

### **БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ И ИММУННЫЕ ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ НА РАННИХ СТАДИЯХ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРОЗА (обзор)<sup>1</sup>**

Е.А. Галашина\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-9120>

Е.В. Гладкова\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-2275>

В.Ю. Ульянов\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>

\*Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
(г. Саратов)

Гетерогенность патогенеза остеоартроза находит отражение в комбинациях различных показателей, свидетельствующих о степени дегенерации суставов на начальных этапах заболевания. Маркеры метаболизма субхондральной кости в различных биологических жидкостях организма могут указывать на патологические дегенеративные процессы в суставных тканях. В современной научной литературе широко обсуждается вопрос о роли воспалительных факторов в развитии повреждения суставных структур при остеоартрозе. В связи с этим целью настоящего обзора явился анализ данных отечественной и иностранной научной литературы, посвященной патогенетической роли показателей субхондрального ремоделирования и иммунных факторов воспаления в дебюте первичного остеоартроза крупных суставов. Поиск научных публикаций 2015–2022 годов был выполнен в электронных базах данных Medline, PubMed, Free Medical Journals, eLIBRARY, PubMed Central, а также с использованием поисковых платформ Google, SpringerLink и Elsevier. Поиск проводился на русском и английском языках по следующим ключевым словам: *первичный остеоартроз, ранние стадии, субхондральное ремоделирование, маркеры резорбции костной ткани, маркеры формирования костной ткани, цитокины, интерлейкины, хемокины, анаболические факторы роста, система RANKL*. Анализ источников показал, что маркеры резорбции и формирования костной ткани, представители суперсемейства факторов некроза опухоли, ряд интерлейкинов, хемокинов, анаболических факторов роста могут участвовать в патогенезе ранних проявлений первичного остеоартроза крупных суставов. Проведенный обзор научной литературы дает возможность предположить, что процессы ремодели-

---

<sup>1</sup>Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (соглашение № 056-00065-22-00 от 10.01.2022) «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» (№ государственной регистрации 122022700115-5).

**Ответственный за переписку:** Галашина Елена Анатольевна, адрес: 410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, д. 148; e-mail: koniuchienko1983@mail.ru

**Для цитирования:** Галашина Е.А., Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю. Биологические маркеры метаболизма субхондральной кости и иммунные факторы воспаления на ранних стадиях первичного остеоартроза (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 3. С.275–286. DOI: 10.37482/2687-1491-Z106

рования субхондральной кости важны в патогенезе ранних стадий остеоартроза, основные метаболические аспекты которого могут быть объективизированы с помощью биохимических маркеров, определяемых в биологических жидкостях организма и тканях суставов.

**Ключевые слова:** патогенез первичного остеоартроза, ранние стадии первичного остеоартроза, субхондральное ремоделирование, маркеры метаболизма костной ткани, цитокины, интерлейкины, хемокины, анаболические факторы роста.

Остеоартроз (ОА) – хроническое дегенеративно-воспалительное заболевание, в основе которого лежит поражение всех компонентов сустава: деградация суставного хряща (в первую очередь), ремоделирование субхондральной кости, воспалительные изменения синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц. Данный вид суставной патологии является одной из значимых причин утраты трудоспособности и влечет за собой существенные материальные затраты на лечебно-реабилитационные мероприятия. При развитии ОА поражаются в основном крупные суставы нижних конечностей – коленный и тазобедренный [1]. Доля ОА коленного сустава в мире составляет не менее 33,3 % от числа всех случаев ОА крупных суставов. В Российской Федерации это заболевание обнаруживается у 12 % трудоспособного населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, гонартроз (ГА) находится на 4-м месте среди причин инвалидности у женщин и на 8-м – у мужчин [2]. В реальной клинической практике врач сталкивается уже с развернутой стадией заболевания, поэтому понимание патогенетических механизмов формирования ОА очень важно для разработки критериев ранней диагностики [3].

Патогенез ранних стадий первичного ОА связан с метаболическими нарушениями в суставном хряще, а также в субхондральной кости, следствием которых является развитие воспалительно-дегенеративных процессов в суставе. Существует ряд теорий, объясняющих механизм возникновения первичного ОА крупных суставов. Одна из точек зрения основывается на том, что первоначальный компо-

нент, участвующий в дегенерации суставных структур, – это хрящ [4]. В современной научной литературе появляется все больше данных, указывающих на то, что ведущая роль в дебюте первичного ОА отводится нарушениям именно в субхондральной кости, а изменения в хряще – лишь следствие [5]. Первые данные о важной роли состояния субхондральной кости в развитии ранних патологических процессов в коленном суставе были получены еще в 1970 году E.L. Radin et al. [6], которые предположили, что метаболические изменения в субхондральной кости первичны и связаны с ранним разрушением хряща. Через 30 лет K. Messner et al. [7] в экспериментальной работе на кроликах показали, что после менискэктомии происходят изменения в хрящевой ткани, первоначально связанные со снижением минеральной плотности костной ткани.

Известно, что гетерогенность патогенеза ОА находит отражение в комбинациях различных показателей, свидетельствующих о степени деградации суставов на начальных этапах заболевания [8]. Существует мнение, что процессы аномального ремоделирования костной ткани происходят с участием ключевых клеток (остеокласты, остеобласты, остециты) и ряда молекулярных медиаторов воспаления [9, 10]. Многими исследователями установлено, что нарушения костного метаболизма первоначально фиксируются на локальном уровне, а затем могут проявляться и на системном. Маркеры метаболизма субхондральной кости, определяемые в различных биологических жидкостях организма, могут свидетельствовать о патологических процессах в костной ткани [11, 12]. В современной научной литературе последних

лет широко обсуждается вопрос о роли воспалительных факторов в развитии дегенерации суставных структур при ОА [13–20].

Цель настоящего обзора – анализ данных отечественной и иностранной научной литературы, посвященной патогенетической роли маркеров метаболизма субхондральной кости и иммунных факторов воспаления в ранних проявлениях первичного ОА крупных суставов.

