

РЕГУЛЯЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ГОНАРТРОЗЕ

Внуков В.В.¹, Кролевец И.В.², Панина С.Б.¹, Милютин Н.П.¹, Плотников А.А.¹,
Забродин М.А.²

¹ Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И.Ивановского
ул. Стачки 194/1, г. Ростов-на-Дону, 344090, РФ; e-mail: npmilutina@sfedu.ru

² Ростовский государственный медицинский университет
Нахичеванский пер., 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, РФ

Поступила в редакцию: 30.06.2018.

Аннотация. Цель работы - исследование роли системы прооксиданты↔антиоксиданты и ее регуляции в молекулярных механизмах посттравматического гонартроза (ПТГА). Обследовано 95 пациентов с диагнозом ПТГА, которые были разделены на 3 группы в соответствии со стадиями заболевания (I-III) по шкале Kellgren/Lawrence. Исследовали показатели окислительного стресса в плазме, клетках крови и синовиальной жидкости (СЖ). В качестве контроля исследована кровь 20 практически здоровых доноров соответствующего пола и возраста. Развитие дегенеративного процесса в тканях сустава при ПТГА сопровождается нарушением свободнорадикального гомеостаза в синовиальной среде сустава и в крови. Изменение параметров люминол-зависимой ХЛ сопровождается повышением интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме, эритроцитах и СЖ пациентов с ПТГА, что подтверждается возрастанием уровня МДА. Одновременно в плазме крови и СЖ повышается уровень нитритов/нитратов (NOx⁻), что указывает на развитие нитрозильного стресса. Развитие ПТГА сопровождалось дисфункцией компонентов антиоксидантной системы, снижением общего антиокислительного потенциала плазмы и синовиальной жидкости в обследованных группах пациентов относительно контроля. Активность компонентов прооксидантной системы - миелопероксидазы и ксантинооксидазы - в крови и СЖ коррелировала с тяжестью патологического процесса при ПТГА. В молекулярных механизмах патогенеза ПТГА важнейшая роль принадлежит локальному и системному окислительному стрессу, который развивается в тканях сустава и крови.

Ключевые слова: посттравматический гонартроз, кровь, синовиальная жидкость, окислительный стресс, прооксиданты, антиоксиданты.

Гонартроз (ГА) – остеоартроз коленного сустава, возраст-ассоциированное заболевание, одна из причин хронической нетрудоспособности. В целом, большинство людей старше 65 лет имеют рентгенологические и/или клинические свидетельства развития остеоартроза, при этом их частота увеличивается каждые 10 лет жизни: от 33 % у 60-70-летних до 43,7 % у 80-летних [1]. В основе развития артроза лежат такие патологические процессы, как потеря функциональности тканей сустава, воспаление и стресс, системный ответ организма на которые включает в себя активацию свободнорадикального окисления и развитие окислительного стресса [2]. Артроз является системным полиморбидным заболеванием, которое рассматривается не только с позиции локальной суставной патологии, но и с позиции нарушения многих факторов обмена веществ [3].

При артрозе все ткани и клетки сустава вовлечены в патологический воспалительный процесс, при этом окислительный стресс, дисбаланс процессов репарации и деградации матрикса хряща, митохондриальная дисфункция и апоптоз хондроцитов являются патогенетическими звеньями развития дегенеративно-дистрофического процесса в суставе [4]. Травма коленного сустава является одним из главных факторов риска развития посттравматического гонартроза (ПТГА) и способна инициировать воспаление в суставе. Артроз является наиболее распространенным заболеванием суставов и приводит к развитию болевого синдрома, инвалидности пациентов и экономическим потерям. Значительная доля (около 12 %) всех случаев артроза развивается вторично вследствие травмы сустава [5]. ПТГА обычно диагностируется в более раннем возрасте и прогрессирует значительно быстрее, чем первичный артроз. Поскольку большинство травм коленного сустава получают люди молодого возраста, то развитие ПТГА в возрасте 30-40 лет – отдалённая, но весьма реальная возможность. Поиск способов ранней диагностики ПТГА и новых терапевтических подходов требует всесторонних исследований.

