

Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. Аналитический обзор

М.В. Стогов, Е.Н. Овчинников

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган

Laboratory tests in preclinical diagnosis of osteoarthritis. An analytical review

M.V. Stogov, E.N. Ovchinnikov

FSBI RISC "RTO" of the RF Ministry of Health, Kurgan

В представленном обзоре проведена оценка современных лабораторных тестов, отражающих ранние (доклинические) количественные и динамические патохимические проявления остеоартроза (ОА). Литературный анализ позволил обнаружить, что наиболее информативными тестами для ранней диагностики и оценки прогрессирования ОА являлись рост концентрации С-концевого телопептида коллагена II типа в моче (uCTX-II), рост сывороточного уровня олигомерного матричного белка хряща (sCOMP), а также увеличение в крови трех провоспалительных маркеров: IL-6, IL-1, TNF- α . Представлены перспективные текущие разработки новых тестов диагностики, проводимые в области протеомики, геномики и метаболомики. Отмечено, что, несмотря на успехи в поиске лабораторных критериев для ранней диагностики ОА, очевидно, что для широкого внедрения новых лабораторных тестов в клиническую практику необходимо решить две задачи: 1) идентификация генов, белков и метаболитов, с высокой степенью ассоциирования с ОА; 2) разработка алгоритмов клинического применения и стандартизация методик уже доказанных тестов.

Ключевые слова: остеоартроз, лабораторная диагностика.

The authors of this review evaluated the current laboratory tests reflecting early (preclinical) quantitative and dynamical pathochemical manifestations of osteoarthritis (OA). The literature analysis allowed to reveal the fact that the increase in urine concentration of Type II collagen C-terminal telopeptide (uCTX-II), the increase in serum level of cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP), as well as the increase in three IL-6, IL-1, TNF- α blood proinflammatory markers were the most informative tests for early diagnosis and evaluation of OA progressing. The authors presented the promising current developments of new diagnostic tests carrying out in the field of proteomics, genomics and metabolomics. As they noted, despite the success in search of laboratory criteria for early OA diagnosis it was evident the need to solve the following two problems for wide introducing the new laboratory tests in clinical practice: 1) identification of the genes, proteins and metabolites of high-degree association with OA; 2) development of the algorithms of clinical use and standardization of the tests already proved.

Keywords: osteoarthritis, laboratory diagnosis.

Остеоартроз (ОА) – заболевание гетерогенной природы, при котором в патологический процесс вовлекается суставная хрящ, субхондральная кость, связки, капсула, синовиальная оболочка и периартикулярные мышцы. Такие терминологические определения как «остеоартроз», «артроз», «остеоартрит», «деформирующий артроз» в X Международной классификации болезней представлены как синонимы (Артрозы: M15-M19).

В настоящее время работы, посвященные исследованию патофизиологии данного заболевания, обнаруживают достаточно много новых этиопатогенетических факторов, способствующих развитию остеоартроза [1-4]. Отмечается также, что клинические и рентгенологические данные, которые составляют основу диагноза остеоартроза, имеют низкую чувствительность для диагностики ранних стадий остеоартроза и мониторинга прогрессирования и лечения заболевания [5, 6]. В этом плане разработка и внедрение в клиническую практику биологических маркеров, отражающих ранние (доклинические) количественные и динамические патохимические проявления остеоартроза, является актуальной проблемой.

Так, к середине 90-х годов прошлого века для целей мониторинга патологического процесса и прогноза

развития остеоартроза был предложен целый перечень лабораторных тестов: продукты обмена протеогликанов и коллагенов, гиалуроновая кислота, цитокины, специфические белки и ферменты хрящевого матрикса и др. [7]. Однако к этому же времени было сформировано важное положение, определившее дальнейшие исследования в данной области: существование одного лабораторного маркера для ранней диагностики и мониторинга развития остеоартроза невозможно [8]. Это связано с гетерогенностью патогенеза ОА, поэтому поиск лабораторных тестов для диагностических и прогностических целей должен фокусироваться на комбинации нескольких маркеров, способных предоставлять информацию о степени дегградации хряща, субхондральной кости и других органов, вовлеченных в патогенез остеоартроза.

На основе этого положения разработка лабораторных тестов для ранней диагностики остеоартроза в последующее время происходила в двух направлениях [9]: 1) разработка тестов, позволяющих оценивать степень дегградации хряща и субхондральной кости; 2) оценка информативности маркеров про- и противовоспалительной реакции. Развитие второго положения базировалось на представлениях, что воспаление является важной частью патофизиологии ОА [10, 11].

Маркеры деградации и синтеза внеклеточного матрикса хряща и субхондральной кости. В первой половине 2000-х годов наиболее значительное число исследований было проведено в целях определения клинической ценности тестов первой группы – маркеры деградации и синтеза внеклеточного матрикса хряща и субхондральной кости [12-15]. Огромная ценность этих исследований состояла в том, что определение информативных характеристик (чувствительность, специфичность) тестов было выполнено в рамках многоцентровых исследований на больших объемах выборочных данных (более 1000 наблюдений).

Эти исследования позволили сформировать т.н. VIPED-классификацию маркеров обмена кости, хряща и синовия для диагностики и мониторинга развития остеоартроза [16]. По классификации VIPED все биохимические маркеры были разбиты на группы в зависимости от потенциального использования каждого маркера в клинической практике для: В (burden of disease) – оценки заболеваемости; I (investigative) – исследовательских целей; P (prognostic) – прогноза; E (efficacy of intervention) – оценки эффективности лечения; D (diagnostic) – диагностики ОА (табл. 1, по [17]).

Дальнейшие исследования были направлены на количественную оценку чувствительности этих тестов для задач ранней диагностики ОА, а также для прогноза и мониторинга лечения данного заболевания. Литературный анализ позволил нам обнаружить, что наиболее информативными тестами для обозначенных выше задач диагностики имели два признака: рост концентрации **С-концевого телопептида коллагена II типа в моче** (uCTX-II) и рост сывороточного уровня **олигомерного матриксного белка хряща** (sCOMP) [18-24].

Количественные характеристики этих тестов для диагностики ОА составили для uCTX-II: отношение шансов (ОШ) = 3,12, 95 % доверительный интервал [95 % ДИ] 1,35÷7,21 [25]; для sCOMP (ОШ) = 3,26 (95 % ДИ 1,63÷10,1) [26].

Для диагностики ОА были также предложены алгоритмы применения ряда показателей: антитела к коллагену (Патент РФ № 2220417, № 2233450); оксипролин (Патент РФ № 2463000); хрящевой гликопротеин (Патент РФ № 2530631); остеотропный гормон (Патент РФ № 2249209).

Маркеры про- и противовоспалительной реакции. Если разработка и оценка клинической ценности маркеров деградации и синтеза межклеточного матрикса кости и хряща разрабатывалась достаточно давно, то поиск тестов про- и противовоспалительной реакции, специфичных и чувствительных для ОА, получил широкую разработку во второй половине 2000-х годов. К настоящему времени, по аналогии с маркерами деградации и синтеза внеклеточного матрикса хряща и субхондральной кости, также сформирована VIPED-классификация (см. выше) клинической ценности цитокинов, хемокинов и факторов роста для диагностики и прогноза течения ОА (табл. 2 по [27]).