В процессе написания статьи использовались источники 1970–2022 годов, представленные в электронных базах данных Medline, PubMed, Free Medical Journals, eLIBRARY, в архиве PubMed Central, а также найденные на поисковых платформах Google, SpringerLink и Elsevier. Поиск проводился на русском и английском языках по следующим ключевым словам: первичный остеоартроз, ранние стадии, субхондральное ремоделирование, маркеры резорбции костной ткани, маркеры формирования костной ткани, цитокины, интерлейкины, хемокины, анаболические факторы роста, система RANKL.

Общепринято, что при ОА происходит усиление как анаболической, так и катаболической составляющей ремоделирования субхондральной кости, а преобладание какого-либо процесса определяется стадией заболевания. Так, на ранних стадиях ОА отмечается интенсификация метаболизма костной ткани, проявляющаяся преобладанием процессов резорбции над процессами формирования кости. В пользу вышесказанного говорят и результаты ряда исследований по измерению уровней **маркеров метаболизма костной ткани** в биологических жидкостях организма, а также в тканях суставов у больных с начальными проявлениями первичного ОА.

В качестве часто используемого маркера катаболических процессов, происходящих в субхондральной кости, выступает тест, позволяющий определить концентрацию **С-концевых телопептидов** (карбокситерминальных телопептидов), образующихся при деградации **коллагена I типа** в крови (Serum CrossLaps) и в моче (Urine CrossLaps). По мнению Е.В. Глад-

ковой [21], сывороточный уровень С-концевых телопептидов I типа (СТХ-I) можно рассматривать как индикатор резорбции костной ткани при ранних проявлениях первичного ОА крупных суставов. В работе N. Hu et al. [22] уровень СТХ-I в сыворотке крови женщин в пременопаузе с ранними стадиями ОА коленного сустава, был выше по сравнению с контрольной группой женщин. Исследования В.И. Клементьевой и соавторов [23] также показали, что уровень Beta-Cross Laps (СТХ-I) в сыворотке крови повышается у пациентов на I стадии ГА по отношению к данным контрольной группы, что свидетельствует о раннем вовлечении субхондральной кости в суставное ремоделирование. S. Singh et al. [24] впервые установили патогенетическую роль СТХ-I в развитии первичного ОА коленного сустава и определили его значимость для ранней диагностики и оценки тяжести заболевания. Было показано, что уровень СТХ-I в моче повышен у пациентов с признаками ГА и может быть критерием раннего выявления прогрессирующих случаев первичного ГА.

**Н-концевые телопептиды коллагена I типа** (аминотерминальные телопептиды, NTX-I) являются одними из основных продуктов деградации коллагена I типа – маркера, применяемого в диагностике ОА крупных суставов. В 2018 году G. Ren, R.J. Krawetz [25] установили, что уровень NTX-I в биологических жидкостях на начальной стадии ОА повышен по сравнению с контрольным значением, что является показателем интенсификации процессов костной резорбции.

**Склеростин** (sclerostin, SOST) представляет собой небольшой гликопротеин, состоящий из 213 аминокислотных остатков, кодируемый геном *SOST* и секретируемый преимущественно остеоцитами [26]. В 2019 году А.В. Eldin et al. [27] опубликовали статью, в которой утверждалось, что уровень SOST в сыворотке крови значительно выше у пациентов с начальными проявлениями ГА по сравнению с показателями пациентов, у которых обнаруживались признаки прогрессирования заболевания. Данный факт объясняется тем, что этот белок облада-

ет выраженным ингибирующим действием на дифференцировку остеобластов благодаря свойству блокировать канонический WNT-сигнальный путь. В обзоре E.S. Vasiladis et al. приводятся сведения об инактивации канонического WNT-сигнального пути в зрелых остеобластах и остеоцитах, что также вызывает усиленную дифференцировку остеокластов и резорбцию субхондральной кости [28].

**Остеопонтин** (osteopontin, OPN) – неколлагеновый белок (фосфорилированный сиалогликопротеин) органического матрикса костной ткани. Другие его названия: костный сиалопротеин I, секретируемый фосфопротеин I [26]. Данный белок характеризует среднюю фазу дифференцировки клеток костной ткани, подавляет резорбтивную активность остеокластов, а также участвует в биоминерализации костной ткани. Результаты исследований S. Min et al. [29] показали, что сывороточный уровень OPN выше у пациентов с ранними проявлениями ГА по сравнению с уровнем у пациентов с прогрессирующей стадией ГА.

На нарушение метаболических процессов в субхондральной кости указывает и изменение синтеза **остеокальцина** (osteocalcin, OCN), одного из значимых неколлагеновых белков матрикса кости, отражающего функциональную активность остеобластов. Так, N. Hu et al. [22] было определено, что уровень N-терминального остеокальцина (N-terminal OCN) в сыворотке крови женщин с первоначальными проявлениями ОА коленного сустава, находящихся в пременопаузе, снижен по сравнению с контрольной группой женщин, что является предиктором первоначальных проявлений ГА.

Таким образом, уровни отдельных маркеров метаболизма субхондральной кости, определяемые в биологических жидкостях организма при ранних проявлениях первичного ОА, могут быть инструментами диагностики прогрессирования данного заболевания.

**Цитокины** представляют собой полипептиды, часто гликозилированные, с молекулярной массой от 5 до 50 кДа, которые составляют

в сумме до 0,1 % общей массы органических компонентов костной ткани, являются локальными (короткодистантными) разнонаправленными регуляторами метаболических функций клеток костной ткани [26]. По структурным особенностям и биологическому действию все цитокины делятся на несколько самостоятельных семейств: семейство интерлейкинов с исторически сложившимися порядковыми номерами, семейство хемокинов, семейство ростовых факторов, суперсемейство факторов некроза опухоли. На субхондральную кость действуют четыре класса цитокинов: деструктивные (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-18), регуляторные (IL-6, IL-8), ингибирующие (IL-4, IL-10), анаболические факторы роста. Отдельного внимания заслуживают исследования зарубежных авторов, в которых отмечается, что для ранней и точной диагностики ОА необходимо идентифицировать ряд биомаркеров воспаления в различных биологических жидкостях организма [30, 31]. Действительно, у пациентов обнаруживаются ранние молекулярные и структурные изменения в тканях суставов до того момента, когда проявляются клинические признаки заболевания.

