact on metabolic processes in cartilage and bone tissues in patients with early signs of primary and post-traumatic gonarthrosis (GA) is necessary for the development of pathogenetically substantiated diagnostic and therapeutic strategies.

The objective is to study the features of LPO processes and the condition of AOP system, and to determine their impact to the articular cartilage destruction and subchondral bone remodeling in patients with early primary and post-traumatic gonarthrosis.

Materials and methods. *We determined the systemic levels of primary (lipid hydroperoxides – LPO) and secondary (malondialdehyde – MDA,) lipid peroxidation products, SOD isoenzymes (SOD-2 and Cu-Zn SOD), SOD and catalase (Cat) activities, thiol (TC) and total antioxidant status (TAS) values. The correlations were found between the studied parameters and the products of articular cartilage destruction, as well as markers of bone tissue remodeling in 60 patients of the main group with early primary GA, 60 patients of the comparison group with post-traumatic GA, and in 50 healthy individuals of the control group.*

Results. *In the main group of patients, the following excesses of the normal values were found: LPO by 2.16, MDA by 1.98, SOD activity by 2.7, SOD-2 concentrations by 2.01, Cu-Zn SOD by 2.25 times along with the decreased Cat activity by 1.16, TC by 2.13, and OAS by 1.28 times. In individuals of the comparison group featured the excess of the normal LPO values by 1.98, MDA by 1.37 times, while Cu-Zn SOD concentration decreased by 1.21 times, TC by 1.25, and TAC by 1.31 times. In patients of both groups, we found direct correlation between the systemic increase in LPO product levels and cartilage destruction markers. In the main group of patients, positive correlation was found between the products of articular cartilage destruction and systemic levels of SOD-2, Cu-Zn SOD, Cat activity and TAS parameters, as well as between type I collagen fragments, Cat activity and SOD-2 serum concentrations. In the comparison group, negative correlations were found between the studied components of the antioxidant defense system and the products of cartilage tissue destruction.*

Conclusions. *Early signs of primary and post-traumatic GA feature the increased production of primary and secondary LPO products, positively associated with the intensification of cartilage matrix destruction. The pathogenetically significant mechanism of primary GA early manifestations is an imbalance in AOS, the components of which form positive correlations with the articular cartilage destruction markers and type I collagen fragments, a structural component of the bone matrix. The incipience of post-traumatic GA is accompanied by quantitative AOS imbalance; its components form pathogenetically significant negative correlations with cartilage matrix destruction products. This should be considered by those developing diagnostic and therapeutic strategies.*

Key words: *early primary and posttraumatic gonarthrosis; lipid peroxidation; antioxidant defense system; articular cartilage; subchondral remodeling features*

For citation: Gladkova E.V. [Pathogenetic role of the impact of lipid peroxidation processes and the condition of antioxidant defense system to articular cartilage destruction and subchondral bone remodeling in patients with early primary and posttraumatic gonarthrosis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(1): 78–86 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2025.01.78-86

For correspondence: Gladkova Ekaterina Vyacheslavovna, e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru

Funding. This study is a part of applied research to constitute the basis of doctoral thesis (NIOKTR AAAA-A18-118102690087-7 of October 26, 2018).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 27.01.2025.

Введение

Остеоартроз (ОА) коленных суставов, или гонартроз (ГА), является одной из самых распространенных групп социально значимых воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательной системы, гетерогенных по своему генезу, и развивающихся вследствие негативного действия на соединительнотканые компоненты суставов факторов эндогенного или экзогенного характера. Согласно прогнозам, общая численность пациентов с симптоматическими формами ГА среди взрослого населения к 2040 г. составит свыше 78 миллионов человек [1]. Данные тенденции могут привести к возрастанию потребности в проведении первичного эндопротезирования как единственного способа лечения пациентов с терминальными стадиями ГА на 43% уже

в 2050 году, что создаст существенную экономическую и социальную нагрузку на систему здравоохранения [2].

Столь стремительный рост числа случаев ГА обусловлен целым рядом причин, среди которых ключевыми являются: общее старение человеческой популяции, малоподвижный образ жизни, несбалансированное питание, избыточный вес и др. При этом прогрессирующему заболеванию во многом способствует несовершенство диагностических подходов, не позволяющих выявлять ранние стадии заболевания, а также определенные сложности при разработке патогенетически обоснованных персонифицированных терапевтических стратегий, направленных на замедление патологической перестройки тканей пораженных суставов [1].

Различают первичный ГА (ПГА), возникающий по неустановленным причинам, и вторичный, или по-

стравматический ГА (ПТГА), формирующийся в результате травмирующего коленного сустава эпизода [3]. Несмотря на полиэтиологический характер ГА, существует определенная общность метаболических и морфологических его проявлений, а также анатомо-функциональных исходов данного вида суставной патологии. Так, симптоматические стадии ПГА и ПТГА характеризуются дегенеративными изменениями внеклеточного матрикса (ВКМ) суставного гиалинового хряща (СХ), сопряженными с гипертрофией и гибелью хондроцитов, сопровождающимися выраженной воспалительной инфильтрацией синовиальной оболочки и патологическим ремоделированием субхондральной кости на фоне нарушений процессов минерализации с формированием участков остеосклероза и кистовидной перестройки в области головок бедренных костей [4].

