

УДК 616.72-002: 577.151.63
DOI 10.17721/1728.2748.2023.93.29-33

Ю. Тугаров, асп.
e-mail: tugarovdoc@gmail.com,
К. Дворщенко, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРИТ ПІСЛЯ SARS-CoV-2-ІНФЕКЦІЇ

Коронавірусна хвороба 2019 (Coronavirus disease 2019, COVID-19), викликана вірусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), здійснює руйнівний вплив на здоров'я людей багатьох країн світу. Відомо, що вірус SARS-CoV-2, крім ураження паренхіми легень, може ушкоджувати інші системи органів та ускладнювати стан пацієнтів із коморбідними захворюваннями, зокрема остеоартритами (ОА). Важливу роль у патогенезі ОА відіграє окисний стрес, розвиток якого пов'язаний із порушенням окисно-антиоксидантної рівноваги.

Метою пропонованої роботи було визначення показників антиоксидантної системи у плазмі крові хворих на ОА після SARS-CoV-2-інфекції. Усіх учасників дослідження було поділено на три експериментальні групи: I – умовно здорові люди, II – пацієнти з ОА колінних суглобів II–III ступеня, III група – пацієнти з ОА колінних суглобів II–III ступеня, які перенесли легку або середньотяжку форму COVID-19 6–9 місяців тому. Супероксиддисмутазу і каталазу активності та вміст сульфгідрильних груп визначали загальноприйнятими біохімічними методами. Обробку результатів проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Установлено, що у плазмі крові хворих на ОА, які одужали від COVID-19, знижувалася активність антирадикальних ферментів (супероксиддисмутазу й каталазу) і зменшувалася вміст сполук, які містять SH-групи (білкової і небілкової природи). Отримані результати свідчать про зсув окисно-антиоксидантної рівноваги в напрямку інтенсифікації прооксидантних процесів. Ці порушення були більш значимими порівняно з пацієнтами з ОА, які не хворіли на COVID-19. Можна припустити, що у хворих на ОА після інфікування SARS-CoV-2 можливий більш тяжкий перебіг хвороби суглобів і розвиток ускладнень.

Ключові слова: SARS-CoV-2, COVID-19, остеоартрит, плазма крові, антиоксидантна система.

Вступ. У 2019 році у світі спалахнула коронавірусна хвороба (Coronavirus disease 2019, COVID-19), яка набула масштабів епідемії. COVID-19 – високонкалібозне вірусне захворювання, спричинене тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). Пандемія COVID-19 спричиняє руйнівний вплив на здоров'я і добробут людей та, імовірно, буде продовжувати впливати на економіку країн і соціальне життя їхнього населення [1–3].

На території України COVID-19 вперше було діагностовано 3 березня 2020 року в м. Чернівці. Вже 13 березня було зафіксовано перший летальний випадок унаслідок коронавірусної інфекції. За статистикою на 4 липня 2023 року в Україні зафіксовано 4 809 624 випадків зараження COVID-19, з них летальних – 105 505 [4].

Відомо, що вірус SARS-CoV-2, крім характерних легеневих виявів дихальної недостатності та пневмонії, може викликати розвиток позалегенових симптомів, ушкоджувати інші системи органів та ускладнювати стан пацієнтів із коморбідними захворюваннями [5, 6]. Важливу групу хронічних патологій становить остеоартрит (ОА) – дегенеративне захворювання суглобів, яке характеризується втратою хрящової тканини в суглобах, формуванням осередку запалення і є основною причиною розвитку інвалідності й непрацездатності населення. Інфікування таких пацієнтів коронавірусною інфекцією може значно ускладнити перебіг ОА. Згідно з даними літератури [7], у 15 % людей, хворих на COVID-19, виникає артралгія. Крім того, на тлі коронавірусної інфекції у деяких пацієнтів зафіксовано випадки розвитку реактивного або вірусного артрити [8–10]. Є очевидний зв'язок між формуванням артритів та інфікуванням вірусом SARS-CoV-2. Залишаються невивченими механізми дистальної дії вірусу на організм хворих від місця первинної інфекції SARS-CoV-2.