Таблица 1

Классификация маркеров деградации и синтеза внеклеточного матрикса хряща и кости, используемых в диагностике ОА в зависимости от потенциального их использования

Маркер	Объект	Признак	Классификация VIPED
Маркеры деградации межклеточного матрикса кости:			
Пиридинолин (PYR, pyridinoline)	М	Рост	В
N-концевой телопептид коллагена I типа (NTX-I)	М, К	Рост	D
С-концевой телопептид коллагена I типа (CTX-I)	М, К	Рост	Р
Маркеры синтеза межклеточного матрикса кости:			
Остеокальцин (N-MID)	К	?	Р
Маркеры деградации межклеточного матрикса хряща:			
С-концевой телопептид коллагена II типа (CTX-II)	М, С	Рост	В, Р, Е, D
α1-цепь коллагена II типа (HELIX-II)	М	Рост	Р
Нонапептид коллагена II типа (Coll 2-1)	М, К	Рост	Р
NO ₂ -форма наонапептида коллагена II типа (Coll 2-1 NO ₂)	М, К	Рост	Р
C2C, COL2- ³ /4C (длинный) эпитоп	М, К	Рост	Р, Е
C1,2C, анализ, который обнаруживает COL2- ³ /4C (короткий) эпитоп	М, К	Рост	Р, Е
Олигомерный матриксный белок хряща (COMP)	К, С	Рост	В, Р, D
Пентозидин (маркер гликозилирования) (Pentosidine)	М, К	Рост	Р
Матриксные металлопротеазы (MMPs)	К	?	В, Р, Е
Тканевой ингибитор MMPs (TIMPs)	К	?	В, Р
Маркеры синтеза межклеточного матрикса хряща:			
N-пропептид IIA коллагена типа II (PIIANP)	К	Снижение	Р
Общий PIIANP (Total PIIANP)	К	Снижение	D
С-пропептид коллагена типа II (PIICP)	К, С	?	Р, D
Агрекан, эпитоп 849 (Aggrecan Epitope 846, cartilage content)	С	Рост	Е
Маркеры распада биополимеров синовия:			
Glc-Gal-пиридинолин (Glc-Gal-PYD)	М	Рост	Е
Биополимеры синовия:			
Хрящевой гликопротеин-39 (YKL-40)	К, С	Рост	В, Е
Гиалуроновая кислота	К	Рост	В, Р

Примечание. Объект анализа: М – моча; К – сыворотки крови; С – синовиальная жидкость. ? – признак «может как расти, так и снижаться». Применение теста: В – для оценки заболеваемости; Р – прогноз; Е – эффективность лечения; D – диагностика.

Классификация цитокинов, хемокинов и факторов роста, используемых в диагностике ОА, в зависимости от потенциального их использования

Маркер	Объект	Признак	Классификация VIPED
Провоспалительные цитокины:			
IL-6	К	Рост	D, P
IL-1	К, С	Рост	B, E
TNF- α	К	Рост	B, E
IL-15	К	Рост	B, D
IL-18	К, С	Рост	D
Антивоспалительные цитокины:			
IL-10	К	Снижение	P
IL-2	К	Рост	D
Хемокины и ангиогенные факторы роста:			
VEGF	К, С	Рост	B
IL-7	С	?	D

Примечание. Объект анализа: К – сыворотки крови; С – синовиальная жидкость. ? – признак «может как расти, так и снижаться». Применение теста: В – для оценки заболеваемости; P – прогноз; E – эффективность лечения; D – диагностика.

Проведенная нами оценка литературных данных показала, что для диагностики и оценки прогрессирования ОА разными группами исследователей наиболее часто обнаруживалась взаимосвязь с ОА трех провоспалительных маркеров: **IL-6** (4 работы), **IL-1** (3 работы), **TNF- α** (3 работы) [28-32]. При этом данные цитокины рекомендуют использовать в комплексе с оценкой уровня С-реактивного белка, металлопротеаз (MMP-1, 3) [33], простагландина E2 (PGE2) [34]. Показано также, что оценка патологического процесса ОА более показательна при наличии параллельной оценки клеточного звена иммунитета [35-38]. Также на основе клинических данных к настоящему времени предложены алгоритмы оценки ОА, включающие комплексную оценку цитокинового профиля и факторов роста (Патент РФ № 2315320; WO 2011109738; WO 2013184660; WO 2012025910).

Текущие исследования. Хотя представленные выше тесты показали достаточно высокую применимость для доклинической диагностики и прогноза течения ОА, многими исследователями признается существование проблем, ограничивающих широкое применение указанных лабораторных тестов в клинике: 1) не разработаны условия стандартизации, обследования и унификации методик; 2) новые биомаркеры ОА имеют недостаточно высокую клиническую ценность тестов (чувствительность и специфичность) [39-42]. Тем не менее, для исследовательских целей (клинические испытания) эти показатели уже рекомендованы для применения у пациентов с ОА [43].

Ограничения для имеющихся в настоящее время диагностических тестов послужило толчком для существенного увеличения интереса в поиске новых биологических маркеров для целей ранней диагностики ОА, оценки прогрессирования заболевания и мониторинга эффективности его лечения. В настоящее время разработка новых тестов продолжается в трех направлениях («-омика»):

– протеомика – поиск высокочувствительных и специфичных для ОА белков в различных средах ор-

ганизма;

– геномика и эпигеномика – поиск генетических и эпигенетических маркеров (генов), ассоциированных с ОА;

– метаболомика и липидомика – поиск характерных для ОА метаболических (липидных) профилей различных сред организма.

Некоторые перспективные текущие разработки, проводимые в этих направлениях, суммированы нами в таблице 3.

Разработка новых тестов для ранней диагностики ОА, особенно в области протеомики и геномики, позволила создать алгоритмы их использования для целей клинического применения, включая и разработку диагностикомов (табл. 4).

Таким образом, анализ литературных данных показал, что в настоящее время объем исследований по разработке лабораторных критериев диагностики и мониторинга ОА не только не снижается, но и растет. Это связано с вновь обнаруживаемыми (прежде всего, с помощью протеомных и генетических исследований) патофизиологическими механизмами ОА. Такая ситуация требует комплексного (персонального) подхода к лабораторной диагностике ОА, которая имеет ведущее значение для раннего обнаружения, прогноза развития и мониторинга эффективности лечения данного заболевания. В этом плане, несмотря на несомненные успехи в поиске лабораторных критериев, очевидно, что в ближайшей перспективе для широкого внедрения новых лабораторных тестов в клиническую практику необходимо решить две задачи: 1) идентификация генов, белков и метаболитов с высокой степенью ассоциирования с ОА; 2) разработка алгоритмов клинического применения и стандартизация методик уже доказанных тестов [69]. При этом, учитывая многофакторность ОА, высокую частоту заболеваемости и, как следствие, потребность в мониторинге процесса лечения данной патологии, можно полагать, что ОА является самым оптимальным кандидатом для разработки и внедрения положений персонализированной медицины [70].

Таблица 3

Некоторые перспективные лабораторные критерии для использования в диагностике ОА и их потенциальное использование в клинике

Потенциальный маркер	Объект	Характеристика теста	Ссылки
Протеомика			
Продукты деградации специфических белков хряща	М, К, С	Д, МЛ	[49, 50, 51]
Пептиды синовия: кластерин и лубрицин (неколлагеновые белки)	К	Д	[52]
Гаптоглобин	С	Д	[53]
Рецепторы и ионные каналы	?	Д, П	[54]
Фактор роста фибробластов, FGF-21	К	Прогноз потери костной массы при ОА	[55]
Белки семейства ADAMTS	К	Д	[56]
С-концевой пептид коллагена X типа (C-Col10)	К	Д, МЛ	[57]
СХС хемокины (CXCL12)	К, С	Д	[58]
Геномика			
Гены, ассоциированные с ОА	?	Д, П	[59]
Экспрессия генов BCL2 и BAX	Хр	Д, П	[60]
Генетические локусы, затрагивающие изменения уровня uCTX-II и sCOMP	Хрящ	П	[61]
Длинные некодирующие РНК (lncRNAs)	Хрящ	П, Д	[62]
Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с ОА	?	П	[63]
Метабономика			
Профиль из 14 метаболитов обмена аминокислот, пуринов, энергии, гликолиз, жирных кислот и липидов	К	Д	[64]
Профиль из 23 метаболитов обмена белков, углеводов, минерального обмена, липидов, продуктов деградации хряща	К, М	Д, П	[65]
Цитруллинированные белки	К	Д	[66]
Хондроитинсульфат WF6	К	МЛ	[67]
Профиль метаболитов перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной системы	К	Д	[68]

Примечание. Объект анализа: М – моча; К – сыворотки крови; С – синовиальная жидкость; ? – объект исследования определен не полностью. Применение теста: Д – диагностика ОА и его стадий; МЛ – мониторинг лечения; П – прогноз развития ОА.