Представители **суперсемейства факторов некроза опухоли** (tumor necrosis factor, TNF) являются маркерами деструкции субхондральной кости. Например, **фактор некроза опухоли- $\alpha$**  (TNF- $\alpha$ ) – полипептид с молекулярной массой около 17 кДа, основной провоспалительный цитокин в суперсемействе TNF, состоящий из 19 лигандов. TNF- $\alpha$  играет важную роль в процессе иммунорегуляции и может быть использован в комплексном анализе как неспецифический маркер для оценки степени выраженности воспалительного процесса. Кроме того, он оказывает катаболическое прорезорбтивное действие путем влияния на дифференцировку остеокластов. При высоких концентрациях данный маркер выступает в роли медиатора повреждения костной ткани и развития системной воспалительной реакции. Так, по данным С.В. Беловой и соавторов [32], содержание TNF- $\alpha$  в сыворотке крови повы-



шено у лиц с ранними проявлениями ГА, что служит доказательством способности данного цитокина подавлять восстановление костной ткани, способствуя ее резорбции за счет негативного действия на формирование остеокластов. S. Min et al. [33] продемонстрировали, что высокий сывороточный уровень TNF- $\alpha$  также отражает деградацию костной ткани и является предиктором рентгенологических признаков разрушения сустава при ОА.

*Лиганд рецепторного активатора нуклеарного фактора «каппа-би»* (Receptor Activator of Nuclear Factor Каппа-В Ligand, RANKL), вместе с другими представителями суперсемейства TNF – рецепторным активатором нуклеарного фактора «каппа-би» (Nuclear Factor Каппа В, NF-kB) и остеопротегерином (osteoprotegerin, OPG), занимают центральное место среди многих факторов, осуществляющих регуляцию остеокластогенеза. RANKL – это белок, ген которого локализован в человеческой хромосоме 13q14 [34]. Н.И. Нелин, В.П. Хомутов [35] показали, что выделяемый при апоптозе остеоцитов RANKL активирует остеокласты, являющиеся инициаторами резорбции костной ткани. По сведениям В.Б. Новакова и соавторов [36], важную роль в этиопатогенезе ОА играет процесс, вызванный дисбалансом молекулярной триады RANKL/RANK/OPG и приводящий к изменениям в субхондральной кости, а также к замедлению костеобразования.

Важную роль в процессе деградации субхондральной кости играют и *интерлейкины*.

*Семейство интерлейкинов-1* (IL-1) включает в себя 11 интерлейкинов [37]. Интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) синтезируется моноцитами, макрофагами, синовиоцитами путем экзоцитоза при воспалительных реакциях и тканевых повреждениях, находится преимущественно в межклеточном пространстве и действует локально. Являясь ведущим медиатором воспаления, он оказывает прорезорбтивное действие, увеличивает пул предшественников остеокластов, стимулирует дифференцировку клеток моноцитарно-макрофагальной линии. IL-1 $\beta$  индуцирует воспалительные реакции в суставном

хряще, субхондральной кости, синовиальной оболочке и других суставных тканях [38], в субхондральных костных клетках он способствует повышению экспрессии RANKL остеобластами и напрямую индуцирует преобразование предшественников остеокластов в многоядерные остеокласты [39].

*Интерлейкин-6* (IL-6) представляет собой полипотентный цитокин, активирующий иммунную систему и усиливающий воспалительный ответ. IL-6 синтезируется в тканях пораженного сустава Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, синовиальными фибробластами, остеобластами в ответ на действие IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . IL-6 считается одним из ключевых цитокинов, вызывающих изменения в субхондральной кости за счет стимуляции остеобластов [38].

*Интерлейкин-8* (IL-8) продуцируется моноцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками и действует как хемоаттрактант для нейтрофилов, базофилов; кроме того, он проявляет себя как мощный ангиогенный фактор. В обзоре S.N. Rajandran et al. [40] представлены данные о том, что уровни провоспалительных маркеров IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  ассоциируются с оценкой костных изменений при магнитно-резонансной томографии на начальных стадиях ГА.

*Хемокины* (chemokines, CC) – большое семейство структурно-гомологичных цитокинов, известных как хемотаксические цитокины. Это небольшие молекулы, которые стимулируют передвижение лейкоцитов и регулируют их миграцию из крови в ткани. Выделяют представителей подгруппы CC: моноцитарный хемотаксический протеин-1 (CCL2), воспалительный белок-1 $\alpha$  (CCL3), воспалительный белок-1 $\beta$  (CCL4); лиганд 5 хемокина (мотив C-C) (CCL5). Данные хемокины, участвуя в хемотаксисе нейтрофилов, активируются при ОА и оказывают плеiotропное действие на многие типы клеток, играющие роль в патогенезе ОА [31].

*CCL2, или моноцитарный хемотаксический протеин-1* (monocyte chemoattractant protein 1,

МСП-1), является в организме млекопитающих наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов, а также Т-клеток памяти и дендритных клеток, продуцируется при повреждении тканей или внедрении инфекции. Роль МСП-1 в патогенезе ОА остается достаточно спорной. Одни исследования свидетельствуют об отсутствии участия данного маркера в механизмах развития заболевания. F. Ni et al. сообщают о роли МСП-1 в патогенетических изменениях при ОА за счет его способности к превращению моноцитов в макрофаги, а затем и в остеокласты. Кроме того, авторы утверждают, что МСП-1 способствует продукции большого числа провоспалительных цитокинов. Таким образом, сывороточный уровень МСП-1 может служить потенциальным биомаркером для диагностики ОА [41].

**Трансформирующие факторы роста** являются членами семейства белков, участвующими в регуляции гомеостаза костной ткани. Изменение экспрессии генов ростовых факторов с продукцией соответствующих белков обнаружено на ранних стадиях ОА, что имеет большое значение для прогнозирования заболевания. В процессе развития ОА важная роль отводится *трансформирующему фактору роста  $\beta$*  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  – представитель семейства, в которое входит более 35 членов, присутствующих во всех многоклеточных организмах. В тканях млекопитающих идентифицированы три пептида: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3. Данные белки имеют высокую степень гомологии, но различаются по типу экспрессии. P.M. van der Kraan [42] показал, что TGF- $\beta$  участвует в

патогенетических изменениях, наблюдаемых в субхондральной кости при ОА. Отмечены также увеличение числа мРНК подтипов TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 3 в остеобластах субхондральной кости коленных суставов и наличие корреляции между общим уровнем TGF- $\beta$  и тяжестью ОА тазобедренного сустава.