Дослідження останніх років підкреслюють важливу роль окисного стресу й активних форм кисню (АФК) під час розвитку та прогресування патології суглобів [11, 12]. Ключовою ланкою у підтримці активності вільноради-

кальних процесів на фізіологічному рівні є антиоксидантна система. Відомо, що прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс за ОА може бути наслідком активації вільнорадикальних реакцій та/або недостатнього функціонування системи антиоксидантного захисту [11, 12]. Отже, аналіз стану антиоксидантної системи організму за ОА є важливим для визначення тяжкості перебігу як самого патологічного процесу, так і оцінювання ефективності його лікування.

Тому метою роботи було визначити показники антиоксидантної системи (супероксиддисмутазу й каталазу активності, вміст загальних, білок-зв'язаних і небілкових сульфгідрильних (SH-) груп) у плазмі крові хворих на ОА після SARS-CoV-2-інфекції.

Об'єкт та методи досліджень. У дослідженні брали участь 46 пацієнтів віком від 39 до 70 років, які перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в ортопедичному спеціалізованому медичному центрі "Ортоклініка" (м. Тернопіль, Україна). У 36 пацієнтів на підставі клінічних і рентгенологічних критеріїв було встановлено діагноз "остеоартрит колінних суглобів II–III ступеня". На етапі відбору всім хворим робили рентгенографію колінних суглобів у прямій (передньо-задній) і боковій проєкціях. Оцінювання інтенсивності болю і функціонального стану колінних суглобів хворих проводили за допомогою розрахунку індексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), який підраховували на основі тестування, що включає 24 запитання, які відображають вираженість больових відчуттів (5 запитань), скутості (2 запитання) і функціональної активності (17 запитань) [13].

Усі учасники дослідження були поділені на три експериментальні групи. До першої групи (n=10) було включено умовно здорових людей, до другої (n=22) – пацієнтів з ОА колінних суглобів II–III ступеня, у яких виключали можливу супутню наявність коронавірусної інфекції шляхом проведення епідеміологічного анамнезу кожного пацієнта, а також наявність контактів із хворими на COVID-19. Третя група (n=14) – пацієнти з ОА колінних суглобів II–III ступеня, які перенесли легку або середньотяжку

форму COVID-19 6 – 9 місяців тому. Діагноз COVID-19 було підтверджено за допомогою молекулярного аналізу (RT-PCR) зразків мазків із носоглотки. Усі учасники, які добровільно погодилися взяти участь у дослідженні, ознайомилися і підписали відповідну форму інформованої згоди. Дослідження були виконані з дотриманням основних положень "Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини", затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013), ICH GCP (1996), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. і схвалені Комітетом з етики медичного центру "Ортоклініка" (м. Тернопіль, Україна). Вжито всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Збір біологічного матеріалу проводили на базі спеціалізованого медичного центру "Ортоклініка", м. Тернопіль. Кров отримували пункцією з ліктьової вени пацієнта натще, переносили у пробірку з антикоагулянтом, щоб запобігти її згортанню. Плазму крові отримували шляхом центрифугування протягом 15 хв при 2000 g.

Супероксиддисмутазну активність визначали за здатністю ферменту конкурувати із нітросинім тетразолієм за супероксидні радикали [14]. Каталазну активність вимірювали за кількістю незруйнованого гідроген пероксиду у пробі [15]. Вміст загальних, білок-зв'язаних і небілкових сульфгідрильних (SH-) груп вимірювали за методом Елмана [16]. Визначення концентрації білка проведено за методом Лоурі [17]. Отримані дані тестували на нормальне розподілення за допомогою тесту Шапіро – Вілка з використанням програмного пакету "GraphPad Prism 8.4.3" ("GraphPad Software Inc.", США). Подальший обрахунок результатів здійснювали за допомогою Н-критерію Крускала – Уолліса із посттестом Данна та представляли у вигляді середнього арифметичного $\pm$ стандартна похибка середнього. Результати вважали значущими при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Вільні радикали, зокрема АФК, є побічними продуктами клітинного метаболізму. За фізіологічних умов вони виконують роль