Таблица 4

Некоторые методы для использования в диагностике ОА с применением данных протеомики и геномики

Патент	Объект/ Прим. теста	Маркер
Protein profile for osteoarthritis. WO 2008074029/US8224579/US20070207480	К/Д	Специфичный белковый профиль для диагностики ОА
Protein profile for osteoarthritis. CA2615947A1/EP1894016A2/US20100292154/WO2006138646A3	К, М, Слюна/ Д	Специфичный белковый профиль для диагностики ОА
Способ прогнозирования предрасположенности к развитию и тяжести течения деформирующего остеоартроза коленного сустава у взрослых. Патент РФ № 2249210	Тк/Д, П	Ген рецептора 1,25 дигидроксивитамина D3 (VDR)
Osteoarthritis tissue derived nucleic acids, polypeptides, vectors, and cells. WO 2001053531 A2	Х/Д, П	Специфичные для ОА мРНК или кДНК
Osteoarthritis biomarkers and uses thereof. US 20050221383/ US 8142998/ WO2005014795	Х/Д, П	Специфичные для ОА полинуклеотиды и/или белки
Markers for detecting predisposition for risk, incidence and progression of osteoarthritis. WO 2010071405	К/Д, П	Специфичные для ОА полинуклеотиды
Mild osteoarthritis biomarkers and uses thereof. CA2599589A1/ CN101495498/ CN103497993/ EP1846577/ EP2520669/ US20060263797/ US20110020809/ US20140057258/ WO2006086242	К/ Д, П	Специфичные для ОА РНК
High throughput functional genomic screening methods for osteoarthritis. EP1618209A2/ US20060188885/ WO2004092413	Тк/П, Д	Идентификации генов и их продуктов, ассоциированных с ОА
Methods for identification and treatment of osteoarthritis. WO 2005097421/ CA2561669A1, CA2561742A1 / EP1729930A2 / EP1756317A2	Тк/П, Д	Идентификация нуклеотидных последовательностей
Pathogenic gene for far end arthrosis bend, detection method and application thereof. CN 101054412	Тк/П, Д	Патогенный ген
Methods and kits for diagnosing osteoarthritis and predicting progression. US 8889367/ US20120065094/ US20150072364	К/Д, П	Экспрессия генов IL-1, TNF- α , MMP-9, TGF- β 1
Detecting genetic predisposition to osteoarthritis associated conditions. WO 2009135219/ US 20100129798/ CA2723247 /EP2304052	Тк/П, Д	Генетическая предрасположенность к остеоартриту

