

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-18>

## Биомаркеры костного и хрящевого ремоделирования в оценке ранних стадий первичного остеоартроза коленных суставов

**С.В. Белова**, доктор биологических наук,  
**Е.В. Гладкова**, кандидат биологических наук,  
**Р.А. Зубавленко**,  
**В.Ю. Ульянов**, доктор медицинских наук, доцент  
 Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России  
**E-mail:** sarniito\_bsv@mail.ru

**Цель.** Определить информативность биологических маркеров костного и хрящевого ремоделирования у пациентов с ранней стадией первичного остеоартроза (ОА) коленных суставов (КС).

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 43 пациента в возрасте 36–50 лет (16 мужчин и 27 женщин) с начальными проявлениями ОА КС и 21 практически здоровый человек без заболеваний опорно-двигательной системы. У всех участников исследования определялись маркеры метаболизма костной ткани: резорбтивные процессы оценивались по содержанию С-концевых тепепептидов коллагена I типа и пиридинолину, интенсивность процессов костеобразования – по уровню остеокальцина. В качестве маркеров деструкции хрящевой ткани определяли концентрацию олигомерного матриксного хрящевого белка и хрящевого гликопротеина.

**Результаты.** У обследованных пациентов свидетельством дезорганизации суставного хряща стало значимое повышение уровня олигомерного матриксного хрящевого белка и хрящевого гликопротеина. Кроме того, отмечалось нарушение процессов костеобразования (повышенный уровень остеокальцина) и костной резорбции (нарастание концентраций С-концевых тепепептидов коллагена I типа и пиридинолина) по сравнению с данными в контрольной группе.

**Заключение.** У пациентов с ранними признаками ОА КС без выраженных клинических и рентгенологических проявлений отмечалось нарушение костного ремоделирования в виде интенсификации процессов костеобразования и костной резорбции, что сопровождалось реструктуризацией хрящевого матрикса. При косвенной оценке стабильности коллагеновой сети, формирующей экстрацеллюлярный каркас опорных соединительных тканей, отмечали значимое увеличение сывороточной концентрации пиридинолина, что могло являться свидетельством нарушения межмолекулярных коллагеновых связей. Достоверно значимые изменения в содержании пиридинолина предполагают возможность использования данного маркера в комплексной оценке состояния пациентов с ранними проявлениями ОА КС при разработке диагностических и терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** ревматология, первичный остеоартроз, коленные суставы, ранняя стадия, биомаркеры, костное и хрящевое ремоделирование.

**Для цитирования:** Белова С.В., Гладкова Е.В., Зубавленко Р.А. и др. Биомаркеры костного и хрящевого ремоделирования в оценке ранних стадий первичного остеоартроза коленных суставов. Врач. 2022; 33 (10): 85–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-18>

**О**стеоартроз (ОА) – полиэтиологичное заболевание суставов, поражающее от 15 до 85% людей старше 40 лет. Доля ОА среди всех случаев суставной патологии составляет около 50% [1], в связи с чем интерес научной общественности к данной проблеме продолжает возрастать.

Изначально основные патогенетические механизмы ОА связывали с событиями, происходившими в хрящевой ткани суставов. В конце прошлого столетия сформировалось мнение о первоначальном изменении метаболизма субхондральной кости. В пользу данного суждения свидетельствует то обстоятельство, что при ОА происходит нарушение ремоделирования костной ткани, характеризующееся превалированием резорбтивных процессов над костеобразованием. При этом субхондральная кость приобретает свойство продуцировать такие биологические вещества, как факторы роста и провоспалительные цитокины, диффундирующие в соседний, располагающийся выше хрящ, содействуя возникновению и прогрессированию дегенеративно-деструктивных процессов в хрящевой ткани [2].

В прогрессировании остеоартрозных изменений в структурах субхондральной кости доминируют два типа клеточных структур – остеобласты и остеобластоподобные клетки, которые не в состоянии синтезировать полноценный матрикс костной ткани и вырабатывают избыточное количество щелочной фосфатазы и остеокальцина (*osteocalcin* – ОС) [3]. Предполагаемым фактором образования патологического матрикса субхондральной кости является процесс деминерализации коллагеновых фибрилл и возрастающая активация матриксных металлопротеиназ, что, вероятно, обусловлено деятельностью остеобласт-стимулирующего фактора-1, экспрессирующегося остеобластоподобными клетками в зоне субхондрального склероза и участвующего в процессах угнетения синтеза коллагена I, II, X типов. В жизненном цикле остеобластов и остеобластоподобных клеток выделяют раннюю, среднюю и позднюю фазы дифференцировки [4]. При этом для каждой фазы характерен свой биологический маркер [5].