Цель работы – исследование роли системы прооксиданты↔антиоксиданты и ее регуляции в молекулярных механизмах посттравматического гонартроза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в группу для анализа являлись следующие характеристики: боль в коленном суставе, затрудненная ходьба, ограничение движений в суставе, подтвержденный диагноз – гонартроз (ГА) I-IV стадий по шкале Kellgren/Lawrence, К/Л (рентгенограммы, полная история болезни, анкеты). Критериями исключения были: дисплазия скелета, изменения оси конечности в области пораженного сустава, коллагенозы, алкогольная/наркотическая зависимость, почечная/печеночная недостаточность. Общее количество пациентов с

подтвержденным диагнозом посттравматический гонартроз составило 95 человек (50 мужчин/45 женщин), которые были разделены на 3 группы в зависимости от стадии ПТГА: 1 группа – I стадия, 2 группа – II стадия, 3 группа – III-IV стадии (средний возраст $39,19 \pm 1,73$ лет; ИМТ $26,13 \pm 0,71$ кг/м²). В качестве контроля исследована кровь 20 практически здоровых доноров соответствующего пола и возраста.

Кровь отбирали в утренние часы из локтевой вены в стерильные пробирки с К₂-ЭДТА в качестве антикоагулянта. Синовиальную жидкость (СЖ) собирали в пробирки с гепарином путем артроцентеза коленного сустава. Определение биохимических показателей проводили в плазме, мононуклеарной фракции и эритроцитах крови, а также синовиальной жидкости. Выделение мононуклеарной фракции осуществляли из цельной крови в градиенте плотности фиколл-верографина, $\rho = 1,077$ г/см³ [6].

Уровень свободнорадикального окисления оценивали по интенсивности люминол-зависимой H₂O₂-индуцированной хемилюминесценции (ЛХЛ) [7] и содержанию малонового диальдегида (МДА) [8]. Содержание маркеров нитрозильного стресса - нитритов/нитратов - оценивали колориметрическим методом, основанным на реакции Грисса [9]. О состоянии антиоксидантной системы судили по активности супероксиддисмутазы (СОД)/супероксидустраняющей активности (СУА) [10], каталазы/скорости утилизации перекиси водорода ($V_{H_2O_2}$) [11], глутатион-зависимой антиоксидантной системы [12]. Определяли активность глутатионпероксидазы (ГПО), глутатион-S-трансферазы (GST), глутатионредуктазы (ГР), содержание восстановленного глутатиона (GSH). Состояние прооксидантной системы характеризовали по активности НАДФН-оксидазы [13], миелопероксидазы (МПО) [14]. Активность ксантиноксидоредуктазы (КОР) определяли по [15], концентрацию мочевой кислоты определяли колориметрическим методом («Витал», Россия).

Статистический анализ проводился с помощью пакета STATISTICA 6.1. Для оценки различий между сравниваемыми группами использовали непараметрический U-тест Манна-Уитни для двух независимых выборок, тест Краскела-Уоллиса (H-критерий) и медианный тест для сравнения нескольких независимых групп. Различия между двумя выборками считали достоверными при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ рассматривали тенденцию к изменениям. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена. Методы множественной регрессии использовали для анализа связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено изменение параметров люминол-зависимой H₂O₂-индуцируемой ХЛ в плазме крови и СЖ у больных ПТГА по сравнению с донорами. При ПТГА амплитуда быстрой вспышки ЛХЛ в плазме крови и СЖ уменьшается на 35-54 %, что может отражать снижение уровня гидроперекисей липидов, обусловленное активацией ферментов их утилизации – глутатионпероксидазы, а в СЖ и глутатион-S-трансферазы. Высота медленной вспышки у больных с ПТГА повышается в плазме крови на 138 %, а в СЖ – на 91 %, демонстрируя повышенную способность липидов к перекисному окислению. Светосумма медленной вспышки в плазме крови больных с ПТГА повышается на 88 %, что может указывать на снижение числа боковых цепей разветвления и количества липидных радикалов.

