diagnosis of hip joint pathology. Traumatology and Orthopedics of Russia 2017; 23 (1): 117–31. Russian (Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Плиев Д.Г., Богопольский О.Е., Гуацаев М.С. Возможности рентгенографии в ранней диагностике патологии тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России 2017; 23 (1): 117–31).

6. Yusupov KS, Anisimova EA, Pavlenko NN, et al. X-ray, anatomical and biomechanical features in patients with developmental hip dislocation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (1): 114–9. Russian (Юсупов К.С., Анисимова Е.А., Павленко Н.Н. и др. Рентгеноанатомические и биомеханические особенности пациентов с диспластическим вывихом в тазобедренном суставе. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (1): 114–9).

7. Li LY, et al. Development of the osseous and cartilaginous acetabular index in normal children and those with developmental dysplasia of the hip: A cross-sectional study using MRI. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume 2012; 94 (12): 1625–31.

8. Kamosko MM, Poznovich MS. Conservative treatment of hip dysplasia. Pediatric traumatology, orthopaedics and reconstructive surgery 2014; 2 (4): 51–60. Russian (Камоско М.М., Позднович М.С. Консервативное лечение дисплазии тазобедренных суставов. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2014; 2 (4): 51–60).

9. Akhtyamov JF, Sokolovskiy OA. Surgical treatment of hip dysplasia. Kazan, 2008; 371 p. Russian (Ахтямов И.Ф., Соколовский О.А. Хирургическое лечение дисплазии тазобедренного сустава. Казань, 2008; 371 с.).

10. Yusupov KS, Anisimova EA, Voskresenskiy OYu, et al. Total hip arthroplasty in combination with a double V-shaped subtrochanteric shortening osteotomy of hip in patients with dysplastic coxarthritis type Crowe IV. Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences 2014; 19 (3): 970–6. Russian (Юсупов К.С., Анисимова Е.А., Воскресенский О.Ю. и др. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава в сочетании с двойной V-образной укорачивающей подвертельной остеотомией бедра у пациентов с диспластическим коксартрозом типа Crowe IV. Вестник Тамбовского университета. Сер.: Естественные и технические науки 2014; 19 (3): 970–6).

11. Zurmühle CA, Anwander H, Albers CE, et al. Periacetabular osteotomy provides higher survivorship than rim trimming for acetabular retroversion. Clin Orthop Relat Res 2017; 475 (4): 1138–40.

УДК 616–008.9:616.72–007.248 Оригинальная статья

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СДВИГИ У ЛИЦ С ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА

С. В. Белова *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, доктор биологических наук;* ***Е.В. Гладкова*** *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук;* ***В.Ю. Ульянов*** *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, доктор медицинских наук;* ***В.В. Блинникова*** *— НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, врач отделения клинической лабораторной диагностики, кандидат медицинских наук.*

METABOLIC SHIFTS IN SUBJECTS WITH POTENTIAL RISK OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS

S. V. Belova — *Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Senior Research Assistant, Doctor of Biological Science;* ***E.V. Gladkova*** *— Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Candidate of Biological Science:* ***V.Yu. Ulyanov —*** *Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Deputy Director for Science and Innovations, Doctor of Medical Sciences;* ***V.V. Blinnikova*** *— Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Candidate of Medical Sciences.*

Дата поступления — 24.08.2018 г. Дата принятия в печать — 06.09.2018 г.

Белова С. В., Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю., Блинникова В.В. **Метаболические сдвиги у лиц с потенциальным риском развития первичного остеоартроза. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (3): 511–514.**

Цель: оценка метаболических нарушений у лиц с потенциальным риском развития первичного остеоартроза коленных суставов. *Материал и методы.* В исследование включено 27 пациентов (10 мужчин (37%) и 17 женщин (63%) в возрасте от 33 до 68 лет) и 20 практически здоровых людей (8 мужчин и 12 женщин). Изучены традиционные биохимические показатели, характеризующие отдельные стороны обмена (общий белок, мочевина, холестерин, глюкоза, мочевая кислота, амилаза и билирубин), а также оценено состояние суставного хряща по уровню хрящевого олигомерного матриксного белка, малонового диальдегида и церулоплазмина. *Результаты.* В результате проведенного исследования установлено повышенное содержание хрящевого олигомерного матриксного белка (Me=871,4 (792,2; 912,5)), малонового диальдегида (Me=5,1 (4,7; 5,5)) и церулоплазмина (Me=48,4 (41,2; 55,4)) по сравнению с практически здоровыми лицами. *Заключение.* У пациентов с потенциально высоким риском развития остеоартроза коленных суставов без проявлений клинической картины заболевания имелись отрицательные метаболические сдвиги в виде нарушения обмена хрящевой ткани, активации процессов перекисного окисления липидов и относительной несостоятельности антиоксидантной системы защиты организма.