Таким образом, представленные в литературных источниках данные о роли иммунных факторов воспаления в развитии патогенетических механизмов формирования первичного ОА имеют большую научно-исследовательскую ценность. Результаты исследований указывают на возможность дальнейшего применения изученных маркеров в диагностике ранних стадий заболевания.

Анализ научной литературы позволяет предположить, что процессы ремоделирования субхондральной кости играют ключевую роль в патогенезе дебюта ОА, основные метаболические аспекты которого могут быть объективизированы с помощью биохимических маркеров, определяемых в биологических жидкостях и тканях суставов. Наибольший интерес представляют ряд маркеров резорбции и формирования костной ткани, а также иммунные воспалительные факторы. Перспективным направлением исследований в данной области также видится определение диагностической и прогностической ценности представленных показателей, что в значительной степени может способствовать уточнению ранних патогенетических механизмов развития процессов воспалительной деструкции в субхондральной кости.

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

## Список литературы

1. Фазлова И.Х., Усанова А.А., Гуранова Н.Н., Радайкина О.Г., Косынкина Д.Д. Доступность высокотехнологичной медицинской помощи больным с декомпенсированными формами деформирующего остеоартроза крупных суставов нижних конечностей // Современ. проблемы науки и образования. 2020. № 2. Ст. № 108. DOI: [10.17513/spno.29614](https://doi.org/10.17513/spno.29614)
2. Иштуков Р.Р., Минасов Т.Б., Якупов Р.Р., Саубанов Р.А., Гинойн О.А., Гарипов И.И., Татлыбаева Н.З. Анализ ранних результатов оперативного лечения остеоартрита коленного сустава // Креатив. хирургия и онкология. 2018. Т. 8, № 4. С. 273–278. DOI: [10.24060/2076-3093-2018-8-4-273-278](https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-4-273-278)

3. Алексеева Л.И., Тельшиев К.А. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики // Соврем. ревматология. 2020. Т. 14, № 3. С. 140–145. DOI: [10.14412/1996-7012-2020-3-140-145](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-140-145)
4. Guilak F., Nims R.J., Dicks A., Wu C.-L., Meulenbelt I. Osteoarthritis as a Disease of the Cartilage Pericellular Matrix // Matrix Biol. 2018. № 71–72. P. 40–50. DOI: [10.1016/j.matbio.2018.05.008](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.008)
5. Hopkins T., Wright K.T., Kuiper N.J., Roberts S., Jermin P., Gallacher P., Kuiper J.H. An *in vitro* System to Study the Effect of Subchondral Bone Health on Articular Cartilage Repair in Humans // Cells. 2021. Vol. 10, № 8. Art. № 1903. DOI: [10.3390/cells10081903](https://doi.org/10.3390/cells10081903)
6. Radin E.L., Paul I.L., Tolkoff M.J. Subchondral Bone Changes in Patients with Early Degenerative Joint Disease // Arthritis Rheumatol. 1970. Vol. 13, № 4. P. 400–405. DOI: [10.1002/art.1780130406](https://doi.org/10.1002/art.1780130406)
7. Messner K., Fahlgren A., Ross I., Andersson B. Simultaneous Changes in Bone Mineral Density and Articular Cartilage in a Rabbit Meniscectomy Model of Knee Osteoarthritis // Osteoarthr. Cartil. 2000. Vol. 8, № 3. P. 197–206. DOI: [10.1053/joca.1999.0290](https://doi.org/10.1053/joca.1999.0290)
8. Luyten F.P., Bierma-Zeinstra S., Dell'Accio F., Kraus V.B., Nakata K., Sekiya I., Arden N.K., Lohmander L.S. Toward Classification Criteria for Early Osteoarthritis of the Knee // Semin. Arthritis Rheum. 2018. Vol. 47, № 4. P. 457–463. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2017.08.006](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.006)
9. Donell S. Subchondral Bone Remodelling in Osteoarthritis // EFORT Open Rev. 2019. Vol. 4, № 6. P. 221–229. DOI: [10.1302/2058-5241.4.180102](https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180102)
10. Zhu X., Chan Y.T., Yung P.S.H., Tuan R.S., Jiang Y. Subchondral Bone Remodeling: A Therapeutic Target for Osteoarthritis // Front. Cell Dev. Biol. 2021. № 8. Art. № 607764. DOI: [10.3389/fcell.2020.607764](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.607764)
11. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе // Тихоокеан. мед. журн. 2017. № 1. С. 36–41.
12. Gögebakan B., Izmirli M., Okuyan H.M., Ataç L. Biomarkers for Early Diagnosis of Osteoarthritis // Osteoarthritis. SM Group, 2016.
13. Карякина Е.В., Гладкова Е.В., Пучиньян Д.М. Значение факторов воспаления в ремоделировании суставного хряща и субхондральной кости в начальной стадии первичного остеоартроза // Цитокины и воспаление. 2018. Т. 17, № 1-4. С. 43–48.
14. Цвингер С.М. Субклинический атеросклероз у больных первичным остеоартрозом: закономерности развития и критерии прогнозирования: дис. ... д-ра мед. наук. Чита, 2021. 214 с.
15. Kalaitzoglou E., Griffin T.M., Humphrey M.B. Innate Immune Responses and Osteoarthritis // Curr. Rheumatol. Rep. 2017. Vol. 19, № 8. Art. № 45. DOI: [10.1007/s11926-017-0672-6](https://doi.org/10.1007/s11926-017-0672-6)
16. Nagy E.E., Nagy-Finna C., Popoviciu H., Kovács B. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update // Clin. Interv. Aging. 2020. Vol. 15. P. 501–518. DOI: [10.2147/CIA.S242288](https://doi.org/10.2147/CIA.S242288)
17. Ansari M.Y., Ahmad N., Haqqi T.M. Oxidative Stress and Inflammation in Osteoarthritis Pathogenesis: Role of Polyphenols // Biomed. Pharmacother. 2020. Vol. 129. Art. № 110452. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110452](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452)
18. Chow Y.Y., Chin K.-Y. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis // Mediators Inflamm. 2020. Vol. 2020. Art. № 8293921. DOI: [10.1155/2020/8293921](https://doi.org/10.1155/2020/8293921)
19. Nguyen V.N., Huynh Q.T., Dang T.L., Nguyen V.T., Le H., Nguyen N.C. The Relationship Between Some Serum and Synovial Fluid Cytokines and Pain Level at the Early Stage of Knee Osteoarthritis // Nat. Volatiles Essent. Oils. 2021. Vol. 8, № 4. P. 11121–11134.
20. Zhu J., Ruan G., Cen H., Meng T., Zheng S., Wang Y., Li B., Zhu Z., Han W., Winzenberg T., Wluka A.E., Cicuttini F., Wang B., Ding C. Association of Serum Levels of Inflammatory Markers and Adipokines with Joint Symptoms and Structures in Participants with Knee Osteoarthritis // Rheumatology (Oxford). 2022. Vol. 61, № 3. P. 1044–1052. DOI: [10.1093/rheumatology/keab479](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab479)
21. Гладкова Е.В. Особенности иммунных механизмов регуляции ремоделирования хрящевой и костной тканей при ранних и поздних проявлениях первичного и посттравматического остеоартроза // Рос. иммунол. журн. 2019. Т. 13(22), № 2. С. 748–750.
22. Hu N., Zhang J., Wang J., Wang P., Wang J., Qiang Y., Li Z., Wu T., Wang X., Wang Y., Li J., Liu X., Zhang J., Feng X., Ju B., Hao Z., Pu D., Lu X., Wang Q., He L. Biomarkers of Joint Metabolism and Bone Mineral Density Are Associated with Early Knee Osteoarthritis in Premenopausal Females // Clin. Rheumatol. 2022. Vol. 41, № 3. P. 819–829. DOI: [10.1007/s10067-021-05885-3](https://doi.org/10.1007/s10067-021-05885-3)

