

# ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЕЩЕСТВА У ПАЦИЕНТОК С ОСТЕОАРТРИТОМ И ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин, Р.Р. Фархутдинов, Р.М. Зарипова, Т.Р. Давлетшин  
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Антон Викторович Тюрин [anton.bgmu@gmail.com](mailto:anton.bgmu@gmail.com)

**Цель работы** – исследовать особенности метаболизма соединительной ткани у больных остеоартритом (ОА) и дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 95 пациенток с ОА, из них 70 с признаками ДСТ. Критерии включения: женский пол, возраст от 20 до 60 лет, ОА, который диагностировался на основании критериев Американской ассоциации ревматологов. Критерии исключения: травма нижних конечностей в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, овариэктомия, длительный (более 6 мес) прием глюкокортикоидных гормонов. Группу контроля составляли 50 практически здоровых женщин. Проводилось изучение клинических проявлений ДСТ у пациенток с ОА, уровней хрящевого матричного протеина (cartilage oligomeric matrix protein – СОМР) и гликозаминогликанов (ГАГ) сыворотки крови.

**Результаты.** Из 500 обследованных пациенток ОА был выявлен в 95 (19 %) случаях, в том числе в сочетании с ДСТ – в 70 (14 %). Полиостеоартроз был обнаружен у 38 (40 %) пациенток, изолированный гонартроз – у 30 (31,5 %), коксартроз – у 20 (21 %), остеоартроз голеностопных суставов – у 7 (7,3 %). Выявлено повышение концентрации СОМР у пациенток с сочетанной патологией до  $24,15 \pm 11,35$  мкмоль/л, с ОА – до  $18,26 \pm 6,35$  мкмоль/л, с ДСТ – до  $14,32 \pm 3,96$  мкмоль/л. Максимальная вариабельность показателей отмечалась в группе лиц с сочетанием ОА и ДСТ. Сывороточные концентрации ГАГ были повышены у пациенток с сочетанной патологией и изолированным ОА до  $53,65 \pm 21,5$  и  $46,96 \pm 15,82$  мкмоль/л соответственно. У пациенток с ДСТ повышение концентрации ГАГ не выявлялось.

**Заключение.** У лиц с ДСТ отмечается увеличение метаболизма межклеточного вещества. ДСТ в большей степени влияет на состояние фибриллярного компонента межклеточного вещества, нежели на его матричную составляющую. Дегградация хряща у пациенток на фоне ДСТ выше, чем у больных с изолированным ОА, что выражается дебютом заболевания в более раннем возрасте. СОМР является чувствительным маркером как ОА, так и ДСТ, что позволяет рассматривать его как перспективный маркер для ранней лабораторной диагностики данных состояний, в то время как сывороточные концентрации ГАГ не отражают особенности метаболизма хряща у лиц с ДСТ.

**Ключевые слова:** остеоартрит, остеоартроз, дисплазия соединительной ткани, фенотипические признаки дисплазии, гликозаминогликаны, олигомерный хрящевой матричный протеин, межклеточное вещество

## PECULIARITIES OF INTERCELLULAR SUBSTANCE METABOLISM OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

A.V. Tyurin, R.A. Davletshin, R.R. Farkhutdinov, R.M. Zaripova, T.R. Davletshin  
Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, 3 Lenin St., Ufa, 450000, Russia

**Objective of work:** to study the peculiarities of intercellular substance metabolism of patients with osteoarthritis (OA) and connective tissue dysplasia (CTD).

**Materials and methods.** 95 female patients with OA take part in the study; 70 of them have signs of CTD. Inclusion criteria: female sex, age from 20 to 60 y.o., OA diagnosed on the basis of criteria of the American Association of Rheumatology. Exclusion criteria: injury of the lower extremities in medical history, systemic connective tissue diseases, ovariectomy, prolonged (over 6 months) intake of glucocorticoid hormones. 50 almost healthy women were included into the reference group. Study of clinical phenomena of the CTD of patients with OA was performed, as well as the study of levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and glycosaminoglycans (GAGs) in the blood serum.