Ключевые слова: метаболические сдвиги, первичный остеоартроз, риск.

Belova SV, Gladkova EV, Ulyanov VYu, Blinnikova VV. **Metabolic shifts in subjects with potential risk of primary osteoarthritis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (3): 511–514.**

The Aim of the study was to estimate metabolic disorders in subjects with potential risk of primary knee osteoarthritis development. *Material and Methods.* The study included 27 patients: 10 men (37%), 17 women (63%) aged from 33 to 68 years, and 20 healthy people (8 men and 12 women). Traditional biochemical indexes characterizing certain metabolic aspects (total protein, urea, cholesterol, glucose, uric acid, amylase and bilirubin) were studied alongside

with the assessment of articular cartilage state by the level of COMP (cartilage oligometric matrix protein), malondialdehyde and ceruloplasmin. *Results.* In the course of our investigation we observed elevated COMP (Me=871,4 (792,2; 912,5)), malondialdehyde (Me=5,1 (4,7; 5,5)) and ceruloplasmin (Me=48,4 (41,2; 55,4)) levels. *Conclusion.* Negative metabolic shifts in the form of cartilage tissue metabolic disorders, activated lipid peroxidation and relative failure of body antioxidant system were observed in patients with potentially high risk of knee osteoarthritis without clinical manifestations of the disease.

Key words: metabolic shifts, primary osteoarthritis, risk.

Введение. Одной из самых распространенных патологий суставов является остеоартроз (ОА). Как показывают статистические данные, заболеваемость ОА в России выросла на 35% [1]. Распространенность данной патологии в группе лиц пожилого и старческого возраста может достигать 70% и более. В России 10–12% населения страдают ОА в возрасте 60 лет и старше [2]. Быстро прогрессирующее заболевание с формированием необратимых изменений в опорно-двигательной системе, где основной удар приходится на компоненты сустава, является частой причиной ранней инвалидности значительного числа лиц трудоспособного возраста. Как правило, к факторам риска развития ОА относятся женский пол, возраст, избыточная масса тела.

Основным патогенетическим механизмом ОА признается нарушение процессов деградации и синтеза хондроцитов хрящевой ткани, а также экстрацеллюлярного матрикса и субхондральной кости [3]. Важное место в патогенезе ОА отводится развитию окислительного стресса, активации процессов свободно-радикального окисления, накоплению активных форм кислорода, вызывающих деполимеризацию гиалуроновой кислоты и нарушение структуры протеогликанов, приводящих к возникновению и развитию дегенеративно-дистрофических явлений в суставах [4]. Для обеспечения сохранения нормального функционирования хондроцитов необходима глюкоза, принимающая участие во взаимоотношениях ОА и метаболического синдрома [5]. Однако запредельное ее повышение нередко приводит к отрицательным изменениям в обменных процессах клетки, сопровождающихся образованием активных форм кислорода, что вызывает интенсификацию свободно-радикального окисления, способствующего развитию дегенеративно-деструктивных процессов в суставных тканях [6].

Цель: оценка метаболических нарушений у лиц с потенциальным риском развития первичного остеоартроза коленных суставов.

Материал и методы. В исследование включено 27 пациентов (10 мужчин (37%), 17 женщин (63%) в возрасте от 33 до 68 лет) и 20 практически здоровых людей (8 мужчин и 12 женщин), сопоставимых по возрасту и не имеющих патологии со стороны опорно-двигательной системы. Пациентов отбирали методом случайной выборки на приеме у врача-ортопеда. Был проведен сбор анамнеза их состояния, а также опрос по тестам KOSS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). На основании проведенных мероприятий данные пациенты отнесены к группе высокого потенциального риска развития первичного ОА коленного сустава, при этом клиническая симптоматика у них отсутствовала.