23. Клементьева В.И., Чернышева Т.В., Корочина К.В., Корочина И.Э. Лабораторно-инструментальное исследование коленных суставов пациентов с гонартрозом ранних стадий: поиск взаимосвязей // Мед. акад. журн. 2020. Т. 20, № 3. С. 99–106. DOI: [10.17816/MAJ43455](https://doi.org/10.17816/MAJ43455)
24. Singh S., Kumar D., Raja R. Role of Urinary CTX I in Early Diagnosis of Osteoarthritis // MOJ Orthop. Rheumatol. 2015. Vol. 3, № 1. P. 229–232. DOI: [10.15406/mojor.2015.03.00077](https://doi.org/10.15406/mojor.2015.03.00077)
25. Ren G., Krawetz R.J. Biochemical Markers for the Early Identification of Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis // Mol. Diagn. 2018. Vol. 22, № 6. P. 671–682. DOI: [10.1007/s40291-018-0362-8](https://doi.org/10.1007/s40291-018-0362-8)
26. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия): в 2 т. Т. II / под ред. акад. РАН и РАМН С.П. Миронова. М.: Известия, 2010. 600 с.
27. Eldin A.B., Mohamed E.S., EL Zahraa Hassan F. The Role of Sclerostin in Knee Osteoarthritis and Its Relation to Disease Progression // Egypt. J. Intern. Med. 2019. № 31. P. 958–964. DOI: [10.4103/ejim.ejim\\_108\\_19](https://doi.org/10.4103/ejim.ejim_108_19)
28. Vasiadiadis E.S., Evangelopoulos D.-S., Kaspiris A., Benetos I.S., Vlachos C., Pneumatics S.G. The Role of Sclerostin in Bone Diseases // J. Clin. Med. 2022. Vol. 11, № 3. Art. № 806. DOI: [10.3390/jcm11030806](https://doi.org/10.3390/jcm11030806)
29. Min S., Shi T., Han X., Chen D., Xu Z., Shi D., Teng H., Jiang Q. Serum Levels of Leptin, Osteopontin, and Sclerostin in Patients with and Without Knee Osteoarthritis // Clin. Rheumatol. 2021. Vol. 40, № 1. P. 287–294. DOI: [10.1007/s10067-020-05150-z](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05150-z)
30. Munjal A., Bapat S., Hubbard D., Hunter M., Kolhe R., Fulzele S. Advances in Molecular Biomarker for Early Diagnosis of Osteoarthritis // Biomol. Concepts. 2019. Vol. 10, № 1. P. 111–119. DOI: [10.1515/bmc-2019-0014](https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0014)
31. Molnar V., Matisić V., Kodvanj I., Bjelica R., Jelec Ž., Hudetz D., Rod E., Čukelj F., Vrdoljak T., Vidović D., Starešinić M., Sabalić S., Dobričić B., Petrović T., Antičević D., Borić I., Košir R., Zmrzljak U.P., Primorac D. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22, № 17. Art. № 9208. DOI: [10.3390/ijms22179208](https://doi.org/10.3390/ijms22179208)
32. Белова С.В., Гладкова Е.В., Зубавленко Р.А., Ромакина Н.А., Ульянов В.Ю. Локальные изменения соединительной ткани и системные проявления первичного остеоартроза у лиц с высоким потенциальным риском его развития // Профилактикт. и клин. медицина. 2019. № 2(71). С. 68–73.
33. Min S., Wang C., Lu W., Xu Z., Shi D., Chen D., Teng H., Jiang Q. Serum Levels of the Bone Turnover Markers Dickkopf-1, Osteoprotegerin, and TNF- $\alpha$  in Knee Osteoarthritis Patients // Clin. Rheumatol. 2017. Vol. 36, № 10. P. 2351–2358. DOI: [10.1007/s10067-017-3690-x](https://doi.org/10.1007/s10067-017-3690-x)
34. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8, № 2. С. 116–124.
35. Нелин Н.И., Хомутов В.П. Роль субхондральной кости при остеоартрозе и возможность оптимизации репарации остеохондрогенных структур электрическим полем электрета // Современ. медицина. 2021. № 2(21). С. 10–14.
36. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 1. С. 112–120. DOI: [10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120)
37. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2007. Т. 86, № 3. С. 124–128.
38. Раймуев К.В., Иценко А.М., Мальшев М.Е. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. 2018. Т. 10, № 3. С. 19–27. DOI: [10.17816/mechnikov201810319-27](https://doi.org/10.17816/mechnikov201810319-27)
39. Hu W., Chen Y., Dou C., Dong S. Microenvironment in Subchondral Bone: Predominant Regulator for the Treatment of Osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 80, № 4. P. 413–422. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-218089](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218089)
40. Rajandran S.N., Ma C.A., Tan J.R., Liu J., Wong S.B.S., Leung Y.-Y. Exploring the Association of Innate Immunity Biomarkers with MRI Features in Both Early and Late Stages Osteoarthritis // Front. Med. (Lausanne). 2020. Vol. 7. Art. № 554669. DOI: [10.3389/fmed.2020.554669](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.554669)
41. Ni F., Zhang Y., Peng X., Li J. Correlation Between Osteoarthritis and Monocyte Chemotactic Protein-1 Expression: A Meta-Analysis // J. Orthop. Surg. Res. 2020. Vol. 15. Art. № 516. DOI: [10.1186/s13018-020-02045-2](https://doi.org/10.1186/s13018-020-02045-2)
42. van der Kraan P.M. Differential Role of Transforming Growth Factor-Beta in an Osteoarthritic or a Healthy Joint // J. Bone Metab. 2018. Vol. 25, № 2. P. 65–72. DOI: [10.11005/jbm.2018.25.2.65](https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.2.65)