Примечание. Объект анализа: М – моча; К – сыворотки крови; С – синовиальная жидкость; Х – хрящ; Тк – различные ткани и клетки крови. Применение теста (прим. теста): Д – диагностика ОА и его стадий; П – прогноз развития ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moon P.M., Beier F. Novel insights into osteoarthritis joint pathology from studies in mice // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015. Vol. 17, No 8. P. 50.
2. Wang Y., Teichtahl A.J., Cicuttini F.M. Osteoarthritis year in review 2015: imaging // *Osteoarthritis Cartilage.* 2016. Vol. 24, No 1. P. 49-57.
3. Zhang M., Wang J. Epigenetics and osteoarthritis // *Genes. Dis.* 2015. Vol. 2, No 1. P. 69-75.
4. Современные представления о патогенезе и генетике остеоартрита / А.В. Тюрин, Р.И. Хусаинова, Р.А. Давлетшин, Э.К. Хуснутдинова // *Мед. генетика.* 2013. Т. 12, № 3. С. 3-10.
5. Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы) / В.А. Филиппенко, Ф.С. Леонтьева, Д.В. Морозенко, В.И. Корж // *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2013. № 2. С. 122-126.
6. Metabolic bone changes in osteoarthritis: the role of imaging and pathogenetic interpretation / E. Silvestri, A. Corazza, L. Molfetta, G. Garlaschi // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2015. Vol. 29, No 3. P. 737-743.
7. Lohmander L.S. Molecular markers to monitor outcome and intervention in osteoarthritis (promises, promises...) // *Br. J. Rheumatol.* 1995. Vol. 34, No 7. P. 599-601.
8. Chevalier X. Is a biological marker for osteoarthritis within reach? // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 1997. Vol. 64, No 10. P. 562-577.
9. Ishijima M., Kaneko H., Kaneko K. The evolving role of biomarkers for osteoarthritis // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2014. Vol. 6, No 4. P. 144-153.
10. Дмитриева Л.А. Иммунологические аспекты этиопатогенеза коксартроза (обзор литературы) // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* 2005. № 6. С. 179-182.
11. Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology // *Biorheology.* 2002. Vol. 39, No 1-2. P. 237-246.
12. Garnero P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003. Vol. 15, No 5. P. 641-646.
13. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach / M. Reijnen, J.M. Hazes, S.M. Bierma-Zeinstra, B.W. Koes, S. Christgau, C. Christiansen, A.G. Uitterlinden, H.A. Pols // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50, No 8. P. 2471-2478.
14. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort / P. Garnero, B. Mazières, A. Guéguen, M. Abbal, L. Berdah, M. Lequesne, M. Nguyen, J.P. Salles, E. Vignon, M. Dougados // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32, No 4. P. 697-703.
15. Type II collagen markers in osteoarthritis: what do they indicate? / Y. Henrotin, S. Addison, V. Kraus, M. Deberg // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007. Vol. 19, No 5. P. 444-450.
16. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach / D.C. Bauer, D.J. Hunter, S.B. Abramson, M. Attur, M. Corr, D. Felson, D. Heinegård, J.M. Jordan, T.B. Kepler, N.E. Lane, T. Saxne, B. Tyree, V.B. Kraus; Osteoarthritis Biomarkers Network // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14, No 8. P. 723-727.
17. Rousseau J.C., Delmas P.D. Biological markers in osteoarthritis // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. Vol. 3, No 6. P. 346-356.
18. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / J.M. Hoch, C.G. Mattacola, J.M. Medina McKeon, J.S. Howard, C. Lattermann // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011. Vol. 19, No 12. P. 1396-1404.
19. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis / W.E. van Spil, N.W. Jansen, J.W. Bijlsma, M. Reijnen, J. DeGroot, P.M. Welsing, F.P. Lafeber // *Osteoarthritis Cartilage.* 2012. Vol. 20, No 7. P. 745-754.
20. Cross-sectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis: data from CHECK / W.E. van Spil, P.M. Welsing, M. Kloppenburg, S.M. Bierma-Zeinstra, J.W. Bijlsma, S.C. Mastbergen, F.P. Lafeber // *Osteoarthritis Cartilage.* 2012. Vol. 20, No 11. P. 1278-1285.
21. The value of cartilage biomarkers in progressive knee osteoarthritis: cross-sectional and 6-year follow-up study in middle-aged subjects / J. Kumm, A. Tamm, M. Lintrop, A. Tamm // *Rheumatol. Int.* 2013. Vol. 33, No 4. P. 903-911.
22. What is the utility of biomarkers for assessing the pathophysiology of hip osteoarthritis? A systematic review / J.J. Nepple, K.M. Thomason, T.W. An, M. Harris-Hayes, J.C. Clohisy // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015. Vol. 473, No 5. P. 1683-1701.
23. Biomarkers for osteoarthritis: Can they be used for risk assessment? A systematic review / F.S. Hosnijeh, J. Runhaar, J.B. van Meurs, S.M. Bierma-Zeinstra // *Maturitas.* 2015. Vol. 82, No 1. P. 36-49.
24. Особенности метаболизма межклеточного вещества у пациентов с остеоартритом и дисплазией соединительной ткани / А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин, Р.Р. Фархудинов, Р.М. Зарипова, Т.Р. Давлетшин // *Клиницист.* 2014. № 2. С. 33-38.
25. Association of biomarkers with pre-radiographically defined and radiographically defined knee osteoarthritis in a population-based study / J. Cibere, H. Zhang, P. Garnero, A.R. Poole, T. Lobanok, T. Saxne, V.B. Kraus, A. Way, A. Thorne, H. Wong, J. Singer, J. Kopec, A. Guermazi, C. Peterfy, S. Nicolaou, P.L. Munk, J.M. Esdaile // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60, No 5. P. 1372-1380.
26. Large scale meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide, serum cartilage oligomeric protein and matrix metalloproteinase degraded type II collagen and their role in prevalence, incidence and progression of osteoarthritis / A.M. Valdes, I. Meulenbelt, E. Chassaing, N.K. Arden, S. Bierma-Zeinstra, D. Hart, A. Hofman, M. Karsdal, M. Kloppenburg, H.M. Kroon, E.P. Slagboom, T.D. Spector, A.G. Uitterlinden, J.B. van Meurs, A.C. Bay-Jensen // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22, No 5. P. 683-689.
27. Mabey T., Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis // *World J. Orthop.* 2015. Vol. 6, No 1. P. 95-105.
28. Chevalier X., Eymard F., Richette P. Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013. Vol. 9, No 7. P. 400-410.
29. Plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL1Ra) predict radiographic progression of symptomatic knee osteoarthritis / M. Attur, A. Statnikov, J. Samuels, Z. Li, A.V. Alekseyenko, J.D. Greenberg, S. Krasnokutsky, L. Rybak, Q.A. Lu, J. Todd, H. Zhou, J.M. Jordan, V.B. Kraus, C.F. Aliferis, S.B. Abramson // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 11. P. 1915-1924.
30. Serum levels of proinflammatory cytokines in painful knee osteoarthritis and sensitization / M. Imamura, F. Ezquerro, F. Marcon Alfieri, L. Vilas Boas, T.R. Tozetto-Mendoza, J. Chen, L. Özçakar, L. Arendt-Nielsen, L. Rizzo Battistella // *Int. J. Inflam.* 2015. Vol. 2015. P. 329792.
31. Спектр провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и синовиальной жидкости тазобедренного сустава при деформирующем коксартрозе / С.О. Давыдов, А.В. Олейниченко, В.А. Шильников, Е.В. Намоконов // *Сибир. науч. мед. журнал.* 2003. Т. 23, № 4. С. 63-66.
32. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в норме и при патологии суставов / Е.В. Корякина, И.А. Норкин, Е.В. Гладкова, Е.А. Персова, О.В. Матвеева, Д.М. Пучиньян // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* 2014. Т. 100, № 2. С. 238-247.
33. Decrease in serum level of matrix metalloproteinases is predictive of the disease-modifying effect of osteoarthritis drugs assessed by quantitative MRI in patients with knee osteoarthritis / J.P. Pelletier, J.P. Raynaud, J. Caron, F. Mineau, F. Abram, M. Dorais, B. Haraoui, D. Choquette, J. Martel-Pelletier // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69, No 12. P. 2095-2101.
34. Low-grade inflammation in symptomatic knee osteoarthritis: prognostic value of inflammatory plasma lipids and peripheral blood leukocyte biomarkers / M. Attur, S. Krasnokutsky, A. Statnikov, J. Samuels, Z. Li, O. Friese, M.P. Hellio Le Graverand-Gastineau, L. Rybak, V.B. Kraus, J.M. Jordan, C.F. Aliferis, S.B. Abramson // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67, No 11. P. 2905-2915.
35. Daghestani H.N., Kraus V.B. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 11. P. 1890-1896.
36. Функционально-метаболический статус нейтрофильных фагоцитов у пациентов с заболеваниями суставов перед первичным и ревизионным эндопротезированием / Е.И. Кузнецова, О.К. Чергунов, Б.В. Камшилов, А.В. Каминский, М.В. Чепелева // *Гений ортопедии.* 2012. № 4. С. 79-82.
37. Чепелева М.В., Волокитина Е.А. Содержание естественных киллеров/Т-лимфоцитов (CD3+CD56+CD16+) в периферической крови больных остеоартрозом коленного и тазобедренного суставов // *Травматология и ортопедия России.* 2007. № 2 (44). С. 24-26.
38. Чепелева М.В., Швед Н.С. Иммунологические особенности остеоартроза крупных суставов различной этиологии // *Гений ортопедии.* 2012. № 2. С. 107-111.
39. Osteoarthritis year in review 2015: soluble biomarkers and the BIPED criteria / A.C. Bay-Jensen, D. Reker, C.F. Kjelgaard-Petersen, A. Mobasher, M.A. Karsdal, C. Ladel, Y. Henrotin, C.S. Thudium // *Osteoarthritis Cartilage.* 2016. Vol. 24, No 1. P. 9-20.

