

ЕКСПРЕСІЯ ГЕНІВ СТРУКТУРНИХ БІЛКІВ ХРЯЩА ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРИТ ПІСЛЯ SARS-COV2-ІНФЕКЦІЇ

Вступ. Поява важкого гострого респіраторного синдрому, викликаного коронавірусом 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), спричинила значну глобальну захворюваність і смертність людей у різних країнах світу, у тому числі в Україні. Важкість перебігу коронавірусної хвороби 2019 року (Coronavirus disease 2019, COVID-19) і ризик виникнення ускладнень може залежати від наявності хронічних захворювань. Остеоартрит є одним із найпоширеніших хронічних захворювань опорно-рухового апарату. Запальні та дегенеративні процеси при остеоартриті супроводжуються порушенням структурної цілісності суглоба. Компоненти позаклітинного матриксу, такі як протеоглікани та колагени, разом із хондроцитами, забезпечують механічну і біологічну цілісність хряща. Серед структурних білків хряща важливу роль виконують колаген II типу альфа 1 (collagen type II alpha 1 chain, COL2A1) та олігомерний матриксний білок хряща (cartilage oligomeric matrix protein, COMP). Метою роботи було визначення експресії генів COL2A1 та COMP у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції.

Методи. Усі учасники дослідження були поділені на дві групи. Перша група (n = 22) – пацієнти з остеоартритом колінних суглобів II–III ступеня. Друга група (n = 14) – пацієнти з остеоартритом колінних суглобів II–III ступеня, які перенесли легку та середньотяжку форму COVID-19 6–9 місяців тому. В ядерних клітинах синовіальної рідини визначали рівень експресії генів COL2A1 та COMP, який оцінювали за допомогою методу кількісної полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу. Обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Результати. У пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів, після перенесеної хвороби COVID-19, у клітинах синовіальної рідини знижується експресія генів COL2A1 та COMP порівняно з пацієнтами з остеоартритом, що не хворіли коронавірусною інфекцією. Отримані дані вказують на інтенсифікацію деструкційних процесів у хрящовій тканині суглобів хворих на остеоартрит після інфікування SARS-CoV-2.

Висновки. Отримані результати свідчать, що у хворих на остеоартрит після інфікування COVID-19 можливий розвиток більш важкого перебігу синовіального запалення.

Ключові слова: SARS-CoV-2, остеоартрит, синовіальна рідина, запалення, експресія генів COL2A1, COMP.

Вступ

Поява важкого гострого респіраторного синдрому, викликаного коронавірусом 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), спричинила значну глобальну захворюваність і смертність людей у різних країнах світу, у тому числі в Україні. Пандемія коронавірусної хвороби 2019 року (Coronavirus disease 2019, COVID-19) стала величезним викликом для системи охорони здоров'я та економіки кожної країни світу. Із початку пандемії COVID-19 у Європейському регіоні понад 2 млн людей померли від цієї хвороби (Li et al., 2023; Peeling et al., 2022).

Вік, тяжкість інфекції та наявність супутніх захворювань є потенційними факторами ризику у хворих на COVID-19. Нові дослідження повідомляють про потенційну появу реактивного артрити у пацієнтів, які раніше були інфіковані COVID-19. Загалом існує тісний зв'язок між вірусною інфекцією та артритом із широким спектром симптомів, починаючи від артралгії до артрити (Guan et al., 2020; Ono et al., 2020). Нові дані припускають, що інфекція SARS-CoV-2 може атакувати опорно-руховий апарат через механізми, залежні від імунного запалення, що може розвинути запальний артрит під час інфекційної або постінфекційної стадії (Conway et al.,

2021; Farisogullari, Pinto, & Machado, 2022; Mukarram et al., 2021). Особливо вразливу групу становлять пацієнти із хронічними захворюваннями, зокрема хворі на остеоартрит. Таким чином, між COVID-19 і розвитком артрити існує патологічний зв'язок, вивчення механізмів якого необхідне для виявлення ризиків більш важкого перебігу цього захворювання.