**Results.** In 500 of patients examined, OA was revealed with 95 cases (19 %) including combinations with CTD in 70 cases (14 %). Polyosteoarthritis was revealed with 38 (40 %) patients, isolated gonarthrosis was revealed with 30 (31.5 %) patients, coxarthrosis was revealed with 20 (21 %) patients, and osteoarthritis of ankle joints was revealed with 7 (7.3 %) patients. Increasing of the COMP concentration was revealed with patients with combined pathology of up to  $24.15 \pm 11.35$   $\mu\text{m}/\text{l}$ , with OA – up to  $18.26 \pm 6.35$   $\mu\text{m}/\text{l}$ , with CTD – up to  $14.32 \pm 3.96$   $\mu\text{m}/\text{l}$ . Maximum variability of indicators was marked in the group of people with the combination of OA and CTD. Serum GAG concentrations were increased with female patients with the combined pathology and isolated OA of up to  $53.65 \pm 21.5$  and  $46.96 \pm 15.82$   $\mu\text{m}/\text{l}$ , respectively. No increasing of GAG concentration was revealed with patients with CTD.

**Conclusion.** Increasing of the intercellular substance metabolism is observed with persons that suffer from CTD. To a greater degree, CTD affects the state of the fibrillar component of the intercellular substance as compared to its matrix component. Degradation of cartilage with patients on the CTD background is higher than of patients with isolated OA, which is expressed with the debut of disease at an earlier age. COMP is a sensitive marker of both OA and CTD, which allows considering it as a prospective marker for early laboratory diagnostics of these states, while serum concentrations of GAG do not display the peculiarities of the cartilage metabolism of persons that suffer from CTD.

**Key words:** osteoarthritis, osteoarthrosis, connective tissue dysplasia, phenotypic characteristics of dysplasia, glycosaminoglycans, cartilage oligomeric matrix protein, intercellular substance

### Введение

Остеоартрит (ОА) — полиэтиологичное заболевание с поражением всех компонентов сустава. Основной характеристикой ОА является повреждение суставного хряща, обусловленное нарушением синтеза или функционирования компонентов межклеточного вещества. Патогенез дегенеративных изменений окончательно не установлен. Одним из факторов, способствующих развитию ОА, может являться дисплазия соединительной ткани (ДСТ). В литературе имеются сведения о возможном влиянии ДСТ на развитие и течение соматических заболеваний [1–3]. Допускается, что в основе патогенеза ДСТ лежит нарушение морфофункциональных характеристик компонентов межклеточного вещества, в том числе гликозаминогликанов (ГАГ) и хрящевого олигомерного матриксного белка (cartilage oligomeric matrix protein – COMP) [4]. Последний, известный как тромбоспондин-5, — это неколлагеновый гликопротеин, который преимущественно обнаруживается в ткани хряща, а также присутствует в связках, мениске и синовиальной мембране. Молекулы COMP связывают между собой коллагеновые волокна и обеспечивают их механическую целостность [5, 6]. ГАГ — длинные неразветвленные молекулы полисахаридов, содержащие большое количество сульфатных и карбоксильных групп, что позволяет связываться с внеклеточными макромолекулами и компонентами клеточной поверхности, обеспечивая структурную организацию внеклеточного вещества соединительной ткани [7, 8]. Соответственно, нарушение метаболизма данных компонентов межклеточного вещества представляет определенный риск для развития ОА и, возможно, прогнозирует клиническое течение и исход болезни.

**Цель исследования** — изучить особенности метаболизма межклеточного вещества при ОА у лиц с признаками ДСТ.

### Материалы и методы

Были обследованы 500 женщин (пациенток терапевтического профиля Городской клинической больницы № 18 г. Уфы) в возрасте от 23 до 61 года, средний возраст —  $51,4 \pm 2,2$  года. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО БГМУ. Все пациент-

ки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: женский пол, возраст от 20 до 60 лет, ОА, который диагностировался на основании критериев Американской ассоциации ревматологов [9–11]. Критерии исключения: травма нижних конечностей в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, овариэктомия, длительный (более 6 мес) прием глюкокортикоидных гормонов. Стадии ОА определялись рентгенологически. Наличие и степень тяжести ДСТ оценивали клинически, с помощью фенотипической шкалы Т.И. Кадуриной [4]. Концентрацию COMP в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа на аппарате StatFax (США; 2002), с помощью диагностического набора фирмы IMMSO Diagnostics (США), ГАГ — карбазольной реакцией по методу Е.А. Косягиной [12].

Данные обрабатывались с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6.1, стандартных методов описательной статистики, вычислялся К-критерий Краскела–Уоллиса.