Существенная патогенетическая роль в развитии ОА отводится состоянию хрящевого матрикса, а именно зоне кальцифицированного гиалинового хряща, которая способствует образованию сосудистой инвазии и процессам кальцификации неминерализованного хряща, причинами которых в большей степени являются апоптотные хондроциты, у которых отмечаются связанные с мембраной везикулы с гидроксипапатитными кристаллами [2].

Однако вопрос первоочередного участия субхондральной кости и гиалинового хряща в патогенезе дебюта ОА остается дискуссионным. В связи с чем актуальным является направление выбора и определение ценности биологических маркеров костного и хрящевого ремоделирования при ранних проявлениях ОА.

Цель исследования – определение информативности биологических маркеров костного и хрящевого ремоделирования у пациентов с ранней стадией первичного ОА коленных суставов (КС).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 43 пациента в возрасте 36–50 лет (16 мужчин и 27 женщин) с начальными проявлениями ОА КС и 21 практически здоровый человек без заболеваний опорно-двигательной системы. *Критерии исключения* из исследования: наличие в анамнезе онкологических, инфекционных заболеваний, а также сопутствующей соматической патологии, наличие которой может оказать влияние на иссле-

дваемые показатели; курсовая терапия с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, системного или внутрисуставного применения хондропротекторов за последние 3 мес; использование гормонозаместительной терапии, состояние менопаузы у женщин; наличие остеопении или остеопороза; травмы капсульно-связочного аппарата суставов в анамнезе; наличие выраженного болевого синдрома в КС.

Все участники исследования подписывали информированное согласие на проведение комплексного обследования, осуществляемого согласно основным положениям Хельсинкской декларации (1964) и ее последующим редакциям, а также на основании Протокола №2 от 02.02.2022 Комитета по этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

В исследовании применяли клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Клинические методы включали определение ортопедического статуса, выяснение анамнеза и сбор жалоб пациентов. Инструментальное исследование заключалось в проведении стандартной рентгенографии КС в прямой проекции с максимально разогнутым положением сустава, а также в боковой проекции со сгибанием сустава до 15° в положении лежа.

Лабораторные методы включали определение маркеров метаболизма костной ткани, определяемых в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA): резорбтивные процессы оценивали по содержанию С-концевых телопептидов коллагена I типа (CrossLaps) и пиридинолину (*pyridinoline* – PYD), интенсивность процессов костеобразования – по уровню ОС. В качестве маркеров деструкции хрящевой ткани определяли концентрацию олигомерного матриксного хрящевого белка (*cartilage oligomeric matrix protein* – СОМР) и хрящевого гликопротеина (YKL-40).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью прикладного пакета Statistica 6.0 с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты считали достоверно значимыми при  $p < 0,05$  и представляли в виде медианы (Me) с указанием квартильных размахов (Q25; 75).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как правило, включенные в исследование пациенты не отмечали изменений со стороны КС. При рентгенологическом обследовании 0 стадия заболевания без рентгенологических признаков поражения суставов диагностирована у 17 пациентов, I стадия ОА с небольшим сужением суставной щели и незначительными остеофитами на суставной поверхности – у 25.

В настоящее время принято считать, что одним из основных патогенетических механизмов развития ОА являются воспалительно-дегенеративные процессы в суставной системе, в том числе в хрящевом матриксе. В нашем исследова-

нии свидетельством дезорганизации суставного хряща стало значимое ( $p < 0,001$ ) повышение уровня СОМР, относящегося к внеклеточному белку семейства тромбоспондина-5 и связывающего полимерные коллагеновые волокна в экстрацеллюлярном матриксе суставного хряща [6], по сравнению с данным показателем в контрольной группе, а также повышенный уровень ( $p < 0,001$ ) YKL-40, являющегося компонентом белковой природы, характеризующим уровень воспалительной активности, функциональной активности хондроцитов [7], а также показателем прогрессирующего течения ОА [8] (см. таблицу).