## References

1. Fazlova I.Kh., Usanova A.A., Guranova N.N., Radaykina O.G., Kosynkina D.D. Dostupnost' vysokotekhnologichnoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym s dekompensirovannymi formami deformiruyushchego osteoartroza krupnykh sustavov nizhnikh konechnostey [Availability of High-Tech Medical Care for Patients with Decompensated Forms of Osteoarthritis Deformans of Major Joints of Lower Limbs]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2020, no. 2. Art. no. 108. DOI: [10.17513/spno.29614](https://doi.org/10.17513/spno.29614)
2. Ishtukov R.R., Minasov T.B., Yakupov R.R., Saubanov R.A., Ginoyan A.O., Garipov I.I., Tatlybaeva N.Z. An Analysis of Early Outcomes of Knee Osteoarthritis Surgical Treatment. *Creative Surg. Oncol.*, 2018, vol. 8, no. 4, pp. 273–278 (in Russ.). DOI: [10.24060/2076-3093-2018-8-4-273-278](https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-4-273-278)
3. Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Early Osteoarthritis: Development of Diagnostic Criteria. *Sovremennaya revmatologiya*, 2020, vol. 14, no. 3, pp. 140–145 (in Russ.). DOI: [10.14412/1996-7012-2020-3-140-145](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-140-145)
4. Guilak F., Nims R.J., Dicks A., Wu C.-L., Meulenbelt I. Osteoarthritis as a Disease of the Cartilage Pericellular Matrix. *Matrix Biol.*, 2018, no. 71–72, pp. 40–50. DOI: [10.1016/j.matbio.2018.05.008](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.008)
5. Hopkins T., Wright K.T., Kuiper N.J., Roberts S., Jermin P., Gallacher P., Kuiper J.H. An *in vitro* System to Study the Effect of Subchondral Bone Health on Articular Cartilage Repair in Humans. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 8. Art. no. 1903. DOI: [10.3390/cells10081903](https://doi.org/10.3390/cells10081903)
6. Radin E.L., Paul I.L., Tolkoff M.J. Subchondral Bone Changes in Patients with Early Degenerative Joint Disease. *Arthritis Rheumatol.*, 1970, vol. 13, no. 4, pp. 400–405. DOI: [10.1002/art.1780130406](https://doi.org/10.1002/art.1780130406)
7. Messner K., Fahlgren A., Ross I., Andersson B. Simultaneous Changes in Bone Mineral Density and Articular Cartilage in a Rabbit Meniscectomy Model of Knee Osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.*, 2000, vol. 8, no. 3, pp. 197–206. DOI: [10.1053/joca.1999.0290](https://doi.org/10.1053/joca.1999.0290)
8. Luyten F.P., Bierma-Zeinstra S., Dell'Accio F., Kraus V.B., Nakata K., Sekiya I., Arden N.K., Lohmander L.S. Toward Classification Criteria for Early Osteoarthritis of the Knee. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2018, vol. 47, no. 4, pp. 457–463. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2017.08.006](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.006)
9. Donell S. Subchondral Bone Remodelling in Osteoarthritis. *EFORT Open Rev.*, 2019, vol. 4, no. 6, pp. 221–229. DOI: [10.1302/2058-5241.4.180102](https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180102)
10. Zhu X., Chan Y.T., Yung P.S.H., Tuan R.S., Jiang Y. Subchondral Bone Remodeling: A Therapeutic Target for Osteoarthritis. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, no. 8, Art. no. 607764. DOI: [10.3389/fcell.2020.607764](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.607764)
11. Kabalyk M.A. Biomarkery i uchastniki remodelirovaniya subkhondral'noy kosti pri osteoartroze [Biomarkers of Subchondral Bone Remodeling in Osteoarthritis]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2017, no. 1, pp. 36–41.
12. Gögebakan B., Izmirli M., Okuyan H.M., Ataç L. Biomarkers for Early Diagnosis of Osteoarthritis. *Osteoarthritis*. SM Group, 2016.
13. Karyakina E.V., Gladkova E.V., Puchin'yan D.M. Znachenie faktorov vospaleniya v remodelirovaniy sustavnogo khryashcha i subkhondral'noy kosti v nachal'noy stadii pervichnogo osteoartroza [The Role of Inflammatory Factors in Remodeling of Articular Cartilage and Subchondral Bone in the Initial Stage of Primary Osteoarthritis]. *Tsitokiny i vospalenie*, 2018, vol. 17, no. 1-4, pp. 43–48.
14. Tsvinger S.M. *Subklinicheskiy ateroskleroz u bol'nykh pervichnym osteoartrozom: zakonomernosti razvitiya i kriterii prognozirovaniya* [Subclinical Atherosclerosis in Patients with Primary Osteoarthritis: Patterns of Development and Prognostic Criteria: Diss.]. Chita, 2021. 214 p.
15. Kalaitzoglou E., Griffin T.M., Humphrey M.B. Innate Immune Responses and Osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2017, vol. 19, no. 8. Art. no. 45. DOI: [10.1007/s11926-017-0672-6](https://doi.org/10.1007/s11926-017-0672-6)
16. Nagy E.E., Nagy-Finna C., Popoviciu H., Kovács B. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update. *Clin. Interv. Aging*, 2020, vol. 15, pp. 501–518. DOI: [10.2147/CIA.S242288](https://doi.org/10.2147/CIA.S242288)
17. Ansari M.Y., Ahmad N., Haqqi T.M. Oxidative Stress and Inflammation in Osteoarthritis Pathogenesis: Role of Polyphenols. *Biomed. Pharmacother.*, 2020, vol. 129. Art. no. 110452. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110452](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452)
18. Chow Y.Y., Chin K.-Y. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm.*, 2020, vol. 2020. Art. no. 8293921. DOI: [10.1155/2020/8293921](https://doi.org/10.1155/2020/8293921)