К основным патогенетически значимым механизмам прогрессирования ГА относят хроническое низкоуровневое воспаление, тканевую гипоксию, аномальный ангиогенез, катаболический статус хрящевой ткани и разобщение процессов костеобразования и костной резорбции. Значимая роль при развитии дегенеративных изменений в СХ принадлежит активации хондроцитов под действием неблагоприятных факторов, в том числе в условиях гиперпродукции активных форм кислорода (АФК), отличающихся высокой реакционной способностью по отношению к различным органическим молекулам. Формирование окислительно-восстановительного дисбаланса с развитием окислительного стресса ассоциировано с процессами хондростарения, развитием митохондриальной дисфункции с повреждением ДНК хондроцитов в условиях воспаления и тканевой гипоксии [5].

АФК, синтезирующиеся на мембранах клеток соединительных тканей (СТ) при ОА, являются активаторами ряда сигнальных путей, в том числе синтеза универсального транскрипционного ядерного фактора NF- κ B. Происходит усиление выраженности катаболических процессов в суставных компонентах, что обусловлено активизацией протеолитических ферментов системы матриксных металлопротеиназ, синтезом хемокинов и цитокинов с прорезорбтивной активностью интерлейкина-1 бета (IL-1 β), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6) [6]. Нестабильные реакционноспособные метаболиты кислорода участвуют в процессах перекисного окисления белков, клеточной ДНК и липидов (ПОЛ), входящих в виде полиненасыщенных жирных кислот в состав клеточных мембран, что способствует нарушениям презентации клеточных рецепторов. В результате развития данных аномалий нарушается проницаемость ионных каналов, возникают затруднения межклеточной и внутриклеточной сигнализации, что сопровождается интенсификацией гибели хондроцитов, приводя к усугублению процессов деструкции СХ и нарушениям ремоделирования субхондральной кости (СХК). Развитию окислительного стресса при ОА во многом способству-

ет несостоятельность системы антиоксидантной защиты (АОЗ) вследствие истощения её компенсаторных возможностей [7, 8].

Повышенные значения синтеза АФК и развитие окислительного стресса в хондроцитах играют решающую роль при ГА различного генеза. Для оценки выраженности данных процессов в клинической практике проводят определение содержания в биологических средах организма первичных – гидроперекиси липидов (ГПЛ) и вторичных – малоновый диальдегид (МДА) продуктов ПОЛ. В ряде исследований упоминается, что пациентов с воспалительно-дегенеративными заболеваниями суставов отличают от группы здоровых лиц более высокое содержание МДА в плазме крови. В экспериментальном исследовании процессов ПОЛ и состояния системы АОЗ при моделировании ГА посттравматического генеза Зубавленко Р.А. и соавт. (2021) установили, что уже при ранних проявлениях ПГА наблюдается повышение системных значений содержания ГПЛ в сыворотке крови и развивается дисбаланс в отдельных звеньях системы АОЗ [9].

Вместе с тем, следует отметить, что представления о влиянии окислительного стресса на скелетные соединительные ткани (ССТ) в патогенезе ранних стадий воспалительно-дегенеративных заболеваний крупных суставов остаются достаточно противоречивыми, что предопределяет актуальность исследований в данном направлении [10].

Цель исследования – изучить роль окислительного стресса и роль ферментного звена антиоксидантной системы в патогенезе ранних стадий первичного и посттравматического гонартроза.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 60 пациентов (40 женщин и 20 мужчин) с 0-I рентгенологическими стадиями ПГА – основная группа, и 60 лиц (35 женщин и 25 мужчин) с 0-I стадиями ПТГА – группа сравнения. Распределение пациентов в основную группу и группу сравнения осуществляли на основании действующих клинических рекомендаций [11, 12]. В состав контрольной группы были включены 50 условно здоровых лиц (25 женщин и 25 мужчин). Средний возраст испытуемых был сопоставим во всех трех группах и составил $46,4 \pm 2,6$ лет.

Пациенты и лица, включенные в состав контрольной группы, подтвердили своё добровольное информированное согласие на участие в данном расширенном клинико-лабораторном обследовании. Общими критериями исключения для основной группы и группы сравнения стало наличие органических и системных нарушений, приём препаратов, искажающих данные лабораторных параметров, наличие острых воспалительных процессов, состояние естественной или искусственной менопаузы у женщин, наличие отягощённого семейного анамнеза, связанного с заболеваниями опорно-двигатель-

тельной системы. Кроме того, в группу сравнения также не были включены пациенты, находящиеся в остром посттравматическом периоде.

Процедура обследования лиц, участвующих в данной работе, соответствовала этическим нормам и требованиям российского и международного законодательства, что подтверждено протоколом №2 от 02.10.2018 г. локального этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского» Минздрава России.

Клинико-инструментальная оценка состояния коленных суставов участников исследования была осуществлена двумя независимыми специалистами, сертифицированными в области лучевой диагностики, и двумя аккредитованными травматологами-ортопедами со стажем работы в соответствующей отрасли не менее 10 лет.

Был проведен опрос, направленный на выявление факторов риска развития ПГА и ПТГА. При осмотре пациентов определяли локальный статус, оценивали выраженность боли и степень функциональной недостаточности коленных суставов, проводили локальную термометрию. В качестве методов лучевой визуализации состояния суставных компонентов была использована стандартная цифровая рентгенография, ультразвуковое обследование и магнитно-резонансная томография. При этом учитывали особенности структурных изменений СХК, наличие зон отёка костного мозга и появление костных кист, выраженность признаков дегенеративных изменений СХ и менисков, объём и расположение выпота в полостях суставов, наличие воспалительных изменений в синовиальной оболочке (СО).