40. Lafeber F.P., van Spil W.E. Osteoarthritis year 2013 in review: biomarkers; reflecting before moving forward, one step at a time // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013. Vol. 21, No 10. P. 1452-1464.
41. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria / W.E. van Spil, J. DeGroot, W.F. Lems, J.C. Oostveen, F.P. Lafeber // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18, No 5. P. 605-612.
42. Mobasheri A. Osteoarthritis year 2012 in review: biomarkers // *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. Vol. 20, No 12. P. 1451-1464.
43. OARSI Clinical Trials Recommendations: Soluble biomarker assessments in clinical trials in osteoarthritis / V.B. Kraus, F.J. Blanco, M. Englund, Y. Henrotin, L.S. Lohmander, E. Losina, P. Önerfjord, S. Persiani // *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. Vol. 23, No 5. P. 686-697.
44. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on biomarkers and frailty / N. Arden, P. Richette, C. Cooper, O. Bruyère, E. Abadie, J. Branco, M.L. Brandi, F. Berenbaum, C. Clerc, E. Dennison, J.P. Devogelaer, M. Hochberg, P. D'Hooghe, G. Herrero-Beaumont, J.A. Kanis, A. Laslop, V. Leblanc, S. Maggi, G. Mautone, J.P. Pelletier, F. Petit-Dop, S. Reiter-Niesert, R. Rizzoli, L. Rovati, E. Tajana Messi, Y. Tsouderos, J. Martel-Pelletier, J.Y. Reginster // *Drugs Aging*. 2015. Vol. 32, No 7. P. 525-535.
45. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives / M. Lotz, J. Martel-Pelletier, C. Christiansen, M.L. Brandi, O. Bruyère, R. Chapurlat, J. Collette, C. Cooper, G. Giacovelli, J.A. Kanis, M.A. Karsdal, V. Kraus, W.F. Lems, I. Meulenbelt, J.P. Pelletier, J.P. Raynauld, S. Reiter-Niesert, R. Rizzoli, L.J. Sandell, W.E. van Spil, J.Y. Reginster // *Ann. Rheum. Dis*. 2013. Vol. 72, No 11. P. 1756-1763.
46. Blanco F.J. Osteoarthritis year in review 2014: we need more biochemical biomarkers in qualification phase // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Vol. 22, No 12. P. 2025-2032.
47. Ruiz-Romero C., Blanco F.J. Proteomics role in the search for improved diagnosis, prognosis and treatment of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18, No 4. P. 500-509.
48. Patra D., Sandell L.J. Evolving biomarkers in osteoarthritis // *J. Knee Surg*. 2011. Vol. 24, No 4. P. 241-249.
49. Hsueh M.F., Önerfjord P., Kraus V.B. Biomarkers and proteomic analysis of osteoarthritis // *Matrix Biol*. 2014. Vol. 39. P. 56-66.
50. Applications of proteomics in cartilage biology and osteoarthritis research / A. Williams, J.R. Smith, D. Allaway, P. Harris, S. Liddell, A. Mobasheri // *Front Biosci. (Landmark Ed.)*. 2011. Vol. 16. P. 2622-2644.
51. Quantitative proteomic profiling of human articular cartilage degradation in osteoarthritis / L. Lourido, V. Calamia, J. Mateos, P. Fernández-Puente, J. Fernández-Tajes, F.J. Blanco, C. Ruiz-Romero // *J. Proteome Res*. 2014. Vol. 13, No 12. P. 6096-6106.
52. Mass spectrometry assays of plasma biomarkers to predict radiographic progression of knee osteoarthritis / S.Y. Ritter, J. Collins, B. Krastins, D. Sarracino, M. Lopez, E. Losina, A.O. Aliprantis // *Arthritis Res. Ther*. 2014. Vol. 16, No 5. P. 456.
53. Proteomic analysis of synovial fluid as an analytical tool to detect candidate biomarkers for knee osteoarthritis / W. Liao, Z. Li, H. Zhang, J. Li, K. Wang, Y. Yang // *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015. Vol. 8, No 9. P. 9975-9989.
54. Lewis R., Barrett-Jolley R. Changes in membrane receptors and ion channels as potential biomarkers for osteoarthritis // *Front Physiol*. 2015. Vol. 6. P. 357.
55. Fibroblast growth factor-21 concentration in serum and synovial fluid is associated with radiographic bone loss of knee osteoarthritis / Z.C. Li, J. Xiao, G. Wang, M.Q. Li, K.Z. Hu, T. Ma, W.L. Wang, Z.D. Liu, J.D. Zhang // *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2015. Vol. 75, No 2. P. 121-125.
56. Increased serum ADAMTS-4 in knee osteoarthritis: a potential indicator for the diagnosis of osteoarthritis in early stages / W. Li, C. Du, H. Wang, C. Zhang // *Genet. Mol. Res*. 2014. Vol. 13, No 4. P. 9642-9649.
57. Type X collagen levels are elevated in serum from human osteoarthritis patients and associated with biomarkers of cartilage degradation and inflammation / Y. He, A.S. Siebuhr, N.U. Brandt-Hansen, J. Wang, D. Su, Q. Zheng, O. Simonsen, K.K. Petersen, L. Arendt-Nielsen, T. Eskehave, H.C. Hoek, M.A. Karsdal, A.C. Bay-Jensen // *BMC Musculoskelet. Disord*. 2014. Vol. 15. P. 309.
58. Plasma and synovial fluid CXCL12 levels are correlated with disease severity in patients with knee osteoarthritis / W. He, M. Wang, Y. Wang, Q. Wang, B. Luo // *J. Arthroplasty*. 2015. Vol. 31, No 2. P. 373-377.
59. Assessment of osteoarthritis candidate genes in a meta-analysis of nine genome-wide association studies / C. Rodriguez-Fontenla, M. Calaza, E. Evangelou, A.M. Valdes, N. Arden, F.J. Blanco, A. Carr, K. Chapman, P. Deloukas, M. Doherty, T. Esko, C.M. Garcés Aletá, J.J. Gomez-Reino Carnota, H. Helgadóttir, A. Hofman, I. Jonsdóttir, H.J. Kerkhof, M. Kloppenburg, A. McCaskie, E.E. Ntzani, W.E. Ollier, N. Oreiro, K. Panoutsopoulou, S.H. Ralston, Y.F. Ramos, J.A. Riancho, F. Rivadeneira, P.E. Slagboom, U. Styrkarsdóttir, U. Thorsteinsdóttir, G. Thorleifsson, A. Tsezou, A.G. Uitterlinden, G.A. Wallis, J.M. Wilkinson, G. Zhai, Y. Zhu; arcOGEN Consortium, D.T. Felson, J.P. Ioannidis, J. Loughlin, A. Metspalu, I. Meulenbelt, K. Stefansson, J.B. van Meurs, E. Zeggini, T.D. Spector, A. Gonzalez // *Arthritis Rheumatol*. 2014. Vol. 66, No 4. P. 940-949.
60. Quantitative analysis of the mRNA expression levels of BCL2 and BAX genes in human osteoarthritis and normal articular cartilage: An investigation into their differential expression / G.I. Karaliotas, K. Mavridis, A. Scorilas, G.C. Babis // *Mol. Med. Rep*. 2015. Vol. 12, No 3. P. 4514-4521.
61. Meta-analysis identifies loci affecting levels of the potential osteoarthritis biomarkers sCOMP and uCTX-II with genome wide significance / Y.F. Ramos, S. Metrustry, N. Arden, A.C. Bay-Jensen, M. Beekman, A.J. de Craen, L.A. Cupples, T. Esko, E. Evangelou, D.T. Felson, D.J. Hart, J.P. Ioannidis, M. Karsdal, M. Kloppenburg, F. Lafeber, A. Metspalu, K. Panoutsopoulou, P.E. Slagboom, T.D. Spector, E.W. van Spil, A.G. Uitterlinden, Y. Zhu; arcOGEN Consortium; TreatOA Collaborators, A.M. Valdes, J.B. van Meurs, I. Meulenbelt // *J. Med. Genet*. 2014. Vol. 51, No 9. P. 596-604.
62. Identification of long noncoding RNA associated with osteoarthritis in humans / D. Xing, J.Q. Liang, Y. Li, J. Lu, H.B. Jia, L.Y. Xu, X.L. Ma // *Orthop. Surg*. 2014. Vol. 6, No 4. P. 288-293.
63. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (VDR) с остеоартритом и дисплазией соединительной ткани / А.В. Тюрин, Р.И. Хусаинова, Н.Н. Хуснутдинова, Р.А. Давлетшин, Э.К. Хуснутдинова // *Мед. генетика*. 2014. Т. 13, № 9. С. 18-27.
64. Serum metabolites as potential biomarkers for diagnosis of knee osteoarthritis / Q. Zhang, H. Li, Z. Zhang, F. Yang, J. Chen // *Dis. Markers*. 2015. Vol. 2015. P. 684794.
65. Стогов М.В., Овчинников Е.Н., Сазонова Н.В. Особенности метаболического статуса пациентов разных возрастных групп на стадиях остеоартроза крупных суставов // *Успехи геронтологии*. 2015. Т. 28, № 1. С. 86-90.
66. Biomarkers of early stage osteoarthritis, rheumatoid arthritis and musculoskeletal health / U. Ahmed, A. Anwar, R.S. Savage, M.L. Costa, N. Mackay, A. Filer, K. Raza, R.A. Watts, P.G. Winyard, J. Tarr, R.C. Haigh, P.J. Thornalley, N. Rabbani // *Sci. Rep*. 2015. Vol. 5. P. 9259.
67. Association between the severity of knee osteoarthritis and serum cartilage biomarker levels / A. Sangsin, D. Pruksakorn, S. Luevitonvechkij, P. Pothacharoen, P. Kongthaweeleert // *J. Med. Assoc. Thai*. 2015. Vol. 98, No 1. P. 26-32.
68. Новые аспекты взаимосвязи свободно-радикального окисления и тяжести патологического процесса при врожденном вывихе бедра и дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренного сустава у детей / И.Г. Стрелкова, И.В. Мусихина, А.Б. Богосьян, В.Г. Сидоркин, М.А. Старикова, А.Н. Сидоркина, В.Л. Кузнецова // *Соврем. технологии в медицине*. 2012. № 4. С. 73-78.
69. Lessons from the proteomic study of osteoarthritis / C. Ruiz-Romero, P. Fernández-Puente, V. Calamia, F.J. Blanco // *Expert Rev. Proteomics*. 2015. Vol. 12, No 4. P. 433-443.
70. Osteoarthritis – a case for personalized health care? / M.A. Karsdal, C. Christiansen, C. Ladel, K. Henriksen, V.B. Kraus, A.C. Bay-Jensen // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Vol. 22, No 1. P. 7-16.

