

фа в сыворотке крови пациентов с опухолями костей. Ліки України Плюс 2016; 3: 75–8).

16. Korshunov GV, Pavlenko NN, Puchinyan DM, Shakhmartova SG. Biomarkers content in blood serum of patients with osseous neoformations. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2016; 12 (3): 358–61. Russian (Коршунов Г.В., Павленко Н.Н., Пучиньян Д.М., Шахмартова С.Г. Содержание

биомаркеров в сыворотке крови больных с новообразованиями костей. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016; 12 (3): 358–61).

17. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARS Press, 2005; 435 p.

УДК 616–092.4:616–01/09:616.72–007.248:617.583

Оригинальная статья

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА СУСТАВНОГО ХРЯЩА В НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ГОНАРТРОЗА

Д. М. Пучиньян — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, профессор, доктор медицинских наук; **Е. В. Гладкова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук; **Е. В. Карякина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, главный научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии, доктор медицинских наук; **С. В. Белова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, доктор биологических наук; **Н. А. Ромакина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, старший научный сотрудник отдела инновационных технологий в травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук.

PATHOGENIC SPECIFICS OF ARTICULAR CARTILAGE METABOLISM REGULATION AT THE INITIAL STAGE OF GONARTHROSIS

D. M. Puchinyan — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Chief Research Assistant of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Professor, DSc; **E. V. Gladkova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, PhD; **E. V. Karyakina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Chief Research Assistant of Department of Innovations in Traumatology and Orthopedics, DSc; **S. V. Belova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Senior Research Assistant of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, DSc; **N. A. Romakina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Senior Research Assistant of Department of Innovative Projects in Traumatology and Orthopedics, PhD.

Дата поступления — 23.10.2019 г.

Дата принятия в печать — 05.12.2019 г.

Пучиньян Д. М., Гладкова Е. В., Карякина Е. В., Белова С. В., Ромакина Н. А. Патогенетические особенности регуляции метаболизма суставного хряща в начальной стадии гонартроза. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019; 15 (4): 939–943.

Цель: уточнить особенности регуляции метаболизма суставного хряща на ранних этапах развития гонартроза. **Материал и методы.** Обследовано 66 женщин в возрасте от 41 до 60 лет (медиана возраста 49 лет; $Q_{25\%}=44$; $Q_{75\%}=55$). По наличию жалоб и инструментальных признаков остеоартроза коленных суставов сформирована основная группа ($n=36$), остальные лица вошли в контрольную ($n=30$). Определяли уровни олигомерного матричного белка хряща (COMP — Cartilage Oligomeric Matrix Protein), кислого фактора роста фибробластов (FGF-1), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-A), интерлейкина-1 β (IL-1 β) и супероксиддисмутазы-2 (SOD-2) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Выявлено статистически значимое повышение уровня COMP в сыворотке крови, увеличение числа и усиление корреляционных отрицательных связей между цитокинами и SOD-2 у женщин основной группы. **Заключение.** Повышенное содержание COMP в сыворотке крови и рост числа корреляционных отрицательных связей между SOD-2, с одной стороны, и COMP, IL-1 β и VEGF-A — с другой, у обследуемых лиц могут быть ранними признаками развития остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, олигомерный матричный белок хряща, кислый фактор роста фибробластов, фактор роста сосудистого эндотелия, интерлейкин-1 β , супероксиддисмутазы-2.

Puchinyan DM, Gladkova EV, Karyakina EV, Belova SV, Romakina NA. Pathogenic specifics of articular cartilage metabolism regulation at the initial stage of gonarthrosis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (4): 939–943.

Objective: to clarify specifics of articular cartilage metabolism regulation in early stages of gonarthrosis. **Material and Methods.** 66 women aged 41 to 60 y. o. (median age 49 years; $Q_{25\%}=44$; $Q_{75\%}=55$) were examined. The control ($n=30$) and the main ($n=36$) groups were arranged depending on knee osteoarthritis clinical and instrumental presentations, or their absence. The levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP), acidic fibroblast growth factor (FGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF-A), interleukin-1 β (IL-1 β) and superoxide dismutase-2 (SOD-2) in serum have been determined by solid-phase enzyme immunoassay. **Results.** There was a statistically significant increase in the level of COMP in blood serum as well as the increase in number and strengthening of negative correlation between cytokines and SOD-2 in women of the main group. **Conclusion.** The increased content of COMP in blood serum and the rise in number of negative correlations between SOD-2 on the one hand, and COMP, IL-1 β and VEGF-A on the other may be early osteoarthritis presentations in the examined individuals.