Обследование пациентов состояло из инструментальных и лабораторных методов исследования. Инструментальные методы заключались в проведении рентгенографии и УЗИ коленных суставов.

Ответственный автор — Белова Светлана Вячеславовна
Тел.: +7 (845) 2393202
E-mail: sarniito_bsv@mail.ru

Лабораторную оценку состояния суставного хряща осуществляли по изменению уровня хрящевого олигомерного матриксного белка в сыворотке крови (COMP, ELISA) на многофункциональном спектрофотометре EPOCH TM (BioTek, США).

Характеристика свободно-радикального окисления проводилась по уровню малонового диальдегида и содержанию сывороточного антиоксиданта церулоплазмина (SENTINEL, Италия).

Косвенную оценку функционального состояния клеточного звена иммунитета проводили по концентрации в сыворотке крови основного продуцента макрофагов –неоптерина (низкомолекулярного производного гуанозинтрифосфата).

Определение традиционных биохимических показателей, характеризующих отдельные стороны обмена, осуществляли на биохимическом анализаторе Сапфир-400 (Япония). Определяли: общий белок, мочевину, холестерин, глюкозу, мочевую кислоту, амилазу и фракции билирубина.

Полученные цифровые данные обрабатывались статистическими методами с помощью программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0, MS Excel «AtteStat». Предварительно для проверки гипотезы о виде распределения применяли критерий Шапиро — Уилка. По ее результатам использована непараметрическая статистика на основе U-критерия Манна — Уитни. Цифровые данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей.

Результаты. Установлено, что у пациентов с потенциально высоким риском развития ОА коленных суставов без проявлений клинической картины заболевания имелось статистически достоверное повышение содержания хрящевого олигомерного матриксного белка, внеклеточного белка — гликопротеина, синтезирующегося в экстрацеллюлярном матриксе соединительной ткани, в 1,6 раза ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. Повышенный уровень данного показателя свидетельствовал о негативных процессах, происходящих в суставном хряще.

У этих пациентов также отмечались повышение активности процессов перекисного окисления липидов и несостоятельность антиоксидантной системы защиты. Определено отсутствие достоверных изменений содержания церулоплазмина ($p=0,512$), неклеточного антиоксиданта, зарегистрирован повышенный уровень маркера процессов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида: в 1,75 раза ($p=0,009$) по сравнению с показателями в контрольной группе (таблица).

Кроме того, зафиксировано повышение содержания неоптерина в сыворотке крови в 1,2 раза ($p<0,001$), что может косвенно свидетельствовать о возрастании функциональной (секреторно-синтетической) активности иммунокомпетентных клеток под воздействием ИФН-γ и TNF-α в условиях определенной воспалительной активности процесса.

При определении общепринятых биохимических показателей, характеризующих отдельные стороны обмена, заслуживало внимания снижение показателя общего белка у отдельных пациентов, имеющее

Лабораторные показатели у лиц с потенциальным риском развития первичного остеоартроза и у практически здоровых людей

Показатель	Практически здоровые лица, n=20	Лица с потенциальным риском развития первичного остреоартроза, n=27
COMP, нг/л	542,8 (483,3; 632,4)	871,4 (792,2; 912,5) p<0,001
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	2,9 (2,7; 3,2)	5,1 (4,7; 5,5) p=0,009
Церулоплазмин, мг/дл	49,3 (42,8; 54,5)	48,4 (41,2; 55,4) p=0,512
Неоптерин, нг/мл	7,3 (6,8; 7,8)	8,9 (8,5; 9,4) p<0,001

Примечание: приведены значения медианы и квартилей (25%; 75%); p — показатель значимости различий исследуемых показателей между контрольной и опытной группами.

лишь тенденцию и, возможно, связанное с увеличением скорости его гидролитического распада при окислительных реакциях белка. Кроме того, были случаи незначительного повышения уровня глюкозы у некоторых пациентов. Другие биохимические показатели оказались в пределах нормальных величин и информативного значения не имели.