вторинних месенджерів. Однак при дегенеративних і запальних захворюваннях, у тому числі й за ОА, утворення АФК різко збільшується, що призводить до ураження клітин, тканин і органів організму [18, 19]. Відомо, що гіперпродукція АФК залучена у розвиток больових відчуттів [20]. Важливу роль у знешкодженні вільних радикалів виконують антиоксидантні ферменти. Першою лінією антиоксидантного захисту організму від АФК є ферменти супероксиддисмутази й каталази. Супероксиддисмутаза каталізує реакцію дисмутації супероксидного радикала (O_2^-) – одного з найшкідливіших видів окиснювачів, які визначаються при патологічних станах. За фізіологічних умов супероксиддисмутаза підтримує його концентрацію на досить низькому рівні, що зменшує токсичну дію супероксидного радикала на організм. Біологічне значення каталази полягає у розкладанні гідроген пероксиду на воду й молекулярний кисень. Гідроген пероксиду (H_2O_2) є важливим посередником для внутрішньо- та міжклітинного передання сигналів як для стресових, так і нестресових реакцій. Крім того, він бере участь в окисненні біологічних молекул [21]. Завдяки сумісній роботі вищевказаних антиоксидантних ферментів рівень вільних радикалів підтримується на фізіологічному рівні. Таким чином, ці ферменти є важливими показниками інтенсивності вільнорадикальних процесів в організмі [22].

При оцінюванні ферментативної ланки антиоксидантного захисту виявлено, що супероксиддисмутазна активність у плазмі крові групи хворих на ОА знижувалася в 1,4 раза порівняно із групою умовно здорових людей (табл. 1). Показано, що ферментативна активність цього показника у плазмі крові пацієнтів з ОА, які хворіли на COVID-19, зменшувалася в 1,3 раза відносно групи хворих на ОА. Установлено, що у плазмі крові хворих на ОА каталазна активність знижувалася в 1,6 раза відносно даного показника у здорових людей (табл. 1). Під час проведення дослідження виявлено, що у плазмі крові пацієнтів з ОА, які перенесли COVID-19, каталазна активність зменшувалася в 1,4 раза відносно групи хворих на ОА (табл. 1).

Таблиця 1. Активність антиоксидантних ферментів у плазмі крові дослідних груп, ($M \pm m$)

Групи людей	Показник	Супероксиддисмутаза, ум. од. $\times$ $xv^{-1} \times$ мг білка $^{-1}$	Каталаза, мкмоль $\times$ $xv^{-1} \times$ мг білка $^{-1}$
Умовно здорові (n = 10)		3,05 $\pm$ 0,27	11,76 $\pm$ 1,05
Остеоартрит (n = 22)		2,18 $\pm$ 0,19*	7,21 $\pm$ 0,64*
Остеоартрит + COVID-19 (n = 14)		1,64 $\pm$ 0,15**	5,18 $\pm$ 0,51**

* – $p < 0,05$ відносно умовно здорових людей; ** – $p < 0,05$ відносно групи людей з остеоартритом.

Показане зниження активності антирадикальних ферментів у плазмі крові хворих на ОА, як за відсутності в анамнезі COVID-19, так і після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції, створює умови для надмірного накопичення АФК. Втрата першої лінії антиоксидантного захисту організму від ушкоджень вільними радикалами, які мають високу реакційну здатність, підвищує окиснення біологічних молекул (білків, ліпідів, нуклеїнових кислот). За ОА АФК здатні викликати деградацію хряща безпосередньо шляхом розщеплення колагену, агрекану й активації матричних металопротеїназ – родини ферментів, які відіграють ключову роль у руйнуванні хряща. Крім того, АФК можуть діяти опосередковано, модулюючи чутливі до редокс-статусу сигнальні шляхи, які контролюють експресію генів, задіяних у розвиток ОА [22, 23].

Важливими показниками антиоксидантної системи є біомолекули, які містять сульфгідрильні групи. Сірка тіолової групи наділяє такі сполуки низкою вузькоспеціалізованих і унікальних властивостей, завдяки яким такі біомолекули виконують багато різноманітних функцій. До головного мобільного пулу речовин, що містять SH-групи, належить низькомолекулярна тіолова сполука – трипептид глутатіон (GSH). Він бере участь у детоксикації як ксенобіотиків, так і ендогенних сполук. Глутатіон є найвідомішим природним антиоксидантом [24]. Отже, глутатіон відіграє важливу роль у захисті клітин від окисного пошкодження, токсичності ксенобіотичних електрофілів і підтримці окисно-відновного гомеостазу. Також сульфгідрильні групи входять до складу високомолекулярних білків (білок-зв'язані SH-групи). Зазвичай високо-