Объектом исследования для определения метаболических особенностей изучаемых процессов послужили образцы крови и мочи, полученные в стандартных условиях в утреннее время с 8:00 до 11:00. Цельная кровь объёмом 4 мл была помещена в одноразовые пробирки ЭДТА К3 (АО Еламед, Россия) для определения содержания в ней МДА. Кроме того, при помощи вакуумных систем в одноразовые пробирки с разделительным гелем «Lab-Vac» (Shandong Chengwu Medical Products Factory, Китай), помещали образцы биоматериала объёмом 6 мл. Сыворотку крови для дальнейших исследований биохимических параметров получали путём 15-минутного центрифугирования со скоростью 3500 об/мин. Образцы сыворотки крови при необходимости однократно замораживали и хранили при температуре -80°C в низкотемпературной морозильной камере не дольше 6 месяцев.

Концентрацию первичных продуктов ПОЛ (ГПЛ) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), применяя технологию, представленную компанией Cayman Chemical, США. Количественная оценка содержания МДА в образцах стабилизированной крови проводилась в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (2-ТБК) по методу Стальной И.Д. (1977) [13]. Измерения оптической

плотности реакционной смеси, содержащей 2-ТБК, осуществляли при длине волны 532 нм на спектрофотометре ПЭ-5400 УФ (Россия), оснащённом программным обеспечением для количественных и кинетических измерений.

Состояние ферментного звена системы АОЗ оценивали, учитывая методом ИФА уровень активности в сыворотке крови основных ферментов с антиоксидантной активностью супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Кат), применяя наборы производства Cayman Chemical (США). Также учитывали концентрации изоферментов СОД: Cu/Zn СОД (Bender MedSystems GmbH, Австрия), СОД-2 (AbFrontier, Корея), показателей общего антиоксидантного статуса (ОАС), а также тиолового статуса (ТС) (Immunodiagnostic AG, Германия). Измерения проводили на программируемом фотометре Anthos 2020 (Biochrom Ltd., Великобритания).

С целью выявления активности воспалительно-дегенеративных изменений в СХ определяли концентрации олигомерного матричного белка хряща человека (Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein Elisa (COMP)) методом ИФА, используя наборы (Bio Vendor s.r.o., Чехия), а также уровень накопления в моче продуктов деструкции коллагена II типа-Urine CartiLaps, применяя наборы производства Immunodiagnostic Systems Ltd. (США).

Процессы ремоделирования костной ткани оценивали на основании выявления параметров активности костной щелочной фосфатазы (КЩФ) методом ИФА с помощью набора MicroVue Bone Health BAP EIA Kit (Quidel Corp., США), определяли концентрации фрагментов остеокальцина (ОК), применяя наборы реактивов N-Mid Osteocalcin ELISA (Immunodiagnostic AG, Германия), а также вычисляли содержание в сыворотке крови фрагментов коллагена I типа – bCTX (Cloud-Clone Corp., Китай).

Для обработки полученных данных был использована программа Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Возрастные характеристики групп соответствовали закону нормального распределения как по критерию Шапиро-Уилкса, так и Колмогорова-Смирнова и были представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки.

Несоответствие количественных значений изученных биохимических параметров закону нормального распределения было доказано на основании вычисления критериев Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова, в связи с чем для оценки полученных результатов использовали методы непараметрической статистики. Межгрупповое сравнение данных, представленных в виде медианного значения и интерквартильного диапазона (25% и 75% процентилей) проводили по критерию Краскела-Уоллиса. Выявление корреляционных взаимосвязей между параметрами системы ПОЛ-АОЗ и показателями репаративных и альтеративно-дегенеративных процессов в ССТ осуществляли по алгоритму Спирмена.

Результаты исследования

При оценке состояния маркёров ПОЛ и состояния АОЗ у пациентов основной группы и группы сравнения был выявлен ряд особенностей, что нашло свое отражение в табл. 1.

При сопоставлении полученных данных было выявлено, что у пациентов основной группы и группы сравнения отмечалось значимое увеличение содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ относительно результатов, полученных у здоровых лиц контрольной группы соответственно в 2,16; 1,98; 1,33 и 1,37 раза. Активность СОД в основной группе существенно превышала соответствующие результаты, имевшиеся в группе сравнения и здоровых лиц – соответственно в 2,1 и 2,7 раза, а концентрация СОД-2 превышала нормальные значения – в 2,01 раза. В то же время содержание в сыворотке крови изофермента Cu-Zn СОД в основной группе и группе сравнения показали разнонаправленные изменения и демонстрировали соответственно относительно контрольной группы превышение в 2,25 раза и, напротив, снижение в 1,21 раза. Обращало на себя внимание также значимое снижение у пациентов основной группы активности синергиста СОД-Кат в 1,16 раза относительно нормальных значений. Следует отметить, что у пациентов основной группы и группы сравнения отмечалось уменьшение показателей ТС сыворотки крови, кратное 2,13 и 1,25 по сравнению результатами контрольной группы. Значения ОАС сыворотки крови также оказались ниже контрольных значений: в основной группе в 1,28 раза и в группе сравнения в 1,31 раза.

При оценке биохимических параметров сыворотки крови у пациентов основной группы и группы сравнения выявляли интенсификацию деструкции хрящевого матрикса, и отмечались нарушения костного метаболизма (табл. 2).