### Результаты

Среди 500 обследованных женщин ДСТ была диагностирована у 115 (23 %) больных, из них легкая степень ДСТ выявлена у 55 (47 %), средняя — у 38 (33 %) и тяжелая — у 19 (16 %) человек. Фенотипические признаки ДСТ, выявленные у обследованных больных, разделили на 2 группы: 1-я группа — это малоспецифичные, но часто встречающиеся: кариес (95 %), нарушение прикуса (87 %), сколиоз (80 %), миопия (65 %), хруст в суставах (60 %), плоскостопие (57 %), признаки вегетососудистой дистонии (55 %), варикозное расширение вен (45 %), склонность к легкому образованию гематом (40 %), пролапс митрального клапана (37 %), аномалии зубного ряда (36 %), носовые кровотечения (25 %); 2-я группа — более редкие, но обладающие высокой специфичностью и прогностической значимостью: грыжи (12 %), спланхноптозы (8 %), арахнодактилия (6 %), деформация грудной клетки (килевидная/воронковидная) (4 %), участки в виде папиросной бумаги/атрофические стрии (4 %), гиперэластичность кожи (3 %), долихостеномелия (2 %), поликистоз почек (2 %).

Таблица 1. Сывороточные концентрации СОМР в исследуемых группах

Показатель, единица измерения	Группы обследованных больных			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
$M \pm m$ , мкмоль/л	24,15 ± 11,35	18,26 ± 6,35	14,32 ± 3,96	11,31 ± 4,25
Me, мкмоль/л	23	20	13,5	10,75
Q1 (1-й квартиль), мкмоль/л	14,46	12,98	12,4	8,955
Q3 (3-й квартиль), мкмоль/л	32	22,69	15,38	13,26

Примечание. Здесь и в табл. 2:  $M \pm m$  – среднеарифметическое значение и стандартное отклонение; Me – медиана.

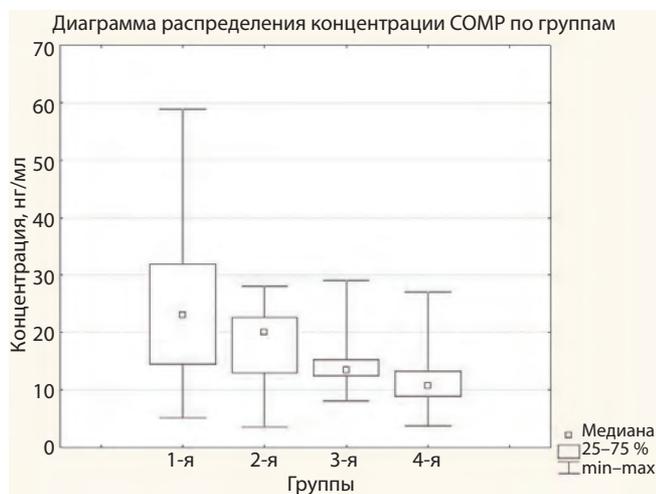


Рис. 1. Сывороточные концентрации СОМР в исследуемых группах

Из 500 обследованных пациенток ОА был выявлен у 95 (19 %) женщин, в том числе в сочетании с ДСТ – у 70 (14 %) человек. Изолированный гонартроз обнаружен у 30 (31,5 %) больных, коксартроз – у 20 (21 %), остеоартроз голеностопных суставов – у 7 (7,3 %). Полиостеоартроз наблюдался у 38 (40 %) пациенток.

Больные были сгруппированы следующим образом: в 1-ю группу вошли 70 пациенток с ОА и ДСТ (средний возраст 49,8 ± 9,6 года), во 2-ю – 25 пациенток с ОА без ДСТ (средний возраст 53,5 ± 6,5 года). Группа сравнения (3-я группа) включала в себя 46 пациенток с ДСТ без ОА (средний возраст 46,5 ± 12,3 года). Группу контроля (4-я группа) составили 50 пациенток без ОА и ДСТ (средний возраст 47,23 ± 11,0 года). Во всех исследуемых группах определены сывороточные концентрации СОМР. Результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Сывороточные концентрации СОМР при ДСТ были повышены, что также отмечено у лиц с ОА. Это, вероятно, обусловлено дегенеративными процессами, протекающими в соединительной ткани. При изолированной ДСТ (группа сравнения) уровень СОМР был повышен по сравнению с группой контроля, однако данные различия не достигли уровня статистической значимости ( $K = 1,629$ ;  $p > 0,01$ ). У пациенток, страда-