Таким образом, развитие дегенеративного процесса в тканях сустава при ПТГА сопровождается нарушением свободнорадикального гомеостаза как в синовиальной среде сустава, так и в крови. Изменение параметров ЛХЛ сопровождается повышением интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме, эритроцитах и СЖ пациентов с ПТГА, что подтверждается возрастанием уровня молекулярного продукта ПОЛ - МДА в обследованных группах пациентов. При этом показана положительная корреляция содержания МДА в СЖ и плазме ($R=0,443$, $p=0,008$). Малоновый диальдегид (МДА) – вторичный продукт ПОЛ, способный вступать в реакции с аминоксодержащими соединениями (белки, пептиды, нуклеотиды, аминоксодержащие липиды) с образованием аддуктов (ALE, advanced lipid peroxidation end products), что приводит к внутри- и межмолекулярным сшивкам и нарушениям функций белков и других аминоксодержащих соединений [16]. Такие продукты ПОЛ, как МДА и 4-гидроксинафеналь, обнаружены в хрящевой ткани при артрозе и способствуют процессам ее деградации.

Особая роль в патогенезе ПТГА принадлежит оксиду азота (NO•), который относится к активированным кислородным метаболитам (АКМ) и медиаторам воспаления, способствуя развитию окислительного стресса и воспаления при дегенеративных заболеваниях суставов. Важнейшим компонентом окислительного стресса, который развивается при ПТГА, является нитрозильный стресс, который сопровождается гиперпродукцией активных форм азота (АФА), взаимодействующих с биологическими молекулами путем нитрования, нитрозилирования и окисления с нарушением их структуры и функции [2, 17].

При ПТГА содержание стабильных метаболитов оксида азота – нитритов/нитратов (NOx⁻) – в плазме крови в 1-3 группах пациентов увеличивается на 51-61 % относительно нормы, в СЖ возрастает на 40-59 % при сравнении с плазмой крови здоровых людей. В ходе исследования обнаружена корреляционная зависимость между уровнем нитритов/нитратов в плазме и синовиальной жидкости пациентов с ПТГА 1 группы ($R=0,64$, $p<0,05$), 2 группы ($R=0,74$, $p<0,05$) и 3 группы ($R=0,87$, $p<0,05$). Высокие локальные концентрации NO• негативно влияют на функции хондроцитов, ингибируя синтез компонентов матрикса – коллагена и протеогликанов, активируя металлопротеиназы, уменьшая экспрессию антагониста рецептора IL-1 β , ингибируя пролиферацию хондроцитов [17]. Нитрозильный стресс, развивающийся в плазме крови и синовиальной жидкости пациентов с ПТГА, может быть обусловлен активацией индуцибельной NO-синтазы (iNOS), которая экспрессируется в хрящевой ткани и продуцирует большие количества NO• при артрозе под действием провоспалительных

цитокинов [18]. В свою очередь, $\text{NO}\cdot$ и активные формы азота ($\text{NO}_2\cdot$, ONOO^- , NOx^- и др.) способствуют развитию мощного катаболического ответа в тканях сустава путем ингибирования синтеза протеогликанов и коллагена, нитрования остатков тирозина в белках, активации матриксных металлопротеиназ, усиления воспалительной реакции и апоптоза хондроцитов через митохондриально-зависимый механизм.

В ходе работы был проанализирован редокс-статус клеток крови, плазмы и синовиальной жидкости при ПТГА. Установлено, что в эритроцитах пациентов наблюдается нарушение баланса функционирования антиоксидантных ферментов, включая СОД, каталазу и ГПО, что может приводить к накоплению гидропероксида в клетках, а также значительное снижение уровня восстановленного глутатиона. Известно, что H_2O_2 ингибирует синтез протеогликанов матрикса хрящевой ткани, а также активность фермента гликолиза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в хондроцитах, индуцирует апоптоз хондроцитов, а также приводит к генерации активных форм кислорода (АФК) и дисфункции митохондрий.

При посттравматическом гонартрозе наблюдается значительная активация ГПО в мононуклеарных клетках и синовиальной жидкости, что согласуется со снижением содержания GSH в СЖ. В мононуклеарных клетках пациентов с гонартрозом наблюдается активация глутатионредуктазы.