Ведущей ареной развития патологических процессов при ОА является субхондральная кость пораженного сустава. В метаболическом аспекте костная ткань определена как динамично развивающаяся, в ней идет постоянная смена процессов костеобразования и резорбции [9], поэтому для оценки ее состояния требуется определение как маркеров, характеризующих активность процессов формирования, так и маркеров резорбции. В проведенном нами исследовании при определении содержания маркера костеобразования – ОС (глутаминовый витамин-К-зависимый неколлагеновый белок, отражающий скорость формирования новой костной ткани), выявлено существенное ( $p < 0,001$ ) его повышение у пациентов с ранними признаками ОА по сравнению с контрольными значениями (см. таблицу), что явилось свидетельством возрастающей синтетической активности остеобластов. Так как органический матрикс костной ткани преимущественно образован молекулами коллагена I типа, то с диагностической целью чаще всего изучаются отдельные его фрагменты. При проведении измерений было выявлено повышение уровней маркеров костной резорбции. Так, содержание CrossLaps, образующегося при деградации коллагена I типа в результате резорбции костной ткани, значительно превышало ( $p < 0,01$ ) соответствующие значения в контрольной группе (см. рисунок).

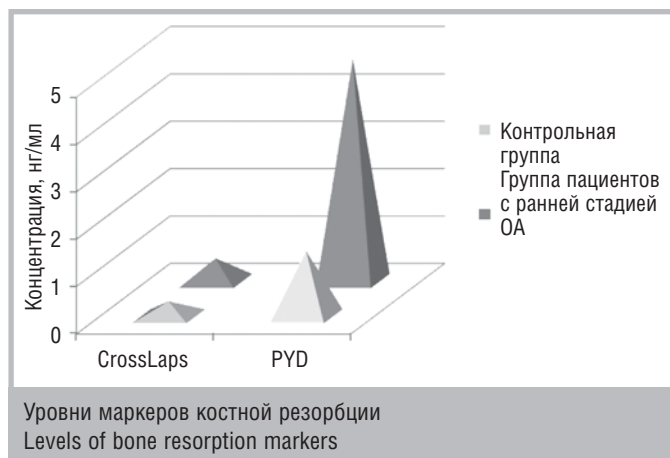
К одному из ведущих паттернов развития ОА относится нарушение метаболических процессов в соединительной ткани суставной системы и, в частности, нарушение синтеза коллагена и дезорганизация пространственной ориентации коллагеновых молекул, интегральным показателем чего является уровень PYD, функциональное назначение которого заключается в обеспечении стабильности формирующихся поперечных швов в коллагеновых волокнах и эластине из остатков гидроксизила и лизила в каталитической реакции с лизилоксидазой [10]. Диагностическая ценность PYD продемонстрирована при несовершенном остеогенезе у младенцев [11], у пациентов с психическими расстройствами на фоне лекарственного остеопороза [12], а также у пациентов с ревматоидным артритом [13] и другой соединительнотканной патологией суставов [14, 15].

В проведенном нами исследовании у пациентов с ранними признаками ОА отмечали избыточную концентрацию PYD ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови по сравнению с группой контроля (см. рисунок), что свидетельствовало о разрозненности межмолекулярных связей в полипептидных цепях коллагена I типа и, как следствие, нарушение органической структуры костного матрикса. PYD является трехфункциональной кросс-сшивкой пиридина, формирующейся между специфическими остатками гидроксизила в зонах расположения телопептида одной молекулы коллагена и спиральной области соседней молекулы коллагена. Согласно представленным на рисунке данным,

### Биомаркеры костного и хрящевого ремоделирования; Me (Q25; Q75)

### Biomarkers of bone and cartilage remodeling; Me (Q25; Q75)

Показатели	Группа контроля (n=21)	Пациенты с ранними признаками ОА (n=43)	p
ОС, нг/мл	19,00 (18,35; 19,90)	28,10 (24,80; 30,20)	<0,001
СОМР, нг/мл	482,0 (422,5; 502,0)	944,0 (874,0; 1011,0)	<0,001
YKL-40, нг/мл	17,62 (17,12; 18,00)	49,90 (44,10; 54,80)	<0,001



уровень сывороточной концентрации PYD у пациентов с ОА в 3,4 раза превышал содержание данного метаболита в группе контроля, в то время как содержание CrossLaps у пациентов с ОА было увеличено по сравнению с группой контроля только в 1,5 раза. Полученные результаты предполагают возможность использования данного показателя в качестве надежного маркера деструкции коллагеновых волокон костной ткани у пациентов на ранней стадии ОА.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с ранними признаками ОА КС без выраженных клинических и рентгенологических проявлений отмечалось нарушение процессов костеобразования (повышенный уровень ОС) на фоне интенсификации костной резорбции (нарастание концентраций CrossLaps и PYD). Субхондральное ремоделирование при этом сопровождалось реструктуризацией хрящевого матрикса, о чем свидетельствовало существенно повышенное содержание COMP и YKL-40. При косвенной оценке стабильности коллагеновой сети, формирующей экстрацеллюлярный каркас опорных соединительных тканей, отмечалось значимое увеличение сывороточной концентрации PYD у пациентов с ОА, что может указывать на нарушения межмолекулярных коллагеновых связей. Заканчивая и оценивая достоверно значимые изменения в содержании PYD, логично использовать данный маркер в комплексной оценке состояния пациентов с ранними признаками ОА КС с целью разработки диагностических и терапевтических стратегий.