Key words: osteoarthritis of knee joint, cartilage oligomeric matrix protein, acidic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, interleukin-1 β , superoxide dismutase-2 (SOD-2).

Введение. Гонартроз (ГА) — наиболее распространенное поражение крупных суставов дегенеративно-дистрофического характера. Высокая частота встречаемости остеоартроза (ОА) с преимущественным поражением коленных суставов, его медико-социальные последствия в виде снижения качества жизни пациентов, затратности лечения, особенно хирургического, длительных сроков временной нетрудоспособности и получения инвалидности по тяжести состояния пациента определяют актуальность диагностики заболевания на ранних стадиях его развития.

Начальный период развития ОА характеризуется пролиферацией резидентных хрящевых клеток, деградацией компонентов внеклеточного матрикса и воспалением, которое связывают с прогрессированием поражения суставов [1].

Определенную перспективу на прогнозирование развития остеоартроза и своевременность его выявления связывают с исследованиями биомаркеров, непосредственно участвующих в механизмах дегенерации и ремоделирования костной и хрящевой тканей [2, 3].

В качестве надежного сывороточного маркера дегенерации суставного хряща зарекомендовал себя олигомерный матриксный белок хряща COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein), который представляет собой неколлагеновый гликопротеин, продуцируемый преимущественно суставным (гиалиновым) хрящом. Рекомендуют использовать COMP для мониторинга пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом на ранних и поздних стадиях заболевания, а также в качестве прогностического маркера при травме сустава [4–6].

Роль маркера пролиферативной активности хряща может выполнять кислый фактор роста фибробластов (FGF-1, FGF кислый), блокирование которого в экспериментальных условиях приводит к подавлению пролиферации хрящевой ткани [7].

Определенное значение в развитии и прогрессировании ОА отводят нарушению кровообращения в субхондральной костной пластинке эпифизов [8, 9]. Развивающаяся гипоксия в субхондральной зоне способствует усилению ангиогенеза, маркером которого является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF-A — Vascular Endothelial Growth Factor).

Еще одним патогномичным паттерном развития ОА является воспаление. Роль маркеров воспалительного процесса выполняют различные про- и противовоспалительные цитокины, в том числе IL-1 β , который, помимо участия в иммунных реакциях [10], регулирует процесс дегенерации внеклеточного матрикса суставного хряща, контролируя пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [11], а также стимулирует образование активных форм кислорода [12].

Известно, что активация перекисного окисления липидов является универсальной реакцией организма на воздействия различных патологических агентов и неотъемлемой частью патогенеза любого заболевания. Усиленное окисление липидов у больных ОА сопровождается снижением активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты. В частности, показано [13], что активность SOD поступательно угнетается по мере прогрессирования ОА коленного сустава.

В свете представленных данных определенным интерес вызывают исследования молекулярных регуляторов, способных непосредственно или опосредованно инициировать процесс деградации хрящевого матрикса сустава и развитие ОА.

Цель: уточнение особенностей регуляции метаболизма суставного хряща на ранних этапах развития гонартроза.

Материал и методы. В исследование вошли 66 практически здоровых женщин в возрасте от 41 до 60 лет (медианный возраст 49 лет; $Q_{25\%}=44$; $Q_{75\%}=55$), отвечающие следующим критериям включения: женский пол, отсутствие системных заболеваний соединительной ткани, травм и заболеваний опорно-двигательной системы, сопутствующих хронических заболеваний в стадии обострения, инфекционно-воспалительных процессов в организме, психических расстройств.