В целом, в ходе исследования установлено, что развитие ПТГА сопровождалось снижением общего антиокислительного потенциала (ОАП) плазмы и синовиальной жидкости в обследованных клинических группах пациентов по сравнению с контролем, что обусловлено сдвигом равновесия в системе прооксиданты \leftrightarrow антиоксиданты в сторону усиления свободнорадикальных процессов.

Проведенное исследование свидетельствует о повышении активности прооксидантных ферментов: НАДФН-оксидазы, миелопероксидазы, ксантинооксидазы в мононуклеарах пациентов с ПТГА трех клинических групп. Активность НАДФН-оксидазы в мононуклеарах крови (лимфоциты, моноциты) возрастает на 25-48 % у пациентов с ПТГА трех групп относительно контроля. Полагают, что при артрозе НАДФН-оксидаза является важнейшим источником АФК как в тканях сустава, так и в крови [19]. Обнаружена корреляционная взаимосвязь между активностью НАДФН-оксидазы, степенью дегградации хряща и тяжестью протекания заболевания. Исследование активности миелопероксидазы, являющейся маркером воспалительной реакции, показало, что активность фермента в мононуклеарной фракции крови трех групп больных ПТГА возрастает на 102-130 % относительно контроля. В СЖ активность МПО возрастает на 268-347 % относительно плазмы крови в норме. В настоящем исследовании обнаружена корреляционная взаимосвязь между активностью МПО в мононуклеарной фракции крови и синовиальной жидкости I группы ($R=0,77$, $p<0,05$), II группы ($R=0,63$, $p<0,05$) и III группы ($R=0,76$, $p<0,05$) пациентов с ПТГА.

Как показало проведенное исследование, активность ксантиноксидоредуктазы (КОР) в плазме крови у пациентов с ПТГА была значительно выше, чем в контроле. Содержание мочевой кислоты (МК) в плазме крови у пациентов с ранним ПТГА (K/L 1,2) и поздним ПТГА (K/L 3) было значимо больше, чем у здоровых добровольцев ($p = 0,013$).

На основе изменений активности миелопероксидазы, ксантиноксидоредуктазы в мононуклеарной фракции и уровня мочевой кислоты в плазме крови нами был разработан тест для дифференциальной диагностики стадий гонартроза. Рассчитывается суммарный коэффициент K, после чего диагностируется стадия ПТГА. При выполнении условия $3,1 \leq K < 3,4$ диагностируют I стадию; при выполнении условия $3,4 \leq K < 3,9$ диагностируют II стадию; при выполнении условия $3,9 \leq K < 5,2$ диагностируют III стадию; при выполнении условия $K \geq 5,2$ диагностируют IV стадию гонартроза по шкале Kellgren-Lawrence. Описываемый способ позволяет своевременно диагностировать заболевание и подобрать необходимый курс терапии для пациента.

В результате проведения множественного линейного регрессионного анализа с учётом возраста, пола, ИМТ пациентов была получена высоко достоверная регрессионная модель ($r = 0,947$, $p = 0,00002$) прогрессирования ПТГА со стадией по шкале K/L в качестве зависимой переменной. В указанную модель из всех исследованных показателей включены два значимых фактора ($p < 0,01$) – активность КОР в СЖ и возраст пациента. При оценке рангов корреляций Спирмена оказалось, что со стадией ПТГА положительно коррелируют те же самые показатели: возраст, активность КОР в СЖ, а также ИМТ и пол пациента. Установлено, что артроз прогрессирует быстрее у женщин ($r = -0,346$, $p = 0,003$), а также у людей с повышенным ИМТ ($r = 0,481$, $p < 0,0001$). Возможными причинами того факта, что женщины более подвержены развитию гонартроза, являются анатомические (меньший объём хрящевой ткани), генетические и гормональные (колебания уровня эстрогенов) особенности женщин по сравнению с мужчинами [20]. С ИМТ пациента также положительно коррелирует уровень МК в плазме крови ($r = 0,286$, $p = 0,232$). Следовательно, активность КОР в СЖ является значимым предиктором рентгенологической стадии ПТГА, в том числе ранней (I) стадии.