В результате сравнительного анализа было установлено, что развитие ГА как первичного, так и посттравматического генеза сопровождалось нарастанием в сыворотке крови и моче продуктов деструкции экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) СХ по сравнению с контрольной группой: СОМР – в 1,65 и 1,06 раза, а также Urine CartiLaps – в 1,56 и 1,26 раза соответственно. В основной группе и группе сравнения отмечалось превышение нормальных значений активности КЩФ, концентрации ОК и bСТх, соответственно в 1,34 и 1,14 раза; 1,16 и 1,1 раза, и 2,09 и 1,37 раза.

Осуществляя оценку особенностей формирования корреляционных связей между первичными и вторичными продуктами ПОЛ, с компонентами ферментного звена системы АОЗ и биохимическими параметрами, отражающими метаболические процессы в костной и хрящевой тканях, было выявлено, что у лиц контрольной группы ни одна из взаимосвязей не была статистически значимой. В то же время в основной группе и группе сравнения констатировали возникновение корреляционных взаимосвязей между исследуемыми параметрами, которые у пациентов с ГА как первичного, так и посттравматического генеза имели определенные особенности.

Так, у пациентов основной группы отмечали наличие положительных слабой тесноты взаимосвязей между уровнями первичных продуктов ПОЛ и СОМР ($r=0,28$ $p<0,001$), а также действие на суставной гомеостаз уме-

Таблица 1

Системные уровни образования продуктов перекисного окисления липидов и показатели ферментного звена системы антиоксидантной защиты при начальных проявлениях первичного и посттравматического гонартроза

Параметры	Группа контроля, n=50	Группа сравнения, n=60	Основная группа, n=60
Концентрация первичных продуктов ПОЛ (ГПЛ) в сыворотке крови, нмоль/мл	3,56 (2,78; 4,19)	4,75 ** (3,77; 5,62)	7,72 ** ## (6,52; 9,12)
Содержание вторичного продукта ПОЛ (МДА) в крови, мкмоль/л	2,70 (2,60; 2,80)	3,70 ** (2,30; 4,70)	5,35 ** ## (4,90; 5,90)
Концентрация СОД-2 в сыворотке крови, нг/мл	1,95 (1,78; 2,18)	1,62 ** (1,17; 2,01)	3,92 ** (3,10; 4,75)
Активность СОД в сыворотке крови, усл. ед.	0,27 (0,20; 0,31)	0,21 ** (0,19; 0,24)	0,56 ** # (0,47; 0,71)
Концентрация Cu-Zn СОД в сыворотке крови, нг/мл	32,58 (28,25; 38,50)	26,82 ** (23,87; 30,17)	73,30 ** ## (60,10; 103,90)
Активность Кат сыворотке крови, нмоль/мин/мл	2,26 (2,14; 2,44)	2,03 ** (1,78; 2,33)	1,95 ** (1,64; 2,13)
Тиоловый статус (ТС) сыворотки крови, мкмоль/л	471,0 (428,5; 516,0)	377,9 ** (344,4; 422,8)	221,5 ** ## (201,0; 290,0)
Общий антиоксидантный статус (ОАС) сыворотки крови, нмоль/л	2,32 (1,77; 2,54)	1,77 * (1,41; 2,39)	1,81 ** ## (1,44; 2,07)

Примечание: отличия от группы контроля: * – $p = 0,081$, ** – $p < 0,05$; отличия от группы сравнения: # – $p = 0,066$, ## – $p < 0,05$.

Биохимические параметры деструкции матрикса суставного хряща и ремоделирования костной ткани при ранних проявлениях первичного и посттравматического гонартроза

Параметры	Группа контроля, n=50	Группа сравнения, n=60	Основная группа, n=60
Уровень олигомерного матричного белка хряща человека (СОМР), пг/мл	486,30 (371,80; 504,00)	517,10 * (469,60; 596,40)	799,80 * ## (648,30; 927,50)
Уровень продуктов деструкции коллагена II типа в моче (Urine CartiLaps Urine CartiLaps), нг/мл	21,18 (18,82; 23,09)	26,71 * (25,39; 28,45)	32,99 * ## (29,34; 43,39)
Активность костной щелочной фосфатазы (КЩФ), усл. ед.	24,10 (22,80; 25,10)	27,39 * (26,38; 28,44)	32,22 * ## (29,80; 35,34)
Концентрация фрагментов остеокальцина (ОК) в сыворотке крови, нг/мл	20,72 (17,30; 22,91)	22,66 * (22,11; 23,24)	23,97 * # (22,00; 25,58)
Концентрация фрагментов коллагена I типа (bCTx) в сыворотке крови, $\mu\text{g/l}$	0,35 (0,31; 0,47)	0,48 * (0,44; 0,57)	0,73 * ## (0,64; 0,87)

Примечание: отличия от группы контроля: * – $p < 0,05$; отличия от группы сравнения: # – $p = 0,065$, ## – $p < 0,05$.