Суглобовий хрящ відіграє основну роль у забезпеченні плавного руху та стабільності суглоба, а також ефективному розподілі механічних навантажень на його поверхню. Компоненти позаклітинного матриксу, такі як протеоглікани та колагени, разом із хондроцитами забезпечують механічну та біологічну цілісність хряща. Захворювання суглобів, зокрема остеоартрити, характеризується поступовим руйнуванням хряща, у тому числі деградації білків його позаклітинного матриксу. Синовіальна рідина є основним джерелом поживних речовин суглобового хряща і бере участь у підтримці метаболізму хряща. У цьому дослідженні проведено визначення у клітинах синовіальної рідини експресії генів COL2A1 (collagen type II alpha 1 chain, колаген II типу альфа 1 ланцюга) та COMP (cartilage oligomeric matrix protein, олігомерний матриксний білок хряща) у хворих на остеоартрит, які перехворіли COVID-19.

Колаген є другим після води за поширеністю компонентом позаклітинного матриксу суглобового хряща, молекули якого взаємодіють одна з одною і спільно полімеризуються для створення фібрилярної структури. Тривала структурна цілісність цих колагенових фібрил згодом посилюється шляхом утворення ковалентних поперечних зв'язків, які забезпечують міцну та пружну структуру, що має вирішальне значення для підтримки цілісності та механічних властивостей суглобового хряща. Колаген типу II є основним структурним білком, що становить приблизно 90–95 % від загального вмісту колагену в суглобовому хрящі людини (Vincent et al., 2022). Олігомерний матриксний білок хряща, також позначений як тромбоспондин 5 (thrombospondin-5, TSP 5), є неколагеновим глікопротеїном і входить до родини позаклітинних білків тромбоспондинів. Вважають, що молекули COMP важливі для підтримки властивостей і цілісності колагенової мережі (Morten, 2023). Таким чином, колаген 2-го типу та олігомерний матриксний білок хряща є важливими білками хрящової матриці, що забезпечують функціонування суглоба. Їх рівень у крові корелює з деградацією хряща та є потенційним прогностичним маркером при запальних захворюваннях суглобів, зокрема остеоартритах (Fujii et al., 2022).

Мета роботи полягає у визначенні експресії генів *COL2A1* та *COMP* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції.

Методи

У дослідженні брали участь 36 пацієнтів у віці від 39 до 70 років, які перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в ортопедичному спеціалізованому медичному центрі "Ортоклініка" (Тернопіль, Україна) із приводу остеоартриту. У пацієнтів був встановлений діагноз "остеоартрит колінних суглобів II–III ступеня" на підставі клінічних та рентгенологічних критеріїв. На етапі відбору всім хворим проводилася рентгенографія колінних суглобів у прямій (передньозадній) та боковій проєкціях. Оцінювання інтенсивності болю та функціонального стану колінних суглобів хворих проводилася за допомогою розрахунку індексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), який підраховується в результаті самостійного проходження пацієнтом тесту, який містить 24 запитання, що відображають вираженість больових відчуттів (5 запитань), скутості (2 запитання) і функціональної активності (17 запитань) (McConnell, Kolorack, & Davis, 2001).

Усі учасники дослідження надалі були поділені на дві групи. Перша група ($n = 22$) – пацієнти з остеоартритом колінних суглобів II–III ступеня. Друга група ($n = 14$) – пацієнти з остеоартритом колінних суглобів II–III ступеня, які перенесли легку та середньотяжку форму COVID-19 6–9 місяців тому. Діагноз COVID-19 був підтверджений молекулярним аналізом (RT-PCR) мазка з носоглотки. Усі учасники, що добровільно погодилися взяти участь у цьому дослідженні, ознайомилися та підписали відповідну форму інформованої згоди.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень "Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини", затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 pp.), ІСН GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p.). Були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів. Забір біологічного матеріалу проводився на базі спеціалізованого медичного центру "Ортоклініка" (м. Тернопіль, Україна). Синовіальну рідину збирали у стерильні пробірки з гепарином шляхом артроцентезу колінного суглоба відповідно до стандартних протоколів обробки.

У клітинах синовіальної рідини (нейтрофіли, лімфоцити, моноцити та макрофаги) визначали експресію генів *COL2A1* та *COMP*. РНК отримували за методом Chomczynski (Chomczynski, & Sacchi, 1987). Синтез кДНК та кількісну полімеразну ланцюгову реакцію в реальному часі (Real-time PCR, кПЛР) за допомогою комерційного набору "Thermo Scientific Verso SYBR Green 1-Step qRT-PCR ROX Mix" ("Thermo Scientific", Литва). У реакціях було використано такі послідовності праймерів: для *COL2A1* прямий – GCGGTGAGCCATGATTTCG та зворотний – TGCCAGCCTCCTGGACAT; для *COMP* прямий – AAGTGGGCTACATCAGGGTG та зворотний – GTGTCATTGCAGCGGTAACG; для *ACTB* (ген β -актину, що використовується як внутрішній контроль реакції завдяки конститутивній експресії): прямий – CTTCCAGCTCCTCCCTGGAG та зворотний – CCACAGGACTCCATGCCAG. Відносний рівень експресії зазначених генів нормалізували до рівня експресії *ACTB*.