\*\*\*

*Исследование выполнено в рамках НИОКТР НИИТОНСГМУ «Разработка цифровой персонализированной интеллектуальной системы объективизации субхондрального ремоделирования для ранней диагностики остеоартроза на основе математической модели прогнозирования прогрессирования воспалительно-дегенеративных изменений в опорных соединительных тканях»; Государственная регистрация НИОКТР №122022700115-5.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Ислейх О.И. Внутрикостное введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении гонартроза. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2020; 146 с.
2. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии. *РМЖ*. 2004; 20: 1133.

3. Hial G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. et al. Osteoblast-like cell from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1998; 41 (5): 891–9. DOI: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<891::AID-ART17>3.0.CO;2-X
4. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 1: 36–41. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41
5. Igarashi M., Sakamoto K., Nagaoka I. Effect of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on osteoblastic cell differentiation. *Int J Mol Med*. 2011; 28 (3): 373–9. DOI: 10.3892/ijmm.2011.686
6. Белова Ю.С., Гладили Г.П. Диагностическая значимость хрящевого олигомерного матричного протеина при соединительнотканной патологии. *Врач*. 2017; 10: 83–5.
7. Кцоева А.А. Клиническое значение хрящевого гликопротеина-39 у больных остеоартритом в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Автореф. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2019; 24 с.
8. Kraus V.B., Nevitt M., Sandell L.J. Summary of the OA biomarkers workshop 2009-biochemical biomarkers: biology, validation, and clinical studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 (6): 742–5. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.014
9. Шишкова В.Н. Остеопороз в практике невролога: фокус на позвоночник. *Фарматека*. 2013; 9: 24–8.
10. Gallop P.M., Blumenfeld O.O., Seifter S. Structure and metabolism of connective tissue proteins. *Annu Rev Biochem*. 1972; 41: 617–72. DOI: 10.1146/annurev.bi.41.070172.003153
11. Lindert U., Kraenzlin M., Campos-Xavier A.B. et al. Urinary pyridinoline cross-links as biomarkers of osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 104. DOI: 10.1186/s13023-015-0315-9
12. Ильина Р.Ю., Мухамеджанова Л.П., Уракова Е.В. Изменение биохимических маркеров метаболизма костной ткани на фоне лекарственного остеопороза у психически больных. *Практическая медицина*. 2013; 2: 63–6.
13. Krabben A., Knevel R., Huizinga T.W.J. et al. Serum pyridinoline levels and prediction of severity of joint destruction in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013; 40 (8): 1303–6. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.121392>
14. Takahashi M., Naito K., Abe M. et al. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6 (3): 208–12. DOI: 10.1186/ar1166
15. Li Q., Hu L., Zhao Z. et al. Serum changes in pyridinoline, type II collagen cleavage neoepitope and osteocalcin in early stage male brucellosis patients. *Sci Rep*. 2020; 10: 17190. DOI: 10.1038/s41598-020-72565-8