ренной тесноты корреляционных связей между содержанием МДА в крови и значениями Urine CartiLaps в моче и СОМР – в сыворотке крови ($r=0,23$ $p=0,010$ и $p=0,001$). Превышение нормальных концентраций СОД-2 в сыворотке крови сопровождалось дезорганизацией костного матрикса, что подтверждалось формированием положительной корреляции слабой тесноты между количественными параметрами данного ферментативного антиоксиданта и концентрациями bCTx в сыворотке крови ($r=0,21$ $p=0,004$). Кроме того, были выявлены положительные взаимосвязи между повышением значений данного изофермента и увеличением сывороточной концентраций СОМР ($r=0,29$ $p<0,001$). В то же время, нарастание системных уровней Cu-Zn СОД было сопряжено с возникновением положительной умеренной тесноты взаимосвязи ($r=0,36$ $p<0,001$) с уровнем экскреции фрагментов Col-II. Несмотря на тот факт, что уровень системной активности фермента Кат снижался у пациентов с ПГА, его значения положительно коррелировали с интенсивностью деструкции ЭЦМ хрящевой и костной ткани, что подтверждалось формированием положительных взаимосвязей слабой тесноты с Urine CartiLaps ($r=0,29$ $p<0,001$) и с концентрацией bCTx в сыворотке крови ($r=0,16$ $p=0,022$). Процессы дезорганизации матрикса СХ также были прямо взаимосвязаны с параметрами ОАС, что подтверждалось формированием слабой связи с Urine CartiLaps ($r=0,27$ $p<0,001$).

В то же время, у пациентов группы сравнения статистически значимые взаимосвязи формировались между продуктами ПОЛ и изученными компонентами ферментного звена системы АОЗ формировались преимущественно с участием маркеров дезорганизации матрикса СХ. Так, наиболее выраженные заметной тесноты положительные взаимосвязи объединяли уровень первичных продуктов ПОЛ и концентрацию CartiLaps ($r=0,55$ $p<0,001$) а также умеренной тесноты – СОМР ($r=0,49$ $p<0,001$). Положительные связи умеренной ($r=0,34$ $p<0,001$) и слабой тесноты ($r=0,27$ $p=0,007$) действовали между уровнем МДА и содержанием CartiLaps,

а также между уровнем МДА и концентрацией СОМР в крови. Обращало на себя внимание то обстоятельство, что изученные компоненты системы АОЗ состояли в отрицательных корреляционных взаимосвязях с продуктами деструкции хрящевой ткани. Так, уровень экскреции с мочой фрагментов Col II формировал отрицательные связи заметной тесноты ($r=0,55$ $p<0,001$) и ($r=-0,54$ $p<0,001$) – с активностью СОД и концентрацией Cu-Zn СОД в сыворотке крови; умеренной тесноты ($r=-0,38$ $p<0,001$) и ($r=-0,32$ $p<0,001$) – с активностью Кат и параметрами ОАС, слабой тесноты корреляционная связь существовала с показателями ТС ($r=-0,24$ $p=0,0117$). Сила корреляционных взаимосвязей с участием СОМР не превышала уровня умеренной тесноты, а именно: умеренной тесноты ($r=-0,46$ $p=0,002$) – с активностью СОД; ($r=-0,45$ $p=0,003$) – с концентрацией СОМР; ($r=-0,31$ $p=0,001$) – с активностью Кат. Кроме того, между данным маркером деструкции СХ и параметрами ТС, а также с показателями ОАС регистрировали наличие взаимосвязей слабой тесноты: $r=-0,23$ $p=0,023$ и $r=-0,24$ $p=0,015$, соответственно. Наличия статистически значимых взаимосвязей между продуктами ПОЛ и компонентами АОЗ с биохимическими параметрами ремоделирования костной ткани в данной группе пациентов не регистрировали.

Обсуждение

При проведении настоящего исследования были получены результаты, подтверждающие значимую патогенетическую роль механизмов выработки АФК и развития дисбаланса в системе АОЗ, сопряженного с нарушениями метаболических процессов в хрящевой и костной ткани у пациентов с ранними стадиями ПГА и ПТГА.

Известно, что в нормальных условиях СХ характеризуется относительно низким уровнем синтетической активности хондроцитов, который обеспечивается, в том числе необходимым уровнем синтеза АФК в митохондриальной цепи при непосредственном уча-

сти НАДФ-оксидазы, что является необходимым условием для поддержания суставного гомеостаза. Данный механизм — неотъемлемый участник регуляции молекулярно-клеточных сигнальных путей, опосредующих процессы синтеза и деструкции хрящевого матрикса, координацию апоптотических процессов в хондроцитах, а также обеспечения баланса экспрессии цитокинов [10]. В процессе развития воспалительно-дегенеративных заболеваний крупных суставов отмечается усиление экспрессии провоспалительных медиаторов и АФК не только хондроцитами, но и клетками синовиальной оболочки, а также остеобластами. Известно, что субхондральная дисфункция сопряжена с угнетением анаболических процессов в ССТ на фоне повышения активности протеолитических систем (матриксных металлопротеиназ (ММП)) и усиления деструкции ЭЦМ [4].

Нами были получены данные, подтверждающие, что у пациентов с начальными стадиями ПГА и ПТГА наблюдается превышение системных уровней как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ, причем проявления окислительного стресса носят более выраженный характер у пациентов с первичным ОА коленных суставов. Была выявлена прямая взаимосвязь между концентрациями изученных продуктов ПОЛ и уровнями поступления в биологические среды маркеров дезорганизации хрящевого матрикса. О прямом влиянии уровней МДА на деструкцию Col II у пациентов с манифестными стадиями ОА указывают в своей работе Zhang X. и соавт. (2023) [14].