ющих ОА, концентрация СОМР в сыворотке крови была статистически значимо повышена по сравнению с группой сравнения и контрольной группой ( $K = 3,43$  и  $K = 6,12$  соответственно;  $p < 0,001$ ). Наличие фоновой ДСТ у пациенток с ОА сопровождалось статистически значимым повышением концентрации СОМР в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ( $K = 1,62$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует об усилении процессов дегенерации соединительной ткани преимущественно у пациенток с сочетанной патологией. Полученные результаты позволяют предположить наличие дефекта структуры СОМР у лиц с ДСТ, который, вероятно, ведет к нарушению морфофункциональных характеристик фибриллярного компонента межклеточного вещества и при воздействии экзогенных факторов может привести к развитию ОА.

В норме концентрация СОМР варьирует в пределах 8,67 ± 4,07 нг/мл [13]. По результатам исследования наибольшая вариабельность концентраций наблюдалась у больных с сочетанием ОА и ДСТ, тогда как у лиц с изолированным ОА амплитуда колебаний концентраций была ниже (см. рис. 1). Данный факт, вероятно, обусловлен генерализованным характером дегенеративных процессов в соединительной ткани при наличии ДСТ, а величина концентрации зависит от вовлеченности органов и систем. Минимальные и максимальные сывороточные концентрации СОМР у пациенток без ОА были в пределах референтных значений, хотя в целом в 3-й группе отмечалась тенденция к повышению.

Результаты исследования сывороточных концентраций ГАГ в группах представлены в табл. 2 и на рис. 2.

Концентрация ГАГ у женщин с ДСТ (группа сравнения) была сопоставима с таковой в группе контроля ( $K = 0,202$ ;  $p > 0,01$ ). У пациенток с ОА сывороточные концентрации ГАГ были статистически значимо выше, чем в группах сравнения и контроля ( $K = 3,35$  и  $K = 3,39$  соответственно;  $p < 0,001$ ). Показатели сывороточных концентраций ГАГ в 1-й и 2-й группах отличались незначительно ( $K = 0,39$ ;  $p > 0,01$ ). Очевидно, при ДСТ дегенеративные процессы в веществе соединительной ткани не связаны с нарушением строения или функции ГАГ. Вместе с тем при ОА наблюдается

Таблица 2. Сывороточные концентрации ГАГ в исследуемых группах

Показатель, единица измерения	Группы обследованных больных			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
M ± m, мкмоль/л	53,65 ± 21,5	46,96 ± 15,82	29,11 ± 11,5	28,9 ± 12,9
Me, мкмоль/л	59	51	26,5	29
Q1 (1-й квартиль), мкмоль/л	34,5	28	24,5	20,5
Q3 (3-й квартиль), мкмоль/л	69	58	31	38

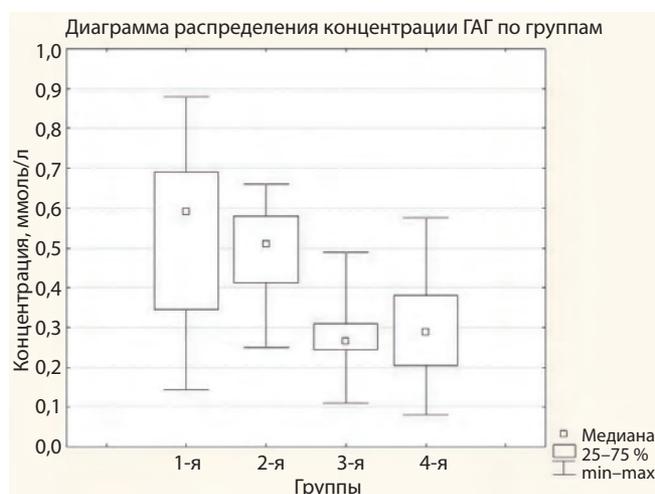


Рис. 2. Сывороточные концентрации ГАГ в исследуемых группах

повышение концентраций, что свидетельствует о вовлеченности данного компонента межклеточного матрикса в патологический процесс.

Концентрация ГАГ в сыворотке крови составляет в среднем  $41,3 \pm 2,3$  мкмоль/л [12]. У пациенток с ОА концентрации были значительно повышены, вариабельность показателей была выше у больных с сочетанием ОА и ДСТ (см. рис. 2). При отсутствии суставной патологии концентрации ГАГ были в пределах референтных значений, вариабельность была выше в группе контроля. В данном случае влияние ДСТ на метаболизм межклеточного вещества не наблюдается.