REFERENCES

1. Moon P.M., Beier F. Novel insights into osteoarthritis joint pathology from studies in mice // *Curr. Rheumatol. Rep*. 2015. Vol. 17, No 8. P. 50.
2. Wang Y., Teichtahl A.J., Cicuttini F.M. Osteoarthritis year in review 2015: imaging // *Osteoarthritis Cartilage*. 2016. Vol. 24, No 1. P. 49-57.
3. Zhang M., Wang J. Epigenetics and osteoarthritis // *Genes. Dis*. 2015. Vol. 2, No 1. P. 69-75.
4. Sovremennyye predstavleniya o patogeneze i genetike osteoartrita [Current concepts of osteoarthritis pathogenesis and genetics] / A.V. Tiurin, R.I. Khusainova, R.A. Davletshin, E.K. Khusnutdinova // *Med. Genetika*. 2013. Т. 12, N 3. С. 3-10.
5. Laboratornyye diagnosticheskiye markery pri otsenke sostoiianiia bol'nykh osteoartrozom, trebuiushchikh endoprotezirovaniia krupnykh sustavov (obzor literatury) [Laboratory diagnostic markers in evaluating condition in the patients with osteoarthritis who need arthroplasty of large joints (a review of the literature)] / V.A. Filippenko, F.S. Leon'eva, D.V. Morozenko, V.I. Korzh // *Ortopediia, Travmatologiia i Protezirovaniie*. 2013. N 2. S. 122-126.

6. Metabolic bone changes in osteoarthritis: the role of imaging and pathogenetic interpretation / E. Silvestri, A. Corazza, L. Molfetta, G. Garlaschi // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2015. Vol. 29, No 3. P. 737-743.
7. Lohmander L.S. Molecular markers to monitor outcome and intervention in osteoarthritis (promises, promises...) // *Br. J. Rheumatol.* 1995. Vol. 34, No 7. P. 599-601.
8. Chevalier X. Is a biological marker for osteoarthritis within reach? // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 1997. Vol. 64, No 10. P. 562-577.
9. Ishijima M., Kaneko H., Kaneko K. The evolving role of biomarkers for osteoarthritis // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2014. Vol. 6, No 4. P. 144-153.
10. Dmitrieva L.A. Immunologicheskie aspekty etiopatogeneza koksartroza (obzor literatury) [Immunological aspects of coxarthrosis etipathogenesis (a review of the literature)] // *Biulleten' VSNTs SO RAMN.* 2005. N 6. S. 179-182.
11. Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology // *Biorheology.* 2002. Vol. 39, No 1-2. P. 237-246.
12. Garnero P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003. Vol. 15, No 5. P. 641-646.
13. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach / M. Reijman, J.M. Hazes, S.M. Bierma-Zeinstra, B.W. Koes, S. Christgau, C. Christiansen, A.G. Uitterlinden, H.A. Pols // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50, No 8. P. 2471-2478.
14. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort / P. Garnero, B. Mazières, A. Guéguen, M. Abbal, L. Berdah, M. Lequesne, M. Nguyen, J.P. Salles, E. Vignon, M. Dougados // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32, No 4. P. 697-703.
15. Type II collagen markers in osteoarthritis: what do they indicate? / Y. Henrotin, S. Addison, V. Kraus, M. Deberg // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2007. Vol. 19, No 5. P. 444-450.
16. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach / D.C. Bauer, D.J. Hunter, S.B. Abramson, M. Attur, M. Corr, D. Felson, D. Heinegård, J.M. Jordan, T.B. Kepler, N.E. Lane, T. Saxne, B. Tyree, V.B. Kraus; Osteoarthritis Biomarkers Network // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14, No 8. P. 723-727.
17. Rousseau J.C., Delmas P.D. Biological markers in osteoarthritis // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. Vol. 3, No 6. P. 346-356.
18. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / J.M. Hoch, C.G. Mattacola, J.M. Medina McKeon, J.S. Howard, C. Lattermann // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011. Vol. 19, No 12. P. 1396-1404.
19. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis / W.E. van Spil, N.W. Jansen, J.W. Bijlsma, M. Reijman, J. DeGroot, P.M. Welsing, F.P. Lafeber // *Osteoarthritis Cartilage.* 2012. Vol. 20, No 7. P. 745-754.
20. Cross-sectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis: data from CHECK / W.E. van Spil, P.M. Welsing, M. Kloppenburg, S.M. Bierma-Zeinstra, J.W. Bijlsma, S.C. Mastbergen, F.P. Lafeber // *Osteoarthritis Cartilage.* 2012. Vol. 20, No 11. P. 1278-1285.
21. The value of cartilage biomarkers in progressive knee osteoarthritis: cross-sectional and 6-year follow-up study in middle-aged subjects / J. Kumm, A. Tamm, M. Lintrop, A. Tamm // *Rheumatol. Int.* 2013. Vol. 33, No 4. P. 903-911.
22. What is the utility of biomarkers for assessing the pathophysiology of hip osteoarthritis? A systematic review / J.J. Nepple, K.M. Thomason, T.W. An, M. Harris-Hayes, J.C. Clohisy // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015. Vol. 473, No 5. P. 1683-1701.
23. Biomarkers for osteoarthritis: Can they be used for risk assessment? A systematic review / F.S. Hosnijeh, J. Runhaar, J.B. van Meurs, S.M. Bierma-Zeinstra // *Maturitas.* 2015. Vol. 82, No 1. P. 36-49.
24. Osobennosti metabolizma mezkhkletnochno veshchestva u patsientok s osteoartrinom i displaziey soedinitel'noi tkani [Specific features of intercellular substance metabolism in female patients with osteoarthritis and connective tissue dysplasia] / A.V. Tiurin, R.A. Davletshin, R.R. Farkhutdinov, R.M. Zaripova, T.R. Davletshin // *Klinitsist.* 2014. N 2. S. 33-38.