Усиление синтеза АФК при прогрессировании ОА неразрывно связано с поддержанием провоспалительного статуса ССТ, что достигается посредством усиления роли механизмов сигнальных клеточных путей: Phosphoinositide 3-kinases/RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, mammalian target of rapamycin, mitogen-activated protein kinase и nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells. Группой исследователей была установлена прямая взаимосвязь между уровнем окислительного стресса и поляризацией макрофагов по M1 фенотипу в результате активации пути NFκB, что способствовало поддержанию синовиального воспаления и сопровождалось секрецией провоспалительных медиаторов, в том числе — IL-1β [15]. Известно, что одним из механизмов реализации биологических эффектов данного цитокина прорезорбтивного катаболического действия при ОА является стимуляция продукции Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), влияющего на остеокластогенез путем активации процессов созревания и дифференцировки остеокластов, а также посредством активации синтетической активности зрелых клеточных элементов данной линии. При взаимодействии RANKL и RANK отмечается тримеризация последнего, способствующая активации цитокина TNF-α, что сопровождается запуском каскада превращений адаптерных белков с повышением уровня синтеза NF-κB, способствуя разобщению про-

цессов костеобразования и резорбции костной ткани с преобладанием остеолиза [10].

По мнению Ну Т. и соавт. (2023), IL-1β при развитии окислительного стресса, сопровождающего ОА, регуляция активности остеокластов осуществляется также через образование рецепторного комплекса с цитозольным адаптерным белком-миелоидом-88, как компонентом сигнальных путей с участием toll-подобных рецепторов [7].

При проведении нашего исследования были выявлены признаки усиления процессов резорбции костной ткани, однако, наличия статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем образования первичных и вторичных продуктов ПОЛ и маркерами ремоделирования костной ткани при ранних стадиях как первичного, так и вторичного ГА установлено не было.

Дисбаланс окислительно-восстановительных реакций во многом является результатом несостоятельности системы АОЗ. Известно, что у пациентов с симптоматическими формами ГА зачастую наблюдаются признаки истощения системы АОЗ, это, в первую очередь, касается изоферментов СОД, что сопряженно с нарастанием негативного влияния окислителей на структурные белки ЭЦМ ССТ, обеспечивающие структурную и функциональную состоятельность суставных компонентов [4]. Нами также было получено подтверждение уменьшения системных концентраций внеклеточной СОД у пациентов группы сравнения. Примечательно, что дебют ГА посттравматического генеза также сопровождался дефицитом тиоловых соединений и снижением параметров ОАС сыворотки крови. Ранее аналогичный дисбаланс тиолового статуса был описан нами при формировании экспериментального ГА у крыс [16].

Несколько иные результаты мы регистрировали при развитии ПГА у пациентов основной группы. Особо следует остановиться на обнаружении нами признаков гиперпродукции СОД-2 и Cu-Zn СОД, а также аномальных уровней сывороточной активности данного ферментного антиоксиданта, сопряженных с одновременным снижением активности Кат, дисбалансом содержания тиоловых соединений в сыворотке крови и параметрах ее ОАС.

Tudorachi N.B. и соавт. (2021) [17] приводят данные, подтверждающие компенсаторное повышение активности Кат как синергиста СОД при ОА. Авторы данной работы предположили, что патофизиологическая роль данного механизма обусловлена необходимостью обеспечения выживаемости клеточных элементов МХ и снижения интенсивности деструкции хрящевого матрикса в условиях окислительного стресса при ОА. Известно, что СОД является индуцируемым ферментом, повышение экспрессии которого в условиях различных стрессовых воздействий направлено на повышение резистентности клеток и может быть расценено как одна из возможных адаптивных реакций функционирования опорных соединительных тканей при избыточных ме-

ханических нагрузках в метаболически неблагоприятных условиях [17].

Основываясь на результатах проведенного нами корреляционного анализа, можно предположить, что у пациентов основной группы одним из индуцирующих факторов, оказывающих влияние на уровень экспрессии изофермента СОД-2, являются процессы дезорганизации Col-I, тогда как уровни Cu-Zn СОД в большей степени зависели от интенсификации поступления в биологические среды продуктов деструкции СХ. О защитной функции Кат по отношению к хрящевому матриксу в условиях ранних стадий ПГА косвенно свидетельствовало наличие отрицательной взаимосвязи между активностью данного фермента и концентраций СОМР в сыроворотке крови.

Громова О.А. и соавт. (2022) пришли к выводу о том, что снижение активности Кат выступает в качестве одного из патогенетически значимых факторов, негативно влияющих на ЭЦМ как хрящевой, так и костной ткани при ОА, что необходимо учитывать при терапии данного заболевания [18]. Головач И.Ю. и соавт. (2016) считают, что при травматическом повреждении СХ в результате разрушения его структурных компонентов (протеогликанов и Col-II) происходит усиление выработки ММР-интерстициальной коллагеназы (ММР-1), желатиназы А (ММР-2), коллагеназы ММР-13, а также мембранно-связанной ММР-14, вследствие чего усиливается внутриклеточный сигнальный путь NF- κ B, а также происходит активация сигнальных путей митоген-активированной протеиназы р38 (MARK р38), что в свою очередь, инициирует дальнейшее разрушение СХ [19].

Таким образом выявленные признаки дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ, возникающие на фоне воспалительной активности у пациентов с ранними проявлениями ПГА и ПТГА, сопряженные с дегенеративными изменениями СХ и нарушениями ремоделирования костной ткани, несомненно являются значимыми патогенетическими механизмами прогрессирования ранних стадий ПГА и ПТГА.

Выводы

1. Ранние проявления первичного и посттравматического гонартроза характеризуются усилением образования первичных и вторичных продуктов ПОЛ, положительно взаимосвязанных с интенсификацией деструкции матрикса хрящевой ткани.