### Обсуждение

ДСТ – генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества [4]. ДСТ проявляется фенотипическими признаками, которые условно разделены на малые и большие критерии. По данным литературы, частота ДСТ в популяции может варьировать от 26 до 80 %, максимальное выявление наблюдается среди школьников – 62 % [14, 15]. Среди пациенток терапевтического профиля ДСТ выявлена у 23 % обследованных. У 60,8 % женщин

с ДСТ установлен диагноз ОА. В нашей работе ОА встречался чаще у женщин с комбинациями малых и больших критериев ДСТ, при ДСТ средней и тяжелой степени, что также отмечено Е.Ю. Алексенко и соавт. [1]. Биохимическая диагностика ДСТ не стандартизирована, определяют преимущественно продукты метаболизма коллагена и межклеточного вещества (оксипролин, С-концевые телопептиды и др.). В нашем исследовании не обнаружено статистически значимых отличий в уровнях сывороточных концентраций ГАГ между лицами с наличием ДСТ и ее отсутствием, хотя в литературе имеются упоминания о повышении концентрации ГАГ у лиц с ДСТ [16]. Сывороточные концентрации СОМР были повышены у лиц с ДСТ, однако различия не достигли уровня статистической значимости. В исследовании М.М. Бикбова и соавт. СОМР был повышен у детей с прогрессирующей миопией, которая может быть отнесена к симптомокомплексу ДСТ [17]. При ОА дегенерация хряща сопровождается увеличением уровней СОМР в сыворотке крови, что было также подтверждено рядом исследований и метаанализов [13, 18–20]. Роль сывороточных концентраций ГАГ как биохимического маркера у больных ОА исследовалась преимущественно отечественными учеными. Отмечены повышение уровней ГАГ у больных ОА различной локализации и влияние лечения и физиотерапии на их снижение [21]. В настоящее время определение концентрации ГАГ может иметь скорее научный, нежели практический интерес в связи с достаточно трудоемкой методикой постановки реакции [12]. Литературных данных о влиянии ДСТ на биохимические параметры дегенеративных процессов хряща нет. По результатам наших исследований, у больных ОА в сочетании с ДСТ сывороточные концентрации исследуемых маркеров выше, чем при изолированном ОА. В связи с этим уместно полагать, что при воздействии экзогенных факторов возможно развитие раннего ОА у лиц с ДСТ. Повышенные концентрации СОМР выявлялись как при ДСТ, так и при ОА. Данный факт, вероятно, детерминирован генетически, поскольку мутации в гене *COMP* приводят к нарушениям в структуре соединительной ткани, росте хрящей

и костных эпифизов [22, 23]. Возможно, генетический фактор является основной причиной, связывающей данные патологии, и критерием риска развития ОА при ДСТ.

### Заключение

Таким образом, у лиц с ДСТ отмечается увеличение метаболизма межклеточного вещества. Показано, что ДСТ в большей степени влияет на состояние фибриллярного компонента межклеточного вещества,