25. Association of biomarkers with pre-radiographically defined and radiographically defined knee osteoarthritis in a population-based study / J. Cibere, H. Zhang, P. Garnero, A.R. Poole, T. Lobanok, T. Saxne, V.B. Kraus, A. Way, A. Thorne, H. Wong, J. Singer, J. Kopec, A. Guermazi, C. Peterfy, S. Nicolaou, P.L. Munk, J.M. Esdaile // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60, No 5. P. 1372-1380.
26. Large scale meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide, serum cartilage oligomeric protein and matrix metalloproteinase degraded type II collagen and their role in prevalence, incidence and progression of osteoarthritis / A.M. Valdes, I. Meulenbelt, E. Chassaing, N.K. Arden, S. Bierma-Zeinstra, D. Hart, A. Hofman, M. Karsdal, M. Kloppenburg, H.M. Kroon, E.P. Slagboom, T.D. Spector, A.G. Uitterlinden, J.B. van Meurs, A.C. Bay-Jensen // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22, No 5. P. 683-689.
27. Mabey T., Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis // *World J. Orthop.* 2015. Vol. 6, No 1. P. 95-105.
28. Chevalier X., Eymard F., Richette P. Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013. Vol. 9, No 7. P. 400-410.
29. Plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL1Ra) predict radiographic progression of symptomatic knee osteoarthritis / M. Attur, A. Statnikov, J. Samuels, Z. Li, A.V. Alekseyenko, J.D. Greenberg, S. Krasnokutsky, L. Rybak, Q.A. Lu, J. Todd, H. Zhou, J.M. Jordan, V.B. Kraus, C.F. Aliferis, S.B. Abramson // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 11. P. 1915-1924.
30. Serum levels of proinflammatory cytokines in painful knee osteoarthritis and sensitization / M. Imamura, F. Ezquerro, F. Marcon Alfieri, L. Vilas Boas, T.R. Tozetto-Mendoza, J. Chen, L. Özçakar, L. Arendt-Nielsen, L. Rizzo Battistella // *Int. J. Inflam.* 2015. Vol. 2015. P. 329792.
31. Spektr provospalitel'nykh tsitokinov v syvorotke krovi i sinovial'noi zhidkosti tazobedrennogo sustava pri deformiruiushchem koksartroze [Spectrum of proinflammatory cytokines in blood serum and synovial fluid of the hip for deforming coxarthrosis] / S.O. Davydov, A.V. Oleinichenko, V.A. Shil'nikov, E.V. Namokonov // *Sibir. Nauch. Med. Zhurnal.* 2003. T. 23, N 4. S. 24-26.
32. Strukturno-funktsional'nye osobennosti kostnoi tkani i tsitokiny krovi v norme i pri patologii sustavov [Structural-and-functional features of bone tissue and blood cytokines normally and for joint pathology] / E.V. Koriakina, I.A. Norkin, E.V. Gladkova, E.A. Persova, O.V. Matveeva, D.M. Puchin'an // *Ros. Fiziol. Zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2014. T. 100, N 2. S. 238-247.
33. Decrease in serum level of matrix metalloproteinases is predictive of the disease-modifying effect of osteoarthritis drugs assessed by quantitative MRI in patients with knee osteoarthritis / J.P. Pelletier, J.P. Raynaud, J. Caron, F. Mineau, F. Abram, M. Dorais, B. Haraoui, D. Choquette, J. Martel-Pelletier // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69, No 12. P. 2095-2101.
34. Low-grade inflammation in symptomatic knee osteoarthritis: prognostic value of inflammatory plasma lipids and peripheral blood leukocyte biomarkers / M. Attur, S. Krasnokutsky, A. Statnikov, J. Samuels, Z. Li, O. Friese, M.P. Heliö Le Graverand-Gastineau, L. Rybak, V.B. Kraus, J.M. Jordan, C.F. Aliferis, S.B. Abramson // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67, No 11. P. 2905-2915.
35. Daghestani H.N., Kraus V.B. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 11. P. 1890-1896.
36. Funktsional'no-metabolicheskie status neitrofil'nykh fagotsitov u patsientov s zabolevaniyami sustavov pered pervichnym i revizionnym endoprotezirovaniem [Functional metabolic state of neutrophilic phagocytes in patients with articular diseases before performing primary and revision arthroplasty] / E.I. Kuznetsova, O.K. Chegurov, B.V. Kamshilov, A.V. Kaminskii, M.V. Chepeleva // *Genij Ortop.* 2012. N 4. S. 79-82.
37. Chepeleva M.V., Volokitina E.A. Soderzhanie estestvennykh killerov/t-limfotsitov (CD3+CD56+CD16+) v perifericheskoi krovi bol'nykh osteoartrinom kolennogo i tazobedrennogo sustavov [The content of natural killers/T-lymphocytes (CD3+CD56+CD16+) in peripheral blood of patients with osteoarthritis of the knee and hip] // *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 2007. N 2 (44). S. 24-26.
38. Chepeleva M.V., Shved N.S. Immunologicheskie osobennosti osteoartrinozov krupnykh sustavov razlichnoi etiologii [Immunological special features of large joint osteoarthritis of different etiology] // *Genij Ortopedii.* 2012. N 2. S. 107-111.
39. Osteoarthritis year in review 2015: soluble biomarkers and the BIPED criteria / A.C. Bay-Jensen, D. Reker, C.F. Kjelgaard-Petersen, A. Mobasher, M.A. Karsdal, C. Ladel, Y. Henrotin, C.S. Thudium // *Osteoarthritis Cartilage.* 2016. Vol. 24, No 1. P. 9-20.
40. Lafeber F.P., van Spil W.E. Osteoarthritis year 2013 in review: biomarkers; reflecting before moving forward, one step at a time // *Osteoarthritis Cartilage.* 2013. Vol. 21, No 10. P. 1452-1464.
41. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria / W.E. van Spil, J. DeGroot, W.F. Lens, J.C. Oostveen, F.P. Lafeber // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18, No 5. P. 605-612.
42. Mobasher A. Osteoarthritis year 2012 in review: biomarkers // *Osteoarthritis Cartilage.* 2012. Vol. 20, No 12. P. 1451-1464.