консервативні цистеїни в білках переважно містяться у функціонально або структурно важливих ділянках, де вони діють як стабілізуючі, каталітичні, такі, що зв'язують метали, та/або окисно-відновні регульовальні елементи [25, 26]. Отже, низькомолекулярні тіоли й цистеїнові тіоли захищають інші біомолекули від окиснювальних і ксенобіотичних стресорних факторів, підтримують окисно-відновний гомеостаз і беруть участь у сигнальних процесах в організмі.

Показано, що у плазмі крові людей, хворих на ОА, вміст сульфгідрильних груп зменшувався: небілкових SH-груп – в 1,4 раза, білкових і загальних SH-груп – в 1,5 раза відносно групи умовно здорових людей. Установлено, що у плазмі крові пацієнтів з ОА, які хворіли на COVID-19, вміст небілкових SH-груп, білкових і загальних SH-груп зменшувався в 1,3 раза відносно групи хворих на ОА (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст сульфгідрильних (SH-) груп у плазмі крові дослідних груп, мкмоль × мг білка⁻¹ (M ± m)

Групи людей	Показник	Небілкові SH-групи	Білкові SH-групи	Загальні SH-групи
Умовно здорові (n = 10)		0,45 ± 0,04	5,23 ± 0,49	5,68 ± 0,53
Остеоартрит (n = 22)		0,32 ± 0,03*	3,49 ± 0,34*	3,81 ± 0,37*
Остеоартрит + COVID-19 (n = 14)		0,25 ± 0,02*#	2,62 ± 0,24*#	2,87 ± 0,26*#

* – p < 0,05 відносно умовно здорових людей; # – p < 0,05 відносно групи людей з остеоартритом.

Показане нами зниження вмісту сполук, які містять небілкові SH-групи, у плазмі крові хворих на ОА, а також тих, хто мав в анамнезі COVID-19, може свідчити про зменшення пулу відновленого глутатіону. Його дефіцит буде знижувати антиоксидантний захист, а також порушувати регуляцію клітинних процесів: синтез ДНК і білка, експресію генів, клітинну проліферацію, апоптоз тощо. Дефіцит глутатіону сприяє розвитку окисного стресу, який відіграє ключову роль у патогенезі багатьох захворювань, включаючи ОА [27, 28].

Установлене зниження вмісту білкових SH-груп, зокрема цистеїнових і метіонінових залишків, може бути результатом окиснення білків унаслідок надмірного утворення вільних радикалів, зокрема АФК, що призводить до утворення у білкових молекулах як оборотних, так і необоротних модифікацій. Наприклад, взаємодія гідроген пероксиду з депротонованим цистеїнілтіолом білків утворює окиснений тіол або сульфенову кислоту (R-SOH). Сульфенову кислоту можна знову окиснити з утворенням гіпероксисеного цистеїну сульфінлової кислоти (R-SO₂H). З підвищенням рівня реакційноздатних видів цистеїни можуть бути окиснені до сульфенової кислоти (R-SO₂H). У той час як утворення сульфенових кислот є ферментативно оборотним за допомогою ферментних систем глутатіону й тіоредоксину, сульфінловий стан може бути змінений ферментативно лише в певних білках. Вважають, що модифікація до сульфенової кислоти є необоротною, що може свідчити про незворотне пошкодження білків і порушення їхніх функцій [29, 30].

Отримані нами результати свідчать про зниження антиоксидантного захисту в організмі хворих на ОА. У пацієнтів, які мали коронавірусну інфекцію, виявлено більшу нестачу компонентів антиоксидантної системи як ферментативної (супероксиддисмутаза й каталаза), так і неферментативної (глутатіон) ланки. Наслідком дисбалансу між утворенням вільних радикалів і ендогенними механізмами антиоксидантного захисту є розвиток окисного стресу, який викликає окисну модифікацію основних клітинних компонентів, що є одним із ключових механізмів у патогенезі ОА.