2. Патогенетически значимым механизмом ранних проявлений первичного гонартроза является дисбаланс в системе антиоксидантной защиты, компоненты которой формируют положительные корреляционные взаимосвязи с маркерами деструкции суставного хряща и фрагментами коллагена I типа, являющегося структурным компонентом матрикса костной ткани.

3. Начальные стадии гонартроза посттравматического генеза сопровождаются количественными нарушениями в системе антиоксидантной защиты, компоненты

которой формируют патогенетически значимые отрицательные взаимосвязи с продуктами деструкции хрящевого матрикса, что необходимо учитывать при разработке диагностических и терапевтических стратегий.

Список литературы

1. Cui A., Li H., Wang D., Zhong J., Chen Y., Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020; 29–30: 100587. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100587
2. Klug A., Gramlich Y., Rudert M., Drees P., Hoffmann R., Weibenberger M., Kutzner K.P. The projected volume of primary and revision total knee arthroplasty will place an immense burden on future health care systems over the next 30 years. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2021; 29(10): 3287–3298. DOI: 10.1007/s00167-020-06154-7
3. Косарева М.А., Михайлов И.Н., Тишков Н.В. Современные принципы и подходы к лечению гонартроза. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 6: 28292.
4. Marks R. Osteoarthritis and social disadvantage interactions: retrospective overview and emergent findings and health implications. *Int. Phys. Med. Rehab. J.* 2024; 9(1): 39–45. DOI: 10.15406/ipm-rj.2024.09.00371
5. Minguzzi M., Cetrullo S., D'Adamo S., Silvestri Y., Flamigni F., Borzi R.M. Emerging Players at the Intersection of Chondrocyte Loss of Maturational Arrest, Oxidative Stress, Senescence and Low-Grade Inflammation in Osteoarthritis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: 3075293. DOI: 10.1155/2018/3075293
6. Казанцев Ю.А., Уразаева А.Т., Мустафин Р.Н., Дерябина С.С. Иммуногенетические аспекты развития остеоартрита (обзор литературы). *Гений оптопедии* 2022; 28(2): 289–295. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-289-295
7. Hu T., Zhang Z., Deng C., Ma X., Liu X. Effects of β 2 Integrins on Osteoclasts, Macrophages, Chondrocytes, and Synovial Fibroblasts in Osteoarthritis. *Biomolecules*. 2022; 12(11): 1653. DOI: 10.3390/biom12111653
8. Мустафин Р.Н. Эпигенетические механизмы взаимосвязи остеоартрита со старением. *Успехи геронтологии*. 2024; 37(4): 383–391. DOI: 10.34922/AE.2024.37.4.007
9. Зубавленко Р.А., Белова С.В., Давыдов А.П., Ульянов В.Ю. Влияние фармако-биологических препаратов на развитие посттравматического остеоартроза. *Вестник новых медицинских технологий*. 2022; 29(3): 71–77. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-71-77
10. Li Y., Li J., Xu S., Li D., Zhang Z., Huang Q., Wang X., Shen M., Xu S. Tetrahedral Framework Nucleic Acid-Based Delivery of Astaxanthin Suppresses Chondrocyte Pyroptosis and Modulates Oxidative Stress for the Treatment of Osteoarthritis. *Adv. Health. Mater.* 2024; 13(28): e2401452. DOI: 10.1002/adhm.202401452
11. *Гонартроз. Клинические рекомендации РФ 2021 (Россия)*. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/гонартроз-кп-рф-2021/17005>. Дата обращения 23.01.2025.
12. *Клинические рекомендации – Гонартроз – 2021-2022-2023 (03.09.2021)*. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1085_kr21M17MZ.pdf?ysclid=m695i13mrrn991218674. Дата обращения 23.01.2025.
13. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: *Современные методы в биохимии*. Москва: Медицина, 1977: 66–68.
14. Zhang X., Hou L., Guo Z., Wang G., Xu J., Zheng Z., Sun K., Guo F. Lipid peroxidation in osteoarthritis: focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis. *Cell Death Discovery*. 2023; 9(1): 320. DOI: 10.1038/s41420-023-01613-9
15. Niu J., Bi F., Tian Q., Tian K. Melittin Treats Periprosthetic Osteolysis in a Rat Model by Inhibiting the NF- κ B Pathway and Regulating the Ratio of Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand/Osteoprotegerin. *J. Arthroplasty*. 2024; 39(7): 1845–1855. DOI: 10.1016/j.arth.2024.01.062
16. Белова С.В., Зубавленко Р.А., Гладкова Е.В., Бабушкина И.В., Ульянов В.Ю. Свободно-радикальное окисление и обменные процессы хрящевой и костной тканей у животных с хирургической моделью посттравматического остеоартроза. *Российский*

медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023; 31(2): 177–184. DOI: 10.17816/PAVLOVJ111575

17. Tudorachi N.B., Totu E.E., Fifere A., Ardeleanu V., Mocanu V., Mircea C., Isildak I., Smilkov K., Cărăușu E.M. The Implication of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Knee Osteoarthritis. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(6): 985. DOI: 10.3390/antiox10060985
18. Громова О.А., Ли́ла А.М., Торшин И.Ю., Рейер И.А. О перспективах применения хондропротекторов для торможения остеодеструктивных процессов в субхондральной кости при остеоартрите. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2022; 15(1): 107–118. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.126
19. Головач И.Ю., Зазирный И.М., Семенов И.П. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания. *Травма*. 2016; 17(1): 99–105. DOI: 10.22141/1608-1706.1.17.2016.74223