нежели на его матриксную составляющую. Деградация хряща у пациенток на фоне ДСТ выше, чем у больных с изолированным ОА, что выражается дебютом заболевания в более раннем возрасте. СОМР является чувствительным маркером как ОА, так и ДСТ, что позволяет рассматривать его как перспективный маркер для ранней лабораторной диагностики данных состояний, в то время как сывороточные концентрации ГАГ не отражают особенности метаболизма хряща у лиц с ДСТ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Особенности клинических проявлений дисплазий соединительной ткани у больных остеоартрозом. Кубанский научный медицинский вестник 2009;111(6):7–9. [Alexeyenko E.Yu., Govorin A.V. Peculiarities of clinical manifestations of connective tissue dysplasia with patients with osteoarthritis. Kuban Scientific Medical Herald 2009;111(6):7–9. (In Russ.).]
- Царегородцев А.Г. Сосудистая патология при дисплазии соединительной ткани в танатогенезе при внезапной смерти лиц молодого возраста. Сибирский медицинский журнал 2009;24(1):34–9. [Tsaregorodtsev A.G. Vascular pathology with connective tissue dysplasia in tanatogenesis with sudden death of young people. Siberian Medical Journal 2009;24(1):34–9. (In Russ.).]
- Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней. Сибирский медицинский журнал 2011; 26(3):9–13. [Yakovlev V.M., Nechayeva G.I. Systemic cases of connective tissue dysplasia: actuality of the problem in internal diseases clinic. Siberian Medical Journal 2011;26(3):9–13.]
- Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: Элби, 2009. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia: manual for physicians. St. Petersburg: Elbi, 2009. (In Russ.).]
- <http://rheumatology.org.ua/blog/articles/392/>.
- Chen H.C., Shah S.H., Li Y.J. et al. Inverse association of general joint hypermobility with hand and knee osteoarthritis and serum cartilage oligomeric matrix protein levels. *Arthritis Rheum* 2008;58(12):3854–64.
- Русова Т.В., Байтов В.С. Структура гликозаминогликанов у больных остеоартрозом: влияние топографии коленного сустава. Бюллетень СО РАМН 2012;32(2):54–60. [Rusova T.V., Baitov V.S. The structure of glycosaminoglycans of patients with osteoarthritis: effect of the knee joint topography. *Bulletin of SO RAMS* 2012;32(2):54–60. (In Russ.).]
- Stubendorff J.J., Lammentausta E., Struglics A. et al. Is cartilage sGAG content related to early changes in cartilage disease? Implications for interpretation of dGEMRIC. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(5):396–404.
- Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33(11):1601–10.
- Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991;34(5):505–14.
- Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039–49.
- Шараев П.Н., Пишков В.Н., Зубарев О.Н. и др. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани. Методические рекомендации. Ижевск, 1990. [Sharayev P.N., Pishkov V.N., Zubarev O.N. et al. Biochemical methods of analysis of indicators of connective tissues metabolism biopolymers. Methodological Recommendations. Izhevsk, 1990. (In Russ.).]
- Sowers M.F., Karvonen-Gutierrez C.A., Yosef M. et al. Longitudinal changes of serum СОМР and urinary СТХ-II predict x-ray defined knee osteoarthritis severity and stiffness in women. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17(12):1609–14.
- Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(6 прил 5):1–24. [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular therapy and prevention 2009;8(6 annex 5):1–24. (In Russ.).]
- Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Лечащий врач* 2008;(2):22–8. [Nechayeva G.I. Connective tissue dysplasia: main clinical syndromes, diagnosis wording, therapy. *Lechashchiy vrach* = Attending Physician 2008;(2):22–8. (In Russ.).]
- Эверт Л.С., Бороздун С.В., Боброва Е.И. и др. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров. *Журнал Сибирского федерального университета. Химия* 2009;2(4):385–90. [Evert L.S., Borozdun S.V., Bobrova E.I. et al. Diagnostics of connective tissue dysplasia with the use of biomarkers. *Journal of the Siberian Federal University. Chemistry* 2009;2(4):385–90. (In Russ.).]
- Бикбов М.М., Даутова З.А., Саматова Р.Р. и др. Некоторые биохимические показатели крови при приобретенной близорукости у детей. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2009;(3):52–4. [Bikbov M.M., Dautova Z.A., Samatova R.R. et al. Certain biochemical blood indicators with acquired myopia of children. *Herald of the Russian Military Medical Academy* 2009;(3):52–4. (In Russ.).]
- Aslam I., Perjar I., Shi X.A. et al. Associations between biomarkers of joint metabolism, hand osteoarthritis, and hand pain and function: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol* 2014; 41(5):938–44.
- Valdes A.M., Meulenbelt I., Chassaing E. et al. 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. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22(5):683–9.
- Jordan J.M. Cartilage oligomeric matrix protein as a marker of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2004;70:45–9.
- Васильева Л.В., Стародубцева И.А., Барсукова Н.А. Лечение больных остеоартрозом с использованием низкоинтенсив-

ного лазерного излучения. Научно-практическая ревматология\_2008;(3):85–9. 21. [Vasiliyeva L.V., Starodubtseva I.A., Barsukova N.A. Therapy for patients with osteoarthritis with the use of low-intensity laser radiation. Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Scientific and Practical

Rheumatology 2008;(3):85–9. (In Russ.)].  
22. Briggs M.D., Brock J., Ramsden S.C., Bell P.A. Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias. Eur J Hum Genet 2014;22(11): 1278–82.

23. Briggs M.D., Mortier G.R., Cole W.G. et al. Diverse mutations in the gene for cartilage oligomeric matrix protein in the pseudoachondroplasia-multiple epiphyseal dysplasia disease spectrum. Am J Hum Genet 1998;62(2): 311–9.