Отримані дані тестували на нормальний розподіл за допомогою тесту Шапіро–Вілка з використанням програмного пакета "GraphPad Prism 8.4.3" ("GraphPad Software Inc.", США). Подальше обчислення відбувалося за допомогою непарного параметричного t тесту. Отримані результати наведено у вигляді середнього арифметичного $\pm$ стандартне відхилення – SD. Результати вважали значущими, коли $p \leq 0,05$.

Результати

У процесі проведених експериментальних досліджень встановлено, що рівень експресії гена *COL2A1* у клітинах синовіальної оболонки пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів після COVID-19 знижувався в 1,3 раза ($p \leq 0,01$) порівняно з групою хворих на остеоартрит (рис. 1А). У процесі проведення подальших досліджень було показано, що рівень експресії гена *COMP* у клітинах синовіальної оболонки пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV2-інфекції знижувався в 1,4 раза ($p \leq 0,01$) порівняно з групою хворих на остеоартрит колінних суглобів (рис. 1Б).

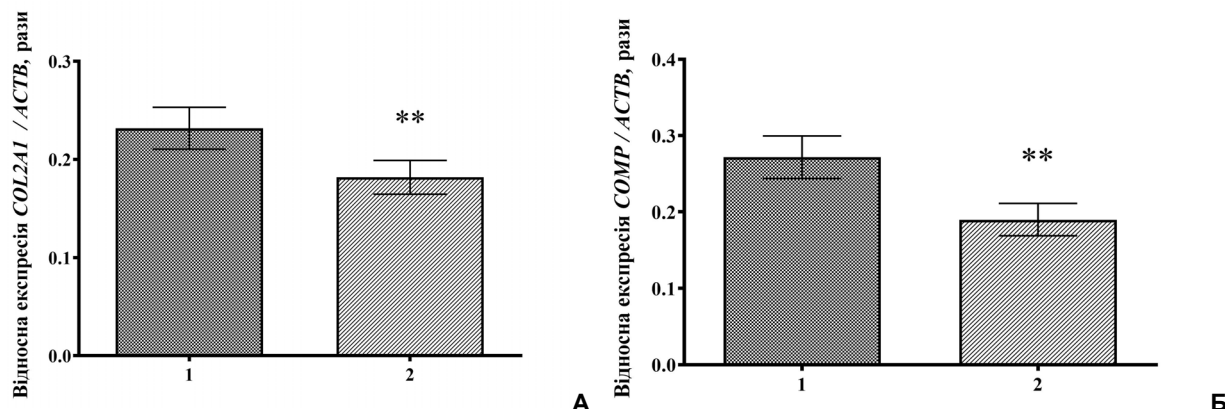


Рис. 1. Рівень експресії гена COL2A1 (А) та COMP (Б) у клітинах синовіальної оболонки на остеоартрит (1 – пацієнти з остеоартритом; 2 – остеоартрит + COVID-19; ** $p \leq 0,01$ відносно групи людей з остеоартритом)