19. Nguyen V.N., Huynh Q.T., Dang T.L., Nguyen V.T., Le H., Nguyen N.C. The Relationship Between Some Serum and Synovial Fluid Cytokines and Pain Level at the Early Stage of Knee Osteoarthritis. *Nat. Volatiles Essent. Oils.*, 2021, vol. 8, no. 4, pp. 11121–11134.

20. Zhu J., Ruan G., Cen H., Meng T., Zheng S., Wang Y., Li B., Zhu Z., Han W., Winzenberg T., Wluka A.E., Cicuttini F., Wang B., Ding C. Association of Serum Levels of Inflammatory Markers and Adipokines with Joint Symptoms and Structures in Participants with Knee Osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, vol. 61, no. 3, pp. 1044–1052. DOI: [10.1093/rheumatology/keab479](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab479)

21. Gladkova E.V. Osobennosti immunnykh mekhanizmov regulyatsii remodelirovaniya khryashchevoy i kostnoy tkaney pri rannikh i pozdnykh proyavleniyakh pervichnogo i posttravmaticheskogo osteoartroza [Characteristics of Remodelling Regulatory Immune Mechanisms in Cartilage and Bone Tissues at Incipient and Late Presentations of Primary and Post-Traumatic Osteoarthrosis]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*, 2019, vol. 13, no. 2, pp. 748–750.

22. Hu N., Zhang J., Wang J., Wang P., Wang J., Qiang Y., Li Z., Wu T., Wang X., Wang Y., Li J., Liu X., Zhang J., Feng X., Ju B., Hao Z., Pu D., Lu X., Wang Q., He L. Biomarkers of Joint Metabolism and Bone Mineral Density Are Associated with Early Knee Osteoarthritis in Premenopausal Females. *Clin. Rheumatol.*, 2022, vol. 41, no. 3, pp. 819–829. DOI: [10.1007/s10067-021-05885-3](https://doi.org/10.1007/s10067-021-05885-3)

23. Klementeva V.I., Chernisheva T.V., Korochina K.V., Korochina I.E. Laboratory and Instrumental Study of Knee Joints in Patients with Early Gonarthrosis: Search for Relationship. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal*, 2020, vol. 20, no. 3, pp. 99–106 (in Russ.). DOI: [10.17816/MAJ43455](https://doi.org/10.17816/MAJ43455)

24. Singh S., Kumar D., Raja R. Role of Urinary CTX I in Early Diagnosis of Osteoarthritis. *MOJ Orthop. Rheumatol.*, 2015, vol. 3, no. 1, pp. 229–232. DOI: [10.15406/ajor.2015.03.00077](https://doi.org/10.15406/ajor.2015.03.00077)

25. Ren G., Krawetz R.J. Biochemical Markers for the Early Identification of Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol. Diagn. Ther.*, 2018, vol. 22, no. 6, pp. 671–682. DOI: [10.1007/s40291-018-0362-8](https://doi.org/10.1007/s40291-018-0362-8)

26. Omel'yanenko N.P., Slutskiy L.I. *Soedinitel'naya tkan' (gistofiziologiya i biokhimiya)* [Connective Tissue (Histophysiology and Biochemistry)]. Vol. 2. Moscow, 2010. 600 p.

27. Eldin A.B., Mohamed E.S., EL Zahraa Hassan F. The Role of Sclerostin in Knee Osteoarthritis and Its Relation to Disease Progression. *Egypt. J. Intern. Med.*, 2019, vol. 31, pp. 958–964. DOI: [10.4103/ejim.ejim\\_108\\_19](https://doi.org/10.4103/ejim.ejim_108_19)

28. Vasiliadis E.S., Evangelopoulos D.-S., Kaspiris A., Benetos I.S., Vlachos C., Pneumatikos S.G. The Role of Sclerostin in Bone Diseases. *J. Clin. Med.*, 2022, vol. 11, no. 3. Art. no. 806. DOI: [10.3390/jcm11030806](https://doi.org/10.3390/jcm11030806)

29. Min S., Shi T., Han X., Chen D., Xu Z., Shi D., Teng H., Jiang Q. Serum Levels of Leptin, Osteopontin, and Sclerostin in Patients with and Without Knee Osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2021, vol. 40, no. 1, pp. 287–294. DOI: [10.1007/s10067-020-05150-z](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05150-z)

30. Munjal A., Bapat S., Hubbard D., Hunter M., Kolhe R., Fulzele S. Advances in Molecular Biomarker for Early Diagnosis of Osteoarthritis. *Biomol. Concepts*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 111–119. DOI: [10.1515/bmc-2019-0014](https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0014)

31. Molnar V., Matišić V., Kodvanj I., Bjelica R., Jeleč Ž., Hudetz D., Rod E., Čukelj F., Vrdoljak T., Vidović D., Starešinić M., Sabalić S., Dobričić B., Petrović T., Antičević D., Borić I., Košir R., Zmrzljak U.P., Primorac D. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 17. Art. no. 9208. DOI: [10.3390/ijms22179208](https://doi.org/10.3390/ijms22179208)

32. Belova S.V., Gladkova E.V., Zubavlenko R.A., Romakina N.A., Ulyanov V.Yu. Local Changes in Connective Tissue and Systemic Evidences of Primary Osteoarthritis in Patients with Increased Risk of This Disease Development. *Prev. Clin. Med.*, 2019, no. 2, pp. 68–73 (in Russ.).