### References

1. Isleikh O.I. Vnutrikostnoye vvedeniye autologichnoy obogashchennoy trombotsitami plazmy v lechenii gonartroza. Diss. ... kand. med. nauk. M., 2020; 146 p. (in Russ.).
2. Alekseeva L.I., Zaitseva E.M. Subkhondral'naya kost' pri osteoartroze: novyye vozmozhnosti terapii. *RMJ*. 2004; 20: 1133 (in Russ.).
3. Hial G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. et al. Osteoblast-like cell from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1998; 41 (5): 891–9. DOI: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<891::AID-ART17>3.0.CO;2-X
4. Kabalyk M.A. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *Pacific Medical Journal*. 2017; 1: 36–41 (in Russ.). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41
5. Igarashi M., Sakamoto K., Nagaoka I. Effect of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on osteoblastic cell differentiation. *Int J Mol Med*. 2011; 28 (3): 373–9. DOI: 10.3892/ijmm.2011.686
6. Belova Yu., Gladilin E. Diagnostic value of cartilage oligomeric matrix protein in connective tissue disease. *Vrach*. 2017; 10: 83–5 (in Russ.).
7. Ktsoeva A.A. Klinicheskoye znachenie khryashchevogo glykoproteina-39 u bol'nykh osteoartritom v sochetanii s kardiovaskulyarnoy patologiei. Avtoref. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2019; 24 p. (in Russ.).
8. Kraus V.B., Nevitt M., Sandell L.J. Summary of the OA biomarkers workshop 2009-biochemical biomarkers: biology, validation, and clinical studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 (6): 742–5. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.014
9. Shishkova V.N. Osteoporosis in neurological: practice: focus on the spine. *Farmateka*. 2013; 9: 24–8 (in Russ.).
10. Gallop P.M., Blumenfeld O.O., Seifter S. Structure and metabolism of connective tissue proteins. *Annu Rev Biochem*. 1972; 41: 617–72. DOI: 10.1146/annurev.bi.41.070172.003153
11. Lindert U., Kraenzlin M., Campos-Xavier A.B. et al. Urinary pyridinoline cross-links as biomarkers of osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 104. DOI: 10.1186/s13023-015-0315-9
12. Ilina R.Yu., Mukhamedzhanova L.R., Uraкова E.V. Change of biochemical markers of bone tissue metabolism on the background of medicine osteoporosis in mental patients. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 2: 63–6 (in Russ.).
13. Krabben A., Knevel R., Huizinga T.W.J. et al. Serum pyridinoline levels and prediction of severity of joint destruction in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013; 40 (8): 1303–6. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.121392>
14. Takahashi M., Naito K., Abe M. et al. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6 (3): 208–12. DOI: 10.1186/ar1166

15. Li Q., Hu L., Zhao Z. et al. Serum changes in pyridinoline, type II collagen cleavage neopeptide and osteocalcin in early stage male brucellosis patients. *Sci Rep.* 2020; 10: 17190. DOI: 10.1038/s41598-020-72565-8

## BIOMARKERS OF BONE AND CARTILAGE REMODELING IN THE EVALUATION OF EARLY STAGES OF PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS

**S. Belova**, *Biol.D*; **E. Gladkova**, *Candidate of Biological Sciences*; **R. Zubavlenko**; Associate Professor **V. Ulyanov**, MD  
*Research Institute of Traumatology, Orthopedics, and Neurosurgery,  
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia*

**Objective.** To determine the informative value of biological markers of bone and cartilage remodeling in patients with early-stage primary knee osteoarthritis (KOA).

**Subject and methods.** The investigation involved 43 patients (16 men and 27 women) aged 36–50 years with early manifestations of KOA and 21 apparently healthy individuals without locomotor diseases. The markers of bone tissue metabolism were determined in all the study participants: resorptive processes were assessed by the content of C-terminal telopeptides of type I collagen and pyridinoline; the intensity of bone formation processes was estimated by the level of osteocalcin. The concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and cartilage glycoprotein were determined as markers of cartilage destruction.

**Results.** The significantly elevated levels of cartilage oligomeric matrix protein

and cartilage glycoprotein show evidence of articular cartilage disorganization in the examinees. In addition, there were impaired bone formation (higher osteocalcin levels) and resorption (an increase in the concentrations of C-terminal telopeptides of type I collagen and pyridinoline) processes compared with those in the control group.

**Conclusion.** The patients with early signs of KOA without obvious clinical and radiographic manifestations were observed to have impaired bone remodeling as intensified bone formation and resorption processes, which was accompanied by cartilage matrix restructuring. An indirect assessment of the stability of the collagen network that forms the extracellular framework of the supporting connective tissues displayed a significant increase in serum pyridinoline concentrations, which could be evidence of disruption of intermolecular collagen bonds. The reliably significant changes in the content of pyridinoline suggest that this marker may be used to comprehensively evaluate the health status of patients with early manifestations of KOA when developing diagnostic and therapeutic strategies.

**Key words:** rheumatology, primary osteoarthritis, knee joints, early stage, biomarkers, bone and cartilage remodeling.

**For citation:** Belova S., Gladkova E., Zubavlenko R. et al. Biomarkers of bone and cartilage remodeling in the evaluation of early stages of primary knee osteoarthritis. *Vrach.* 2022; 33 (10): 85–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-18>

**Об авторах/About the authors:** Belova S.V. ORCID: 0000-0002-1593-0724; Gladkova E.V. ORCID: 0000-0002-6207-2275; Zubavlenko R.A. ORCID: 0000-0001-8225-1150; Ulyanov V.Yu. ORCID: 0000-0002-9466-8348