Висновки. У ході проведених нами експериментальних досліджень виявлено зниження активності антирадикальних ферментів (супероксиддисмутази й каталази) і зменшення вмісту сполук, що містять SH-групи (білко-

вої і небілкової природи), у плазмі крові хворих на ОА, які мали SARS-CoV-2-інфекцію. Вказані зміни досліджуваних показників системи антиоксидантного захисту можуть свідчити про зсув окисно-антиоксидантної рівноваги в напрямку інтенсифікації прооксидантних процесів. Ці порушення більш значні порівняно з пацієнтами з ОА, які не хворіли на COVID-19. На основі отриманих нами результатів можна зробити припущення, що у хворих на ОА після інфікування SARS-CoV-2 можливий більш тяжкий перебіг хвороби суглобів і розвиток ускладнень. Такі пацієнти потребують персоніфікованого підходу до проведення терапії як від COVID-19, так і подальшого лікування ОА після перенесеної коронавірусної інфекції.

Список використаних джерел

1. Peeling, R. W. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control / Peeling, R. W., Heymann, D. L., Teo, Y. Y., Garcia, P. J. // *Lancet*, 399(10326), 2022. P. 757-768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1)
2. Fernández-de-Las-Peñas, C. Long-COVID symptoms in individuals infected with different SARS-CoV-2 variants of concern: A systematic review of the literature / Fernández-de-Las-Peñas, C., Notarte, K. I., Peligro, P. J., Velasco, J. V., Ocampo, M. J., Henry, B. M., Arendt-Nielsen, L., Torres-Macho, J., Plaza-Manzano, G // *Viruses*, 14(12), 2022. P. 2629. <https://doi.org/10.3390/v14122629>
3. Jeong Y. J. Current and emerging knowledge in COVID-19 / Jeong, Y. J., Wi, Y. M., Park, H., Lee, J. E., Kim, S. H., Lee, K. S. // *Radiology*, 306(2), 2023. P. e222462. <https://doi.org/10.1148/radiol.222462>
4. Міністерство охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://covid19.gov.ua/>
5. Davis, H. E. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., Topol, E. J. // *Nat Rev Microbiol*, 21(3), 133-146. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
6. Zhang, J. J. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality / Zhang, J. J., Dong, X., Liu, G. H., Gao, Y. D. // *Clin Rev Allergy Immunol*, 64(1), 90-107. 2023. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
7. Schett, G. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis / Schett, G., Manger, B., Simon, D., Caporali, R. // *Nat Rev Rheumatol*, 16(8), 465-470. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0451-z>
8. Farisogullari, B. COVID-19-associated arthritis: an emerging new entity? / Farisogullari, B., Pinto, A. S., Machado, P. M. // *RMD Open*, 8(2), e002026. 2020. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002026>
9. Migliorini, F. Reactive arthritis following COVID-19 current evidence, diagnosis, and management strategies / Migliorini, F., Bell, A., Vaishya, R., Eschweiler, J., Hildebrand, F., Maffulli, N. // *J Orthop Surg Res*, 18(1), 205. 2023. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03651-6>
10. Slouma, M. Reactive arthritis occurring after COVID-19 infection: a narrative review / Slouma, M., Abbes, M., Mehmi, T., Dhahri, R., Metoui, L., Gharsallah, I., Louzir, B. // *Infection*, 51(1):37-45. 2023. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01858-z>