Обсуждение. В развитии ОА немаловажное значение имеет интенсификация перекисного окисления липидов, негативным образом сказывающаяся на синтезе коллагена и других веществ, что приводит к возникновению и дальнейшему развитию метаболических нарушений в соединительной ткани сустава. Обнаруженный в настоящем исследовании повышенный уровень малонового диальдегида подтверждал активацию процессов перекисного окисления липидов у пациентов с высоким потенциальным риском развития ОА. Активация процессов перекисного окисления липидов была показана и в исследовании других авторов, установивших, что она имелась при всех рентгенологических стадиях больных ОА, а при 2-й и 3-й стадии наблюдалась недостаточность активности антиоксидантной системы в виде сниженного уровня восстановленного глутатиона [7, 8]. В другом исследовании показана активация процессов перекисного окисления липидов, определяемая по повышенному содержанию диеновых конъюгатов, кетодиенов, сопряженных триенов и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, при одновременном снижении активности антиоксидантной системы у больных ОА [9].

В условиях патологии реактивные формы кислорода препятствуют нормальному функционированию ферментных и неферментных антиоксидантов, что приводит к несостоятельности антиоксидантной системы. Нами выявлено повышенное содержание церулоплазмина у лиц с высоким потенциальным риском развития ОА в сыворотке крови. Недостаточность антиоксидантной системы при данном заболевании была показана и иностранными учеными, обнаружившими снижение уровня антиоксиданта глутатиона в эритроцитах больных гонартрозом на фоне существенного снижения в плазме крови содержания аскорбата [10].

Интересные данные представлены и другими исследователями, определившими в крови и синовиальной жидкости больных гонартрозом дисфункцию глутатионовой антиоксидантной системы, при этом недостаточность глутатионовой системы в наибольшей степени проявлялась в синовиальной жидкости, что характеризовалось ингибированием глутатионпероксидазы на фоне снижения уровня восстановленного глутатиона. Как утверждают авторы, степень недостаточности компонентов глутатионовой системы в синовиальной жидкости находится в прямой зависимости от выраженности патологического процесса. Дисфункция глутатион-зависимой антиоксидантной системы в синовиальной среде сустава и активная продукция активных кислородных продуктов способствуют активации редокс-чувствительных факторов транскрипции — регуляторов воспаления (AP-1, NF-kB), повышению уровня цитокинов, оксида азота, эйкозаноидов, хемокинов, приводящих к апоптозу хондроцитов и дальнейшему развитию ОА [11].

Как правило, хроническая гипергликемия способствует переизбыточному накоплению конечных продуктов (advanced glycation end-products (AGEs)) реакции гликирования, которая происходит при взаимодействии пептидов и углеводов, что приводит к расстройству структуры и нарушению функций соединительной ткани [12]. Одним из основных структурных компонентов соединительной ткани является коллаген, составляющий до 30% от всей массы тела в организме. В состав молекулы коллагена, являющимся основным компонентом соединительной ткани, входят аминокислоты в виде цепей, скрученных в спирали и соединенных между собой поперечными сшивками из боковых цепей остатков лизина, вступающих во взаимодействие с глюкозой, результатом чего является образование конечных продуктов реакции гликирования. Со временем коллаген теряет эластичность за счет увеличения поперечных сшивок. Поэтому в суставном хряще, где одним из его основных компонентов является коллаген, избыточное накопление конечных продуктов реакции гликирования способно вести к нарушению его функциональных свойств, что может стать вероятным механизмом или фактором риска развития ОА [13]. Избыточное накопление конечных продуктов реакции гликирования вызывает активацию хондроцитов, продукцию провоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов, простагландина E_2 при замедлении анаболических процессов, а также способствует нарушению обмена веществ, кислородному голоданию и апоптозу клетки в условиях интоксикации организма. В нашем исследовании повышение уровня глюкозы наблюдалось только в отдельных случаях, однако его не следует игнорировать, в силу того что со вре-

менем избыточное накопление конечных продуктов гликирования часто приводит к нарушению обменных процессов в организме и в дальнейшем к всеобщей интоксикации организма.

Заключение. У пациентов с потенциально высоким риском развития ОА коленных суставов без проявлений клинической картины заболевания имелось повышенное содержание хрящевого олигомерного матриксного белка, указывающее на наличие нарушений в метаболизме суставного хряща.