Сформированы две группы обследуемых: контрольная и основная. Основную группу составили 36 женщин в возрасте от 43 до 60 лет (медианный возраст 51 год; $Q_{25\%}=44,5$; $Q_{75\%}=56$), у которых выявлены начальные признаки ГА на основании жалоб и/или по результатам рентгенологического и ультразвукового обследований. К симптоматике заболевания относили чувство хруста в коленном суставе при движении, появление кратковременной умеренной боли в одном из суставов после нагрузки при отсутствии ограничений движений в нем. При рентгенографическом и ультразвуковом исследовании коленных суставов у 19 обследуемых выявлены начальные проявления ГА: минимальные признаки синовита (2), неровности суставных поверхностей (17), незначительные проявления неоднородности структуры хряща и менисков (15), единичные остеофиты на суставных поверхностях (6), истончение хряща менее чем на 2 мм (4). Контрольная группа представлена 30 практически здоровыми женщинами в возрасте от 41 до 56 лет (медианный возраст 47,5 года; $Q_{25\%}=45$; $Q_{75\%}=51$; $p=0,1$), не предъявлявшими жалоб на состояние опорно-двигательной системы и с отсутствием клинико-рентгенологических и УЗИ-признаков ГА. Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом СГМУ им. В.И. Разумовского (протокол №6 от 06.02.2018 г.).

У обследуемых лиц изучали содержание в сыворотке крови олигомерного матриксного белка хряща COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) с целью выяснения наличия деструкции суставного хряща, кислого ростового фактора фибробластов FGF-1 (Fibroblast Growth Factor-1) — для оценки пролиферативной активности хрящевой ткани, провоспалительного интерлейкина-1 β (IL-1 β) — для уточнения состояния активности воспалительного процесса, фактора роста эндотелия сосуда VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A) — для определения выраженности ангиогенеза и супероксиддисмутазы-2 — SOD-2 (Superoxide Dismutase) — с целью получения информации об активности ферментативного звена антиоксидантной системы организма.

Содержание COMP и супероксиддисмутазы-2 в образцах сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Human COMP ELISA фирмы BioVender (Чешская Республика) и Human Superoxide Dismutase-2 ELISA (SOD-2 (MnSOD)) фирмы AbFRONTIER (Республика Корея) на многофунк-

Ответственный автор — Пучиньян Даниил Миронович
Тел.: +7 (905) 0342063
E-mail: bib@sarniito.com

ональном спектрофотометре EPOCH TM фирмы BioTek (США). Сывороточные уровни FGF и VEGF-A исследовали методом иммуноферментного анализа с помощью ридера ANTOS 2020 (Великобритания) и наборов FGF Human FGF acidic Immunoassay фирмы RD Systems China Co., Ltd (Китай) и VEGF-A Human VEGF-A Platinum ELISA фирмы Bender MedSystems (Австрия). Для определения концентрации IL-1 β в сыворотке крови использовали наборы ProcartaPlex Human Dasic Kit фирмы INVIROGEN (США) и диагностическую систему для мультипараметрического анализа MAGPIX фирмы Luminex Corporation (США).

Верификация морфологического состояния гиалинового хряща коленных суставов проведена с использованием ультразвуковой (ультразвуковой сканер Acuson S2000 фирмы Siemens, Германия, с линейным датчиком 9L4 с диапазоном частоты 4–9 МГц), рентгенологической (цифровой рентгенаппарат OPERA SWING, Италия) и магнитно-резонансной диагностики (МРТ-томограф Hitachi Echelon 1,5 T, Япония, со специальным программным обеспечением T2-релаксометрии для получения детально визуализируемой картины состояния суставного хряща коленного сустава).

Полученные численные значения исследуемых биологических субстратов подвергнуты статистической обработке в программе анализа данных AtteStat

(версия 12.0.5) для Excel. После проверки вариационных рядов на характер их распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка дальнейшее сравнение полученных результатов проводили непараметрическим методом Манна — Уитни с вычислением медианы (Me) и квартилей ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$). Корреляционные взаимоотношения между исследуемыми параметрами выявляли непараметрическим методом Спирмена. Силу связи оценивали по коэффициенту Чеддока. Различия между группами, силу и направленность корреляционных связей считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В табл. 1 представлены результаты определения уровней некоторых регуляторных молекул, имеющих отношение к деструкции и ремоделированию суставного хряща, а также активности одного из основных представителей ферментной антиоксидантной системы крови — SOD-2 у женщин с начальными проявлениями ГА и лиц контрольной группы.