11. Ansari, M. Y. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols / Ansari, M. Y., Ahmad, N., Haqqi, T. M. // *Biomed Pharmacother*, 129, 110452. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452>
12. Liu, L. The role of oxidative stress in the development of knee osteoarthritis: A comprehensive research review / Liu, L., Luo, P., Yang, M., Wang, J., Hou, W., Xu, P. // *Front Mol Biosci*, 9, 1001212. 2020. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1001212>
13. McConnell, S. The Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties / McConnell, S., Kolopack, P., Davis, A. M. // *Arthritis Care Res*, 45(5), 453–61. 2001. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w)
14. Durak, A. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction / Durak, I., Yurtarslan, Z., Canbolat, O., Akyol, O. (1993). // *Clin Chim Acta*, 214(1), 103–4. 1993. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(93\)90307-p](https://doi.org/10.1016/0009-8981(93)90307-p)
15. Goth, L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range / Goth, L. // *Clin Chim Acta*, 196(2-3), 143–51. 1991. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(91\)90067-m](https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90067-m)
16. Ellman, G. Tissue sulfhydryl groups / Ellman, G. // *Arch. Biochem. Biophys*, 82(1), 70–77. 1959. [https://doi.org/doi: 10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6)
17. Lowry, O. Protein measurement with Folin phenol reagent / Lowry, O., Rosebrough, N., Farr, A., Randal, R. // *J. Biol. Chem*, 193(1), 265–275. 1951. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)52451-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)52451-6/pdf)
18. Bolduc, J. A. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis / Bolduc, J. A., Collins, J. A. and Loeser, R. F. // *Free Radic Biol Med*, 132, 73–82. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.038>
19. Javor, P. Mitochondrial dysfunction affects the synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis differently / Javor, P., Mácsai, A., Butt, E., Baráth, B., Jász, D. K., Horváth, T., Baráth, B., Csonka, Á., Török, L., Varga, E., Hartmann, P. // *Int J Mol Sci*, 23(14), 7553. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23147553>
20. Yamacita-Borin, F. Y. Superoxide anion-induced pain and inflammation depends on TNF α /TNFR1 signaling in mice / Yamacita-Borin, F. Y., Zarpelon, A. C., Pinho-Ribeiro, F. A., Fattori, V., Alves-Filho, J. C., Cunha, F. Q., Cunha, T. M., Casagrande, R., Verri, W. A. // *Neurosci Lett*, 605, 53–8. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.015>
21. Liu, G. USP7 inhibition alleviates H₂O₂-induced injury in chondrocytes via inhibiting NOX4/NLRP3 pathway / Liu, G., Liu, Q., Yan, B., Zhu, Z., Xu, Y. // *Front Pharmacol*, 11, 617270. 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.617270>. eCollection 2020.
22. Zahan, O.-M. The evaluation of oxidative stress in osteoarthritis / Zahan, O.-M., Serban, O., Gherman, C., and Fodor D. // *Med Pharm Rep*, 93(1), 12–22. 2020. <https://doi.org/10.15386/mpr-1422>
23. Bolduc, J. A. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis / Bolduc, J. A., Collins, J. A., Loeser, R. F. // *Free Radic Biol Med*, 132, 73–82. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.038>
24. Gaucher, C. Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies / Gaucher, C., Boudier, A., Bonetti, J., Clarot, I., Leroy, P., and Parent M. // *Antioxidants (Basel)*, 7(5), 62. 2018. <https://doi.org/10.3390/antiox7050062>
25. Ulrich, K. The role of thiols in antioxidant systems / Ulrich, K., Jakob, U. // *Free Radic Biol Med*, 140, 14–27. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.035>
26. Kükürt, A. Thiols: role in oxidative stress-related disorders / Kükürt, A., Gelen, V., Başer, Ö. F., Deveci, H. A., Karapehlivan, M. // In book: Atukeren P. *Accenting Lipid Peroxidation*. Chapter. BoD – Books on Demand, 2021. 158 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96682>
27. Labarrere, C. A. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation / Labarrere, C. A., Kassab, G. S. // *Front Nutr*, 9, 1007816. 2022. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1007816>
28. Zhu, S. Glutathione as a mediator of cartilage oxidative stress resistance and resilience during aging and osteoarthritis / Zhu, S., Makosa, D., Miller, B., Griffin, T. M. // *Connect Tissue Res*, 61(1), 34–47. 2020. <https://doi.org/10.1080/03008207.2019.1665035>
29. Turell, L. Mechanisms and consequences of protein cysteine oxidation: the role of the initial short-lived intermediates / Turell, L., Zeida, A., Trujillo, M. // *Essays Biochem*, 64(1), 55–66. 2020. <https://doi.org/10.1042/EB20190053>
30. Garrido Ruiz, D., Sandoval-Perez, A., Rangarajan, A. V., Gunderson, E. L., Jacobson, M. P. (2022). Cysteine oxidation in proteins: structure, biophysics, and simulation. *Biochemistry*, 61(20), 2165–2176. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.2c00349>
- different SARS-CoV-2 variants of concern: A systematic review of the literature. *Viruses*, 14(12), 2629. <https://doi.org/10.3390/v14122629>