43. OARSI Clinical Trials Recommendations: Soluble biomarker assessments in clinical trials in osteoarthritis / V.B. Kraus, F.J. Blanco, M. Englund, Y. Henrotin, L.S. Lohmander, E. Losina, P. Önerfjord, S. Persiani // *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. Vol. 23, No 5. P. 686-697.
44. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on biomarkers and frailty / N. Arden, P. Richette, C. Cooper, O. Bruyère, E. Abadie, J. Branco, M.L. Brandi, F. Berenbaum, C. Clerc, E. Dennison, J.P. Devogelaer, M. Hochberg, P. D'Hooghe, G. Herrero-Beaumont, J.A. Kanis, A. Laslop, V. Leblanc, S. Maggi, G. Mautone, J.P. Pelletier, F. Petit-Dop, S. Reiter-Niesert, R. Rizzoli, L. Rovati, E. Tajana Messi, Y. Tsouderos, J. Martel-Pelletier, J.Y. Reginster // *Drugs Aging*. 2015. Vol. 32, No 7. P. 525-535.
45. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives / M. Lotz, J. Martel-Pelletier, C. Christiansen, M.L. Brandi, O. Bruyère, R. Chapurlat, J. Collette, C. Cooper, G. Giacovelli, J.A. Kanis, M.A. Karsdal, V. Kraus, W.F. Lems, I. Meulenbelt, J.P. Pelletier, J.P. Raynald, S. Reiter-Niesert, R. Rizzoli, L.J. Sandell, W.E. van Spil, J.Y. Reginster // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72, No 11. P. 1756-1763.
46. Blanco F.J. Osteoarthritis year in review 2014: we need more biochemical biomarkers in qualification phase // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Vol. 22, No 12. P. 2025-2032.
47. Ruiz-Romero C., Blanco F.J. Proteomics role in the search for improved diagnosis, prognosis and treatment of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18, No 4. P. 500-509.
48. Patra D., Sandell L.J. Evolving biomarkers in osteoarthritis // *J. Knee Surg.* 2011. Vol. 24, No 4. P. 241-249.
49. Hsueh M.F., Önerfjord P., Kraus V.B. Biomarkers and proteomic analysis of osteoarthritis // *Matrix Biol.* 2014. Vol. 39. P. 56-66.
50. Applications of proteomics in cartilage biology and osteoarthritis research / A. Williams, J.R. Smith, D. Allaway, P. Harris, S. Liddell, A. Mobasheri // *Front Biosci. (Landmark Ed.)*. 2011. Vol. 16. P. 2622-2644.
51. Quantitative proteomic profiling of human articular cartilage degradation in osteoarthritis / L. Lourido, V. Calamia, J. Mateos, P. Fernández-Puente, J. Fernández-Tajes, F.J. Blanco, C. Ruiz-Romero // *J. Proteome Res.* 2014. Vol. 13, No 12. P. 6096-6106.
52. Mass spectrometry assays of plasma biomarkers to predict radiographic progression of knee osteoarthritis / S.Y. Ritter, J. Collins, B. Krastins, D. Sarracino, M. Lopez, E. Losina, A.O. Aliprantis // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16, No 5. P. 456.
53. Proteomic analysis of synovial fluid as an analytical tool to detect candidate biomarkers for knee osteoarthritis / W. Liao, Z. Li, H. Zhang, J. Li, K. Wang, Y. Yang // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8, No 9. P. 9975-9989.
54. Lewis R., Barrett-Jolley R. Changes in membrane receptors and ion channels as potential biomarkers for osteoarthritis // *Front Physiol.* 2015. Vol. 6. P. 357.
55. Fibroblast growth factor-21 concentration in serum and synovial fluid is associated with radiographic bone loss of knee osteoarthritis / Z.C. Li, J. Xiao, G. Wang, M.Q. Li, K.Z. Hu, T. Ma, W.L. Wang, Z.D. Liu, J.D. Zhang // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2015. Vol. 75, No 2. P. 121-125.
56. Increased serum ADAMTS-4 in knee osteoarthritis: a potential indicator for the diagnosis of osteoarthritis in early stages / W. Li, C. Du, H. Wang, C. Zhang // *Genet. Mol. Res.* 2014. Vol. 13, No 4. P. 9642-9649.
57. Type X collagen levels are elevated in serum from human osteoarthritis patients and associated with biomarkers of cartilage degradation and inflammation / Y. He, A.S. Siebuhr, N.U. Brandt-Hansen, J. Wang, D. Su, Q. Zheng, O. Simonsen, K.K. Petersen, L. Arendt-Nielsen, T. Eskehave, H.C. Hoek, M.A. Karsdal, A.C. Bay-Jensen // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2014. Vol. 15. P. 309.
58. Plasma and synovial fluid CXCL12 levels are correlated with disease severity in patients with knee osteoarthritis / W. He, M. Wang, Y. Wang, Q. Wang, B. Luo // *J. Arthroplasty*. 2015. Vol. 31, No 2. P. 373-377.
59. Assessment of osteoarthritis candidate genes in a meta-analysis of nine genome-wide association studies / C. Rodriguez-Fontenla, M. Calaza, E. Evangelou, A.M. Valdes, N. Arden, F.J. Blanco, A. Carr, K. Chapman, P. Deloukas, M. Doherty, T. Esko, C.M. Garcés Aletá, J.J. Gomez-Reino Carnota, H. Helgadottir, A. Hofman, I. Jonsdottir, H.J. Kerkhof, M. Kloppenburg, A. McCaskie, E.E. Ntzani, W.E. Ollier, N. Oreiro, K. Panoutsopoulou, S.H. Ralston, Y.F. Ramos, J.A. Riancho, F. Rivadeneira, P.E. Slagboom, U. Styrkarsdottir, U. Thorsteinsdottir, G. Thorleifsson, A. Tsezou, A.G. Uitterlinden, G.A. Wallis, J.M. Wilkinson, G. Zhai, Y. Zhu; arcOGEN Consortium, D.T. Felson, J.P. Ioannidis, J. Loughlin, A. Metspalu, I. Meulenbelt, K. Stefansson, J.B. van Meurs, E. Zeggini, T.D. Spector, A. Gonzalez // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66, No 4. P. 940-949.
60. Quantitative analysis of the mRNA expression levels of BCL2 and BAX genes in human osteoarthritis and normal articular cartilage: An investigation into their differential expression / G.I. Karaliotas, K. Mavridis, A. Scorilas, G.C. Babis // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol. 12, No 3. P. 4514-4521.
61. Meta-analysis identifies loci affecting levels of the potential osteoarthritis biomarkers sCOMP and uCTX-II with genome wide significance / Y.F. Ramos, S. Metrustry, N. Arden, A.C. Bay-Jensen, M. Beekman, A.J. de Craen, L.A. Cupples, T. Esko, E. Evangelou, D.T. Felson, D.J. Hart, J.P. Ioannidis, M. Karsdal, M. Kloppenburg, F. Lafeber, A. Metspalu, K. Panoutsopoulou, P.E. Slagboom, T.D. Spector, E.W. van Spil, A.G. Uitterlinden, Y. Zhu; arcOGEN Consortium; TreatOA Collaborators, A.M. Valdes, J.B. van Meurs, I. Meulenbelt // *J. Med. Genet.* 2014. Vol. 51, No 9. P. 596-604.
62. Identification of long noncoding RNA associated with osteoarthritis in humans / D. Xing, J.Q. Liang, Y. Li, J. Lu, H.B. Jia, L.Y. Xu, X.L. Ma // *Orthop. Surg.* 2014. Vol. 6, No 4. P. 288-293.
63. Poisk assotsiatsii polimorfnykh variantov gena retseptora vitamina D (VDR) s osteoartritom i displaziei soedinitei'noi tkani [Searching the associations of polymorphic variants of vitamin D receptor (VDR) gene with osteoarthritis and connective tissue dysplasia] / A.V. Tiurin, R.I. Khusainova, N.N. Khusnutdinova, R.A. Davletshin, E.K. Khusnutdinova // *Med. Genetika*. 2014. T. 13, N 9. S. 18-27.
64. Serum metabolites as potential biomarkers for diagnosis of knee osteoarthritis / Q. Zhang, H. Li, Z. Zhang, F. Yang, J. Chen // *Dis. Markers*. 2015. Vol. 2015. P. 684794.
65. Stogov M.V., Ovchinnikov E.N., Sazonova N.V. Osobennosti metabolicheskogo statusa patsientov raznykh vozrastnykh grupp na stadiiakh osteoartritoza krupnykh sustavov [Specific features of the metabolic state in patients from different age-related groups at the stages of large joint osteoarthritis] // *Uspekhi Gerontologii*. 2015. T. 28, N 1. S. 86-90.
66. Biomarkers of early stage osteoarthritis, rheumatoid arthritis and musculoskeletal health / U. Ahmed, A. Anwar, R.S. Savage, M.L. Costa, N. Mackay, A. Filer, K. Raza, R.A. Watts, P.G. Winyard, J. Tarr, R.C. Haigh, P.J. Thornalley, N. Rabbani // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 9259.
67. Association between the severity of knee osteoarthritis and serum cartilage biomarker levels / A. Sangsin, D. Pruksakorn, S. Luevitonvechkiy, P. Pothacharoen, P. Kongthawelert // *J. Med. Assoc. Thai.* 2015. Vol. 98, No 1. P. 26-32.
68. Novye aspekty vzaimosvyazi svobodno-radikal'nogo okisleniia i tiazhesti patologicheskogo protsessa pri vrozhdennom vyvikhe bedra i degenerativno-distroficheskikh zabollevaniikh tazobedrennogo sustava u detei [New aspects of the relationship of free radical oxidation and pathologic process severity for congenital dislocation of the hip and its degenerative-dystrophic diseases in children] / I.G. Strelkova, I.V. Musikhina, A.B. Bogos'ian, V.G. Sidorkin, M.A. Starikova, A.N. Sidorkina, V.L. Kuznetsova // *Sovrem. Tekhnologii v Meditsine*. 2012. N 4. S. 73-78.
69. Lessons from the proteomic study of osteoarthritis / C. Ruiz-Romero, P. Fernández-Puente, V. Calamia, F.J. Blanco // *Expert Rev. Proteomics*. 2015. Vol. 12, No 4. P. 433-443.
70. Osteoarthritis – a case for personalized health care? / M.A. Karsdal, C. Christiansen, C. Ladel, K. Henriksen, V.B. Kraus, A.C. Bay-Jensen // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Vol. 22, No 1. P. 7-16.

Рукопись поступила 27.01.2016.

Сведения об авторах:

1. Стогов Максим Валерьевич – ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, лаборатория биохимии, ведущий научный сотрудник, д. б. н.
2. Овчинников Евгений Николаевич – ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, ученый секретарь, к. б. н.

Information about the authors:

1. Stogov Maksim Valer'evich – FSBI RISC “RTO” of the RF Ministry of Health, Kurgan, Laboratory of Biochemistry, a leading researcher, Doctor of Biological Sciences.
2. Ovchinnikov Evgenii Nikolaevich – FSBI RISC “RTO” of the RF Ministry of Health, Kurgan, Scientific Secretary, Candidate of Biological Sciences.