С помощью данных, приведенных в табл. 1, установлено, что у женщин основной группы статистически значимое повышение наблюдается только в содержании COMP ($p = 0,003$); относительно остальных показателей прослеживается лишь тенденция к увеличению их уровня в сыворотке крови.

Результаты проведенного корреляционного анализа приведены в табл. 2.

Таблица 1

Содержание VEGF-A, FGF-1, COMP, IL-1 β и SOD в сыворотке крови у практически здоровых лиц (контрольная группа) и женщин с начальными признаками ГА (основная группа)

Биомаркеры	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=36)	p
VEGF-A, пг/мл	n=25 139,8 (144,9; 282,6)	n=26 209,6 (161,7; 406,8)	0,066
FGF кислый, пг/мл	n=24 31,2 (27,0; 34,7)	n=32 34,0 (27,7; 36,8)	0,23
COMP, пг/мл,	n=29 14,1 (6,0; 18,6)	n=33 20,7 (14,8; 27,0)	0,003
IL-1 β , пг/мл	n=29 3,8 (2,8; 5,1)	n=33 4,0 (2,9; 5,1)	0,65
SOD-2, пг/мл	n=23 2899,5 (2466,2; 3569,6)	n=25 3891,7 (2783,7; 4523,2)	0,15

Примечание: результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей; p — показатель значимости различий исследуемых показателей между основной группой и группой контроля; VEGF-A — фактор роста сосудистого эндотелия; FGF кислый — кислый фактор роста фибробластов; COMP — олигомерный матриксный белок хряща; IL-1 β — интерлейкин-1 β ; SOD-2 — супероксид-дисмутаза-2.

Таблица 2

Корреляционные взаимоотношения между изучаемыми показателями у практически здоровых лиц (контрольная группа) и женщин с начальными признаками ГА (основная группа)

Биомаркеры	VEGF-A	FGF кислый	COMP	IL-1 β
	Контрольная группа			
FGF кислый	n=19; $\rho = -0,01$			
COMP	n=24; $\rho = -0,18$	n=24; $\rho = -0,21$		
IL-1 β	n=24; $\rho = -0,35$	n=23; $\rho = -0,53$	n=27; $\rho = -0,38$	
SOD-2	n=22; $\rho = -0,48$	n=17; $\rho = -0,5$	n=22; $\rho = -0,7^*$	n=22; $\rho = -0,25$
	Основная группа			
FGF кислый	n=22; $\rho = -0,58$			
COMP	n=26; $\rho = -0,47$	n=28; $\rho = -0,36$		

Биомаркеры	VEGF-A	FGF кислый	COMP	IL-1 β
IL-1 β	n=26; ρ =-0,4	n=28; ρ =-0,11	n=24; ρ =-0,42	
SOD-2	n=23; ρ =-0,5	n=20; ρ =-0,34	n=23; ρ =-0,56	n=23; ρ =-0,59

Примечание: * — статистическая значимость показателя ($p < 0,05$); VEGF-A — фактор роста сосудистого эндотелия; FGF кислый — кислый фактор роста фибробластов; COMP — олигомерный матриксный белок хряща; IL-1 β — интерлейкин-1 β ; SOD-2 — супероксиддисмутаза-2.

Корреляционный анализ (см. табл. 2) позволил выявить в контрольной группе статистически значимую отрицательную связь высокой силы ($\rho = -0,7$; $p < 0,05$) между уровнями COMP и SOD-2, а также отрицательные средней силы корреляции между FGF кислым и IL-1 β ($\rho = -0,53$; $p > 0,05$) и FGF кислый и SOD-2 ($\rho = -0,5$; $p > 0,05$). В основной группе статистически значимых корреляций не обнаружено, однако имелись 4 отрицательные корреляции умеренной силы между: COMP и SOD-2 ($\rho = -0,56$; $p > 0,05$), IL-1 β и SOD-2 ($\rho = -0,59$; $p > 0,05$), VEGF-A и FGF кислым ($\rho = -0,58$; $p > 0,05$) и VEGF-A и SOD-2 ($\rho = -0,5$; $p > 0,05$).