Повышенный уровень малонового диальдегида свидетельствовал об интенсификации процессов перекисного окисления липидов, а повышенное содержание церулоплазмина — об относительной несостоятельности антиоксидантной системы защиты организма у лиц с потенциальным риском развития ОА коленных суставов.

Полученные в ходе исследования данные целесообразно использовать в разработке диагностических подходов, направленных на своевременное выявление пациентов с ОА коленных суставов, а также применять в оценке эффективности проводимой медикаментозной терапии.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени 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 — С. В. Белова, Е.В. Гладкова, В.Ю. Ульянов, В.В. Блинникова; получение и обработка данных — Е.В. Гладкова, В.В. Блинникова, С. В. Белова, В.Ю. Ульянов; анализ и интерпретация результатов — С. В. Белова; написание статьи — С. В. Белова, Е.В. Гладкова; утверждение рукописи для публикации — В.Ю. Ульянов.

References (Литература)

1. Anikin SG, Alekseeva LI. Chondroitin sulfate: the mechanisms of action, its efficacy and safety in the therapy of osteoarthrosis. Modern Rheumatology Journal 2012; (3): 78–82. Russian (Аникин С. Г., Алексеева Л.И. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза. Современная ревматология 2012; (3): 78–82).

2. Nasonova VA, Mendel' OI, Denisov LN, et al. Osteoarthrosis and obesity. Preventive Medicine 2011; 14 (1): 29–37. Russian (Насонова В.А., Мендель О.И., Денисов Л.Н. и др. Остеоартроз и ожирение. Профилактическая медицина 2011; 14 (1): 29–37).

3. Milyutina NP, Korovets IV, Panina SB, et al. Glutathione-dependent enzymes in regulation blood and synovial fluid redox-homeostasis in patients with osteoarthritis of the knee joint. Journal of Fundamental Medicine and Biology 2013; (3): 29–34. Russian (Милютина Н.П., Коровец И.В., Панина С. Б. и др. Глутатион-зависимая антиоксидантная система в регуляции редокс-гомеостаза крови и синовиальной жидкости при гонартрозе. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2013; (3): 29–34).

4. Lee AS, Ellman MB, Dongyao Y, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. Gene 2013; (527): 440–7.

5. Olyunin YuA. Osteoarthritis: Current treatment principles and prerequisites for the development of personified therapy. Modern Rheumatology Journal 2016; (3): 81–6. Russian (Олюнин Ю.А. Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонифицированной терапии. Современная ревматология 2016; (3): 81–6).

6. Rosa SC, Goncalves J, Judas F, et al. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. Arthritis Res Ther 2009; 11 (3): R80.

7. Gubskiy YuI, Belenichev IF, Pavlov SV, et al. Toxicological effects of oxidative modification of proteins in various pathological conditions. Modern Problems of Toxicology 2005; (3): 20–6. Russian (Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Павлов С. В. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях. Современные проблемы токсикологии 2005; (3): 20–6).

8. Zhigalova OV, Balabina NM. The status of lipid peroxidation and antioxidant activity of blood in patients with osteoarthritis. Siberian Medical Journal 2015; 135 (4): 41–3. Russian (Жигалова О.В., Балабина Н.М. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови у пациентов с остеоартрозом. Сибирский медицинский журнал 2015; 135 (4): 41–3).

9. Aleksenko EYu, Govorin AV. Parameters of lipid peroxidation, antioxidant protection in osteoarthrosis. Journal of Volgograd State Medical University 2009; 4 (32): 33–6. Russian (Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Показатели перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты у больных остеоартрозом. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2009; 4 (32): 33–6).

10. Pinto S, Rao AV, Rao A. Lipid peroxidation erythrocyte antioxidants and plasma antioxidants in osteoarthritis before and after homeopathic treatment. Homeoparty 2008; (97): 185–9.

11. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. Bochim Biophys Acta 2013; (1830): 3217–66.

12. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products. Circulation 2006; 114 (6): 597–605.

13. Verzijl N, DeGtoot J, Ben ZC, et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. Arhtritis Rheum 2002; 46 (1): 114–23.