3. Jeong, Y. J., Wi, Y. M., Park, H., Lee, J. E., Kim, S. H., Lee, K. S. (2023). Current and emerging knowledge in COVID-19. *Radiology*, 306(2), e222462. <https://doi.org/10.1148/radiol.222462>
4. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://covid19.gov.ua/>
5. Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*, 21(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
6. Zhang, J. J., Dong, X., Liu, G. H., Gao, Y. D. (2023). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*, 64(1), 90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
7. Schett, G., Manger, B., Simon, D., Caporali, R. (2020). COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 16(8), 465–470. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0451-z>
8. Farisogullari, B., Pinto, A. S., Machado, P. M. (2022). COVID-19-associated arthritis: an emerging new entity? *RMD Open*, 8(2), e002026. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002026>
9. Migliorini, F., Bell, A., Vaishya, R., Eschweiler, J., Hildebrand, F., Maffulli, N. (2023). Reactive arthritis following COVID-19 current evidence, diagnosis, and management strategies. *J Orthop Surg Res*, 18(1), 205. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03651-6>
10. Slouma, M., Abbes, M., Mehmi, T., Dhahri, R., Metoui, L., Gharsallah, I., Louzir, B. (2023). Reactive arthritis occurring after COVID-19 infection: a narrative review. *Infection*, 51(1):37–45. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01858-z>
11. Ansari, M. Y., Ahmad, N., Haqqi, T. M. (2020). Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomed Pharmacother*, 129, 110452. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452>
12. Liu, L., Luo, P., Yang, M., Wang, J., Hou, W., Xu, P. (2022). The role of oxidative stress in the development of knee osteoarthritis: A comprehensive research review. *Front Mol Biosci*, 9, 1001212. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1001212>
13. McConnell, S., Kolopack, P., Davis, A. M. (2001). The Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Care Res*, 45(5), 453–61. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w)
14. Durak, I., Yurtarslan, Z., Canbolat, O., Akyol, O. (1993). A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta*, 214(1), 103–4. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(93\)90307-p](https://doi.org/10.1016/0009-8981(93)90307-p)
15. Goth, L. (1991). A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta*, 196(2-3), 143–51. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(91\)90067-m](https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90067-m)
16. Ellman, G. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys*, 82(1), 70–77. [https://doi.org/doi: 10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6)
17. Lowry, O., Rosebrough, N., Farr, A., Randal, R. (1951). Protein measurement with Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem*, 193(1), 265–275. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)52451-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)52451-6/pdf)
18. Bolduc, J. A., Collins, J. A. and Loeser, R. F. (2019). Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis. *Free Radic Biol Med*, 132, 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.038>
19. Javor, P., Mácsai, A., Butt, E., Baráth, B., Jász, D. K., Horváth, T., Baráth, B., Csonka, Á., Török, L., Varga, E., Hartmann, P. (2022). Mitochondrial dysfunction affects the synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis differently. *Int J Mol Sci*, 23(14), 7553. <https://doi.org/10.3390/ijms23147553>
20. Yamacita-Borin, F. Y., Zarpelon, A. C., Pinho-Ribeiro, F. A., Fattori, V., Alves-Filho, J. C., Cunha, F. Q., Cunha, T. M., Casagrande, R., Verri, W. A. (2015). Superoxide anion-induced pain and inflammation depends on TNF α /TNFR1 signaling in mice. *Neurosci Lett*, 605, 53–8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.015>
21. Liu, G., Liu, Q., Yan, B., Zhu, Z., Xu, Y. (2021). USP7 inhibition alleviates H₂O₂-induced injury in chondrocytes via inhibiting NOX4/NLRP3 pathway. *Front Pharmacol*, 11, 617270. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.617270>. eCollection 2020.
22. Zahan, O.-M., Serban, O., Gherman, C., and Fodor D. (2020). The evaluation of oxidative stress in osteoarthritis. *Med Pharm Rep*, 93(1), 12–22. <https://doi.org/10.15386/mpr-1422>
23. Bolduc, J. A., Collins, J. A., Loeser, R. F. (2019). Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis. *Free Radic Biol Med*, 132, 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.038>
24. Gaucher, C., Boudier, A., Bonetti, J., Clarot, I., Leroy, P., and Parent M. (2018). Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies. *Antioxidants (Basel)*, 7(5), 62. <https://doi.org/10.3390/antiox7050062>
25. Ulrich, K. and Jakob, U. (2019). The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radic Biol Med*, 140, 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.035>
26. Kükürt, A., Gelen, V., Başer, Ö. F., Deveci, H. A. and Karapehlivan, M. (2021). *Thiols: role in oxidative stress-related disorders*. In book: Atukeren P. *Accenting Lipid Peroxidation*. Chapter. BoD – Books on Demand, 2021. 158 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96682>