Таким образом, у пациенток с начальными признаками гонартроза выявлено только повышение COMP в сыворотке крови и изменения в количестве и силе корреляционных связей между изучаемыми биохимическими параметрами.

Обсуждение. В отношении механизма возникновения ОА существуют несколько точек зрения. По одной гипотезе, ОА предшествует первичное поражение хряща с последующим вовлечением субхондральной кости [14]; по другой — заболевание связано с нарушением венозного оттока в субхондральной кости, что приводит к усилению экспрессии остеобластами цитокинов, ответственных за ремоделирование кости [15]; по третьей — в инициации и прогрессировании ОА первостепенная роль отводится субхондральной кости [16]. Наконец, существует также концепция, рассматривающая хрящ и субхондральную кость как функционально единое образование, что предполагает тесные взаимосвязи между остеобластами и хондроцитами и практически одновременный запуск патологического процесса в обеих структурах [17].

Результаты настоящего исследования подтверждают теорию, согласно которой развитие первичного ОА начинается с повреждения суставного хряща — с деструкции его внеклеточного матрикса, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение содержания COMP в сыворотке крови. Тенденция к усилению ангиогенеза (VEGF-A) позволяет предположить, что сосудистые факторы развития ОА имеют вторичную природу. Активацию процессов пролиферации суставного хряща (FGF кислый) и воспаления (IL-1 β) на начальных стадиях ОА мы не наблюдали, что не отрицает участия этих процессов в патогенезе заболевания.

Некоторую ясность в вопросе заинтересованности всех указанных механизмов в патогенезе ОА вносят результаты корреляционного анализа. На наш взгляд, изменение корреляционной картины у лиц основной группы отражает перегруппировку связей, направленную на включение большего числа исследуемых биохимических агентов в патологический процесс. Обращают на себя внимание следующие факты, проявившие себя при обследовании лиц основной группы. Во-первых, в формировании корреляционных взаимоотношений участвует VEGF-A, а во-вторых, SOD-2 коррелирует с тремя основными участниками развития и прогрессирования ОА: COMP, VEGF-A и IL-1 β , т.е. возникает ситуация,

предшествующая разворачиванию основных механизмов ОА: снижению антиоксидантного потенциала, инициации ангиогенеза и воспалительного процесса на фоне деструкции суставного хряща.

Таким образом, согласно нашим данным, ГА инициируется повреждением суставного хряща. На начальных этапах ОА запускается развитие деструктивных процессов во внеклеточном хрящевом матриксе, о чем свидетельствует повышенное содержание COMP в сыворотке крови обследуемых лиц с ранними проявлениями остеоартроза. Вероятно, все остальные процессы, сопровождающие развитие первичного ОА, присоединяются несколько позже или, по крайней мере, еще не достигают того уровня, когда их можно зарегистрировать современными методами определения содержания молекулярных маркеров в периферической крови. Однако косвенное представление о вовлечении ангиогенеза, воспаления и перекисного окисления липидов в патогенез ОА дают выявленные корреляционные взаимоотношения между исследуемыми цитокинами, COMP и SOD-2. Мониторинг содержания цитокинов в биологических жидкостях организма имеет перспективу в свете расширения возможности изучения процесса стрессового ремоделирования суставного хряща [18]. Однако нельзя исключить возможности данного подхода к ранней диагностике ОА и уточнению прогноза течения патологического процесса при получении дополнительной информации об оценке состояния заинтересованных тканей по уровню продуктов их жизнедеятельности и молекул защитных систем крови.

Заключение. На основании проведенного исследования можно констатировать, что идиопатический ОА дебютирует с запуска запрограммированного механизма деструкции внеклеточного матрикса суставного хряща, а одним из ранних лабораторных патогномических признаков ГА является повышенный уровень COMP в сыворотке крови.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка комплексной методики раннего выявления нарушений ремоделирования суставного хряща у лиц с повышенным риском развития остеоартроза крупных суставов». Регистрационный номер АААА-А18-118020290176-9.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Е.В. Гладкова, Д.М. Пучиньян, Е.В. Карякина; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — Д.М. Пучиньян, Е.В. Карякина, Е.В. Гладкова, С.В. Белова, Н.А. Ромакина; утверждение рукописи для публикации — Д.М. Пучиньян.