Известно, что КОР экспрессируется синовиоцитами и другими клетками суставных тканей. КОР, особенно ксантинооксидазная изоформа, которая экспрессируется в результате развития воспаления при травме, играет значительную роль в развитии посттравматического артроза [21]. Следует отметить, что ксантинооксидаза особенно важна в патогенезе суставных заболеваний, поскольку более 50 % синовиальной КОР представлено именно оксидазной формой [21].

Таким образом, в молекулярных механизмах патогенеза ПТГА важнейшая роль принадлежит локальному и системному окислительному стрессу, который развивается в тканях сустава и крови. При ПТГА наблюдается существенный сдвиг в системе прооксиданты \leftrightarrow антиоксиданты в синовиальной жидкости и крови, сопровождающийся интенсификацией свободнорадикального окисления и усилением повреждения тканей сустава. Активность компонентов прооксидантной системы – МПО и КОР – в крови и синовиальной жидкости коррелировала с тяжестью патологического процесса при ПТГА.

Исследование выполнено на оборудовании ЦКП "Высокие технологии" ЮФУ в рамках базовой части госзадания МОН, проект № 6.6762.2017/БЧ.

Список литературы / References:

1. Anderson A.S., Loeser R.F. Why is osteoarthritis an age-related disease? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2010, vol. 24, pp. 15-26.
2. Lepetsos P., Papavassiliou A.G. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, vol. 1862, pp. 576-591.
3. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*, 2009, т. 11, с. 5-8. [Nasonova V.A. Osteoarthritis is a problem of polymorbidity. *Consilium Medicum*, 2009, vol. 11, pp. 5-8. (In Russ.)]
4. Punzi L., Galozzi P., Luisetto R., Favero M., Ramonda R., Oliviero F., Scanu A. Post-traumatic arthritis: overview on pathogenic mechanisms and role of inflammation. *RMD Open*, 2016, vol. 2, pp. 1-9.
5. Thomas A.C., Hubbard-Turner T., Wikstrom E.A., Palmieri-Smith R.M. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *J. Athletic Training*, 2017, vol. 52, pp. 491-496.
6. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 1968, vol. 97, pp. 77-89.
7. Шестаков В.А., Бойчевская Н.О., Шерстнев М.П. Хемиллюминесценция плазмы крови в присутствии перекиси водорода. *Вопр. мед. химии*, 1979, № 2, с. 132-137. [Shestakov V.A., Boichevskaya N.O., Sherstnev M.P. The chemiluminescence of blood plasma in the presence of hydrogen peroxide. *Vopr. Med. Khim.*, 1979, no. 2, pp. 132-137. (In Russ.)]
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии* / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977, с. 66-68. [Stal'naya I.D., Garishvili T.G., The method of determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid, in *Sovremennye metody v biokhimi* (Modern Methods Applied in Biochemistry), Orekhovich V.N., Ed., Moscow: Meditsina, 1977, pp. 66-68. (In Russ.)]
9. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика, 2004. [Golikov P.P., *Oksid azota v klinike neotlozhnykh zabolevani*. (Role of Nitrogen Oxide in Clinics of Urgent Diseases), Moscow: Medpraktika, 2004. (In Russ.)]
10. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопр. мед. химии*, 1999, т. 45, с. 14-15. [Sirota T.V. New approach to investigation of autooxidation of adrenaline and its use for change of superoxide dismutase. *Vopr. Med. Khim.*, 1999, vol. 45, pp. 14-15. (In Russ.)]
11. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело*, 1988, № 1, с. 16-19. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Maiorova I.G., Tokarev V.E. A method for determination of catalase activity, *Lab. Delo*, 1988, no. 1, pp. 16-19. (In Russ.)]
12. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. *Методические рекомендации*. СПб: ИКФ «Фолиант», 2000, 104 с. [Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. Metodi otsenki svobodnoradikalnogo okisleniya i antioksidantnoi sistemi organizma. Metodicheskie rekomendatsii (Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system. Guidelines), SPb: IKF "Foliant", 2000, 104 p. (In Russ.)]
13. Длужевская Т.С., Погорелова Т.Н., Афонин А.А. Активность НАДФН-оксидазы в оценке состояния новорожденных детей. *Педиатрия*, 1989, № 3, с. 44-47. [Dluzhevskaya T.S., Pogorelova T.N., Afonin A.A. NADPH_oxidase activity in determination of newborn health status. *Pediatriya*, 1989, no. 3, pp. 44-47. (In Russ.)]
14. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Спектрофотометрический метод определения миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках. *Лаб. дело*, 1991, № 3, с. 56-59. [Saidov M.Z., Pinegin B.V. Spectrophotometric method of myeloperoxidase assay in phagocytic cells, *Lab. Delo*, 1991, no. 3, pp. 56-59. (In Russ.)]
15. Avis P.G., Bergel F., Bray R.C. Cellular constituents. The chemistry of xanthine oxidase. *J. Chem. Soc.*, 1955, pp. 1100-1105.
16. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, vol. 177, pp. 1249-1262.
17. Abramson S.B. Osteoarthritis and nitric oxide. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, vol. 16, suppl. 2, S15-S20.
18. Castro R.R., Cunha F.Q., Silva F.S.Jr., Rocha F.A. A quantitative approach to measure joint pain in experimental osteoarthritis-evidence of a role for nitric oxide. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, vol. 14, pp. 769-776.
19. Hsu H.-C., Chang W.-M., Wu J.-Y., Huang C.-C., Lu F.-J., Chuang Y.-W., Chang P.-J., Chen K.-H., Hong C.-Z., Yeh R.-H., Liu T.-Z., Chen C.-H. Folate Deficiency Triggered Apoptosis of Synoviocytes: Role of Overproduction of Reactive Oxygen Species Generated via NADPH Oxidase/Mitochondrial Complex II and Calcium Perturbation. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, pp. 1-21.
20. Name S.L., Alexander R.A. Knee osteoarthritis in women. *Curr. Rev. Muskuloskelet. Med.*, 2013, vol. 6, pp. 182-187.
21. Stabler T., Zura R.D., Hsueh M.F., Kraus V.B. Xanthine oxidase injurious response in acute joint injury. *Clin. Chim. Acta*, 2015, vol. 451(Pt. B), pp. 170-174.