References

1. Peeling, R. W., Heymann, D. L., Teo, Y. Y., Garcia, P. J. (2022). Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*, 399(10326), 757–768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1)
2. Fernández-de-Las-Peñas, C., Notarte, K. I., Peligro, P. J., Velasco, J. V., Ocampo, M. J., Henry, B. M., Arendt-Nielsen, L., Torres-Macho, J., Plaza-Manzano, G. (2022). Long-COVID symptoms in individuals infected with

27. Labarrere, C. A., Kassab, G. S. (2022). Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front Nutr*, 9, 1007816. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1007816>.
28. Zhu, S., Makosa, D., Miller, B., Griffin, T. M. (2020). Glutathione as a mediator of cartilage oxidative stress resistance and resilience during aging and osteoarthritis. *Connect Tissue Res*, 61(1), 34-47. <https://doi.org/10.1080/03008207.2019.1665035>.
29. Turell, L., Zeida, A., Trujillo, M. (2020). Mechanisms and consequences of protein cysteine oxidation: the role of the initial short-lived

- intermediates. *Essays Biochem*, 64(1), 55-66. <https://doi.org/10.1042/EBC20190053>.
30. Garrido Ruiz, D., Sandoval-Perez, A., Rangarajan, A. V., Gunderson, E. L., Jacobson, M. P. (2022). Cysteine oxidation in proteins: structure, biophysics, and simulation. *Biochemistry*, 61(20), 2165-2176. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.2c00349>.

Стаття надійшла / Submitted: 05.05.23
Статтю надіслано на рецензування / Reviewed: 05.05.23
Статтю прийнято / Accepted: 09.06.23

Yu. Tugarov, PhD Student
e-mail: tugarovdoc@gmail.com,
K. Dvorshchenko, DSc (Biol.)
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

INDICATORS OF THE ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AFTER SARS-CoV 2-INFECTION

An outbreak of pneumonia that began in December 2019 in Wuhan (China) caused the spread of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2). After an increase in the number of positive cases of infection in China, on January 30, 2020, the World Health Organization declared the virus epidemic a public health emergency. The 2019 coronavirus disease (Coronavirus disease 2019, COVID-19) has a devastating effect on the health of people in many countries around the world. It is known that the SARS-CoV-2 virus, in addition to damaging the lung parenchyma, can damage other organ systems and complicate the condition of patients with comorbid diseases, in particular, with osteoarthritis. Oxidative stress plays an important role in the formation and progression of osteoarthritis. Its development is associated with a violation of the oxidative-antioxidant balance.

The aim of the work was to determine the indicators of the antioxidant system in the blood plasma of patients with OA after SARS-CoV-2 infection. All study participants were further divided into three experimental groups: Group I – conditionally healthy people, Group II – patients with OA of the knee joints of the II-III degree, and Group III – patients with OA of the knee joints of the II-III degree who suffered a mild or moderately severe form COVID-19 6–9 months ago. Superoxide dismutase and catalase activity and the content of sulfhydryl groups were determined by generally accepted biochemical methods. Processing of research results was carried out using generally accepted methods of variational statistics.

It was found that the activity of anti-radical enzymes (superoxide dismutase and catalase) and the content of compounds containing SH-groups (of protein and non-protein nature) are reduced in the blood plasma of osteoarthritis patients who contracted COVID-19. The obtained results indicate a shift of the oxidant-antioxidant balance in the pro-oxidant direction. These disorders are more profound compared to patients with osteoarthritis who did not suffer from coronavirus infection. The results obtained by us indicate that patients with osteoarthritis may experience a more severe course of osteoarthritis and develop complications after infection with COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, osteoarthritis, blood plasma, antioxidant system.