References

1. Cui A., Li H., Wang D., Zhong J., Chen Y., Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020; 29–30: 100587. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100587
2. Klug A., Gramlich Y., Rudert M., Drees P., Hoffmann R., Weissenberger M., Kutzner K.P. The projected volume of primary and revision total knee arthroplasty will place an immense burden on future health care systems over the next 30 years. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2021; 29(10): 3287–3298. DOI: 10.1007/s00167-020-06154-7
3. Kosareva M.A., Mihajlov I.N., Tishkov N.V. [Modern principles and approaches in the treatment of gonarthrosis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2018; 6: 28292. (in Russian)
4. Marks R. Osteoarthritis and social disadvantage interactions: retrospective overview and emergent findings and health implications. *Int. Phys. Med. Rehab. J.* 2024; 9(1): 39–45. DOI: 10.15406/ipmrj.2024.09.00371
5. Minguzzi M., Cetrullo S., D'Adamo S., Silvestri Y., Flamigni F., Borzi R.M. Emerging Players at the Intersection of Chondrocyte Loss of Maturational Arrest, Oxidative Stress, Senescence and Low-Grade Inflammation in Osteoarthritis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: 3075293. DOI: 10.1155/2018/3075293
6. Kazancev Yu., Urazaeva A., Mustafin R., Deryabina S. [Immunogenetic aspects of osteoarthritis (literature review)]. *Genii ortopedii [Orthopaedic Genius]*. 2022; 28(2): 289–295. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-289-295 (in Russian)
7. Hu T., Zhang Z., Deng C., Ma X., Liu X. Effects of $\beta 2$ Integrins on Osteoclasts, Macrophages, Chondrocytes, and Synovial Fibroblasts in Osteoarthritis. *Biomolecules*. 2022; 12(11): 1653. DOI: 10.3390/biom12111653
8. Mustafin R.N. [Epigenetic mechanisms of the interrelations of osteoarthritis with aging]. *Uspekhi gerontologii [Advances in Gerontology]*.

- 2024; 37(4): 383–391. DOI: 10.34922/AE.2024.37.4.007 (in Russian)
9. Zubavlenko R.A., Belova S.V., Davydov A.P., Ulyanov V.YU. [Impact of pharmacobiological substances on posttraumatic osteoarthritis progression]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii [Journal of New Medical Technologies]*. 2022; 29(3): 71–77. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-71-77 (In Russian)
10. Li Y., Li J., Xu S., Li D., Zhang Z., Huang Q., Wang X., Shen M., Xu S. Tetrahedral Framework Nucleic Acid-Based Delivery of Astaxanthin Suppresses Chondrocyte Pyroptosis and Modulates Oxidative Stress for the Treatment of Osteoarthritis. *Adv. Health. Mater.* 2024; 13(28): e2401452. DOI: 10.1002/adhm.202401452
11. *Gonarthrosis. Clinical Guidelines of the Russian Federation 2021 (Russia)*. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/гонартроз-кп-рф-2021/17005>. Retrieved 01.23.2025. (in Russian)
12. *Clinical Guidelines – Gonarthrosis – 2021-2022-2023 (03.09.2021)*. Available at: http://disuria.ru/_id/10/1085_kr21M17MZ.pdf?ysclid=m695i13mrn991218674. Retrieved 01.23.2025. (in Russian)
13. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. [Method for determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid]. In: *[Modern Methods in Biochemistry]*. Moscow, Meditsina, 1977: 66–68. (in Russian)
14. Zhang X., Hou L., Guo Z., Wang G., Xu J., Zheng Z., Sun K., Guo F. Lipid peroxidation in osteoarthritis: focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis. *Cell Death Discovery*. 2023; 9(1): 320. DOI: 10.1038/s41420-023-01613-9
15. Niu J., Bi F., Tian Q., Tian K. Melittin Treats Periprosthetic Osteolysis in a Rat Model by Inhibiting the NF- κ B Pathway and Regulating the Ratio of Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand/Osteoprotegerin. *J. Arthroplasty*. 2024; 39(7): 1845–1855. DOI: 10.1016/j.arth.2024.01.062
16. Belova S.V., Zubavlenko R.A., Gladkova E.V., Babushkina I.V., Ulyanov V.YU. [Free Radical Oxidation and Metabolic Processes of Cartilage and Bone Tissues in Animals with Surgical Model of Post-traumatic Osteoarthritis]. *Rossiyskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2023; 31(2): 177–184. DOI: 10.17816/PAVLOVJ111575 (in Russian)
17. Tudorachi N.B., Totu E.E., Fifere A., Ardeleanu V., Mocanu V., Mircea C., Isildak I., Smilkov K., Cărăușu E.M. The Implication of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Knee Osteoarthritis. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(6): 985. DOI: 10.3390/antiox10060985
18. Gromova O.A., Lila A.M., Torshin I.Yu., Reier I.A. Application of chondroprotective agents to inhibit osteodestructive processes in the subchondral bone in patients with osteoarthritis. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya [Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology]*. 2022; 15(1): 107–118. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.126 (in Russian)
19. Holovach I.Yu., Zazirnyi I.M., Semenov I.P. Post-traumatic osteoarthritis: inflammatory, cellular and biochemical mechanisms of disease progression. *Травма [Trauma]*. 2016; 17(1): 99–105. DOI: 10.22141/1608-1706.1.17.2016.74223 (in Russian).

Сведения об авторе:

Гладкова Екатерина Вячеславовна — кандидат биологических наук, начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6207-2275>