References (Литература)

1. Boehme KA, Rolaufts B. Onset and Progression of Human Osteoarthritis-Can Growth Factors, Inflammatory Cytokines, or Differential miRNA Expression Concomitantly Induce Proliferation,

- ECM Degradation, and Inflammation in Articular Cartilage? *Int J Mol Sci* 2018; 19 (8). DOI: 10.3390/ijms19082282.
2. Dulaya GS, Cooper C, Dennison EM. Knee pain, knee injury, knee osteoarthritis and work. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2015; 29 (3): 454–61.
 3. Georgiev T, Ivanova M, Kopchev A, et al. Cartilage oligomeric protein, matrix metalloproteinase-3, and Coll²-1 as serum biomarkers in knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2018; 38 (5): 821–30. DOI: 10.1007/s00296-017-3887-y.
 4. Saghafi M, Khodashahi M, Saadati N, et al. Relationship between cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and rheumatoid arthritis severity. *Electron Physician* 2017; 9 (12): 5940–7. DOI: 10.19082/5940.
 5. Sakthiswary R, Rajalingam S, Hussein H, et al. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis and its correlation with sonographic knee cartilage thickness and disease activity. *Clin Rheumatol* 2017; 36 (12): 2683–8. DOI: 10.1007/s10067-017-3817-0.
 6. Posey KL, Coustry F, Hecht JT. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond. *Matrix Biol* 2018; 71–2: 161–73. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.023.
 7. Wu L, Leijten J, van Blitterswijk CA, Karperien M. Fibroblast growth factor-1 is a mesenchymal stromal cell-secreted factor stimulating proliferation of osteoarthritic chondrocytes in co-culture. *Stem Cells Dev* 2013; 22 (17): 2356–67. DOI: 10.1089/scd.2013.0118.
 8. Yuan Q, Sun L, Li JJ, An CH. Elevated VEGF levels contribute to the pathogenesis of osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 437. DOI: 10.1186/1471-2474-15-437.
 9. Nagao M, Hamilton JL, Kc R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Cartilage Development and Osteoarthritis. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 13027. DOI: 10.1038/s41598-017-13417-w.
 10. Keyel PA. How is inflammation initiated? Individual influences of IL-1, IL-18 and HMGB1. *Cytokine* 2014; 69 (1): 136–45. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.03.007.
 11. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7 (1): 33–42. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.196.
 12. Wojdasiewicz P, Poniatowski JA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 561459. DOI: 10.1155/2014/561459.
 13. Trilis YaG, Mescheryakova MG, Kirillova NV, et al. Research of the indicators of the oxidative stress in the osteoarthrosis of the blood. I.P. Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin 2012; 20 (1): 45–50. Russian (Трилис Я.Г., Мещерякова М.Г., Кириллова Н.В. и др. Исследование показателей окислительного стресса в крови больных остеоартрозом коленного сустава. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2012; 20 (1): 45–50).
 14. Marchev AS, Dimitrova PA, Burns AJ, et al. Oxidative stress and chronic inflammation in osteoarthritis: can NRF2 counteract these partners in crime? *Ann NY Acad Sci* 2017; 1401 (1): 114–35. DOI: 10.1111/nyas.13407.
 15. Aaron RK, Racine J, Dyke JP. Contribution of Circulatory Disturbances in Subchondral Bone to the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19 (8): 49. DOI: 10.1007/s11926-017-0660-xj.
 16. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8 (11): 665–73. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.130.
 17. Findlay DM, Atkins GJ. Osteoblast-chondrocyte interactions in osteoarthritis. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12 (1): 127–34. DOI: 10.1007/s11914-014-0192-5.
 18. Karyakina EV, Gladkova EV, Puchinyan DM. Articular tissue structure and metabolic features under degenerate destruction and rheumatoid inflammation conditions. *Russian Journal of Physiology* 2019; 105 (8): 989–1001. DOI: 10.1134/S0869813919080065. Russian (Карякина Е.В., Гладкова Е.В., Пучиньян Д.М. Структурно-метаболические особенности суставных тканей в условиях дегенеративной деструкции и ревматоидного воспаления. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019; 105 (8): 989–1001).
-