33. Min S., Wang C., Lu W., Xu Z., Shi D., Chen D., Teng H., Jiang Q. Serum Levels of the Bone Turnover Markers Dickkopf-1, Osteoprotegerin, and TNF- $\alpha$  in Knee Osteoarthritis Patients. *Clin. Rheumatol.*, 2017, vol. 36, no. 10, pp. 2351–2358. DOI: [10.1007/s10067-017-3690-x](https://doi.org/10.1007/s10067-017-3690-x)

34. Mazurov V.I., Trofimova A.S., Trofimov E.A. Risk Factors and Some Aspects of the Osteoarthritis Pathogenesis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*, 2016, vol. 8, no. 2, pp. 116–124 (in Russ.).

35. Nelin N.I., Khomutov V.P. Rol' subkhondral'noy kosti pri osteoartroze i vozmozhnost' optimizatsii reparatsii osteokhondrogennykh struktur elektricheskim polem elektreta [The Role of the Subchondral Bone in Osteoarthritis and the Possibility of Optimizing the Repair of Osteochondrogenic Structures by the Electric Field of the Electret]. *Sovremennaya meditsina*, 2021, no. 2, pp. 10–14.

36. Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. Faktory riska i molekulyarnye osnovy etiopatogeneza osteoartroza kolennogo sustava (obzor literatury) [Risk Factors and Molecular Entities of the Etiopathogenesis of the Knee Osteoarthritis (Literature Review)]. *Geniy ortopedii*, 2021, vol. 27, no. 1, pp. 112–120. DOI: [10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120](https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120)

37. Aleksandrova Yu.N. O sisteme tsitokinov [On the Cytokines System]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2007, vol. 86, no. 3, pp. 124–128.

38. Raymuev K.V., Ishchenko A.M., Malyshev M.E. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 19–27. DOI: [10.17816/mechnikov201810319-27](https://doi.org/10.17816/mechnikov201810319-27)

39. Hu W., Chen Y., Dou C., Dong S. Microenvironment in Subchondral Bone: Predominant Regulator for the Treatment of Osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 80, no. 4, pp. 413–422. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-218089](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218089)

40. Rajandran S.N., Ma C.A., Tan J.R., Liu J., Wong S.B.S., Leung Y.-Y. Exploring the Association of Innate Immunity Biomarkers with MRI Features in Both Early and Late Stages Osteoarthritis. *Front. Med. (Lausanne)*, 2020, vol. 7. Art. no. 554669. DOI: [10.3389/fmed.2020.554669](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.554669)

41. Ni F., Zhang Y., Peng X., Li J. Correlation Between Osteoarthritis and Monocyte Chemotactic Protein-1 Expression: A Meta-Analysis. *J. Orthop. Surg. Res.*, 2020, vol. 15. Art. no. 516. DOI: [10.1186/s13018-020-02045-2](https://doi.org/10.1186/s13018-020-02045-2)

42. van der Kraan P.M. Differential Role of Transforming Growth Factor-Beta in an Osteoarthritic or a Healthy Joint. *J. Bone Metab.*, 2018, vol. 25, no. 2, pp. 65–72. DOI: [10.11005/jbm.2018.25.2.65](https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.2.65)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z106

*Elena A. Galashina*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-9120>  
*Ekaterina V. Gladkova*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-2275>  
*Vladimir Yu. Ul'yanov*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>

\*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University  
(Saratov, Russian Federation)

## BIOLOGICAL MARKERS OF SUBCHONDRAL BONE METABOLISM AND IMMUNE INFLAMMATORY FACTORS IN EARLY STAGES OF PRIMARY OSTEOARTHRITIS (Review)

The heterogeneity of osteoarthritis pathogenesis is determined by combinations of various parameters indicating the degree of joint degradation at the early stages of the disease. Subchondral bone metabolism markers in body fluids can indicate pathological degenerative processes in the articular tissue. The role of inflammatory factors in the development of articular damage in osteoarthritis is widely discussed in modern literature. In this regard, the purpose of the review was to analyse the data of Russian and foreign scientific literature on the pathogenetic role of subchondral remodelling and immune inflammation factors in early manifestations of primary osteoarthritis in larger joints. The scientific studies of 2015–2022 were retrieved from Medline,

PubMed, Free Medical Journals, eLIBRARY, PubMed Central archives, as well as using Google and SpringerLink platforms, and Elsevier. The following keywords were searched for both in Russian and in English: *primary osteoarthritis, early stages, subchondral remodelling, bone resorption markers, bone tissue formation markers, cytokines, interleukins, chemokines, anabolic growth factors, RANKL*. The analysis revealed that bone resorption and formation markers, representing the tumour necrosis factor superfamily, a number of interleukins, chemokines, and anabolic growth factors can be involved in the pathogenesis of early manifestations of primary osteoarthritis in larger joints. The literature review suggests that subchondral bone remodelling is important in the pathogenesis of incipient osteoarthritis, whose main metabolic aspects can be objectified through biochemical markers identified in body fluids and joint tissues.

**Keywords:** *primary osteoarthritis pathogenesis, early stages of primary osteoarthritis, subchondral remodelling, bone metabolism markers, cytokines, interleukins, chemokines, anabolic growth factors.*

Received 14 April 2022

Accepted 16 August 2022

Published 27 September 2022

Поступила 14.04.2022

Принята 16.08.2022

Опубликована 27.09.2022

---

**Corresponding author:** Elena Galashina, address: ul. Chernyshevskogo 148, Saratov, 410002, Russian Federation;  
e-mail: koniuchienko1983@mail.ru

**For citation:** Galashina E.A., Gladkova E.V., Ul'yanov V.Yu. Biological Markers of Subchondral Bone Metabolism and Immune Inflammatory Factors in Early Stages of Primary Osteoarthritis (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 3, pp. 275–286. DOI: 10.37482/2687-1491-Z106