THE REGULATION OF FREE RADICAL OXIDATION IN BLOOD AND SYNOVIAL FLUID IN POSTTRAUMATIC GONARTHROSIS**Vnukov V.V.¹, Krolevets I.V.², Panina S.B.¹, Milyutina N.P.¹, Plotnikov A.A.¹, Zabrodin M.A.²**¹ Southern Federal University, Ivanovsky Academy of Biology and Biotechnology
Stachky st., 194/1, Rostov-on-Don, 344090, Russia; e-mail: npmilutina@sfnedu.ru² Rostov State Medical University
Nahichevansky lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract. The aim of the work is to study the role of the prooxidants↔antioxidants system and its regulation in the molecular mechanisms of posttraumatic gonarthrosis (PTGA). We examined 95 patients diagnosed with PTGA who were divided into 3 groups according to the stage of the disease (I-III) according to the Kellgren / Lawrence scale. The indices of oxidative stress in plasma, blood cells and synovial fluid (SF) were studied. As a control, the blood of 20 practically healthy donors of the corresponding sex and age was examined. The development of the degenerative process in the joint tissues at PTGA is accompanied by a violation of free radical homeostasis in the synovial environment of the joint and in the blood. The change in the parameters of luminol-dependent CL is accompanied by an increase in the intensity of lipid peroxidation (LPO) in plasma, erythrocytes and SF of patients with PTGA, which is confirmed by an increase in the level of MDA. Simultaneously, the level of nitrites / nitrates (NOx) increases in blood plasma and SF, which indicates the development of nitrosative stress. The development of PTGA was accompanied by dysfunction of the components of the antioxidant system, a decrease in the total antioxidant potential of plasma and synovial fluid in the groups of patients. The activity of the components of the prooxidant system - myeloperoxidase and xanthine oxidase - in the blood and SF correlated with the severity of the pathological process in PTGA. The local and systemic oxidative stress which develops in the joint tissues and blood plays a crucial role in PTGA.

Key words: *posttraumatic gonarthrosis, blood, synovial fluid, oxidative stress, prooxidants, antioxidants.*