Виявлені зміни в експресії генів у клітинах синовіальної оболонки суглобів хворих на остеоартрит після COVID-19 свідчать про руйнування колагенової сітки за рахунок деградації основного будівельного білка хрящової тканини – колагену другого типу та олігомерного матричного білка хряща, що стабілізує колагенову сітку в хрящовій тканині. Згідно з даними інших дослідників було показано, що під час прогресування остеоартриту людини експресія анаболічних генів COL2A1 і ACAN у первинних хондроцитах знижується (Chen et al., 2023). При посттравматичному остеоартриті у хондроцитах експресія генів COL2A1 та SOX9 (SRV-Box Transcription Factor 9) була також значно знижена (Allen et al., 2023). Виявлено, що первинні хондроцити з головки стегнової кістки, отримані від пацієнтів, які отримали тотальне ендопротезування кульшового суглоба, продемонстрували знижену експресію гена COL2A1 (Hirose et al., 2022). Показано, що експресія генів COL2A1 та ACAN (агрекану) у хондроцитах знижувалась під дією кінцевих продуктів глікування (advanced glycation end-products, AGEs) (Sun et al., 2021). Під час визначення впливу гострого навантаження у пацієнтів з остеоартритом за 3,5 год до запланованої операції із заміни суглоба на експресію генів у зразках хряща з медіального виростка великогомілкової кістки виявлено зниження експресії генів COMP та ACAN (Jørgensen et al., 2023). Було проведено оцінювання ролі генів позаклітинних білків хряща COMP та ASPN (asporin, аспорін) у розвитку остеоартритів колінного суглоба в 500 пацієнтів у зразках периферичної крові (Mishra et al., 2019). Встановлено, що профіль експресії даних генів-кандидатів можна використовувати як біомаркер для прогнозування розвитку та прогресування остеоартритів колінного суглоба. Відомо, що мутації гена COMP можуть викликати остеохондродисплазію, псевдоохондроплазію та множинну епіфізарну дисплазію (National Library of Medicine, 2024). Отримані нами результати та дані інших дослідників вказують на кореляцію між дегенеративними змінами в суглобах хворих на остеоартрит та зміною експресії генів COL2A1 та COMP.

Таким чином, пошкодження хряща при остеоартриті, імовірно, є наслідком сукупного впливу багатьох генетичних, екологічних, механічних і клітинних біологічних факторів, що викликають зміни в експресії генів. Проведене дослідження показало вплив такого біоло-

гічного фактора, як інфікування хворих на остеоартрит вірусом SARS-CoV-2.

Дискусія і висновки

У пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів, після перенесеної хвороби COVID-19, у клітинах синовіальної рідини знижується експресія генів COL2A1 та COMP порівняно з пацієнтами з остеоартритом, що не хворіли коронавірусною інфекцією. Отримані дані вказують на інтенсифікацію деструкційних процесів у хрящовій тканині суглобів хворих на остеоартрит після інфікування SARS-CoV-2.

Внесок авторів: Сергій Бородин – дизайн дослідження, збирання біологічного матеріалу для проведення досліджень, написання рукопису, участь у молекулярно-генетичному аналізі, узагальнення результатів наукового дослідження; Алевтина Юет – проведення молекулярно-генетичного дослідження, обробка результатів; Катерина Дворченко – формулювання концепції дослідження, перегляд і редагування рукопису.

Список використаних джерел

- Allen, N.B., Aitchison, A.H., Bagheri, K., Guardino, N.J., Abar, B., & Adams, S.B. (2023). Exposure of Tissue-Engineered Cartilage Analogs to Synovial Fluid Hematoma after Ankle Fracture is Associated with Chondrocyte Death and Altered Cartilage Maintenance Gene Expression. *Foot Ankle Int.*, 44(9), 922–930. <https://doi.org/10.1177/107711007231178829>
- Chen, Y.H., Zhang, X., Chou, C.H., Hsueh, M.F., Attarian, D., Li, Y.J., & Kraus, V.B. (2023). Association of Dipeptidylpeptidase 4 (CD26) with Chondrocyte Senescence and Radiographic Progression in Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 75(7), 1120–1131. <https://doi.org/10.1002/art.42455>
- Chomczynski, P., & Sacchi, N. (1987). Single-step method of RNA isolation by acid guanidiniumthiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.*, 162(1), 156–159. <https://doi.org/10.1006/abio.1987.9999>
- Conway, R., Konig, M.F., Graef, E.R., Webb, K., Yazdany, J., & Kim, A.H.J. (2021). Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Transl. Res.*, 232, 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.010>
- Fujii, Y., Liu, L., Yagasaki, L., Inotsume, M., Chiba, T., & Asahara, H. (2022). Cartilage Homeostasis and Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(11), 6316. <https://doi.org/10.3390/ijms23116316>
- 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>
- Guan, W.Ni Z., Hu, Y. et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 382, 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Hirose, K., Kuwahara, M., Nakata, E., Tetsunaga, T., Yamada, K., Saiga, K., Takigawa, M., Ozaki, T., Kubota, S., & Hattori, T. (2022). Elevated Expression of CCN3 in Articular Cartilage Induces Osteoarthritis in Hip Joints Irrespective of Age and Weight Bearing. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(23), 15311. <https://doi.org/10.3390/ijms232315311>
- Jørgensen, A.E.M., Schjorling, P., DellaValle, B., Rungby, J., & Kjær, M. (2023). Acute loading has minor influence on human articular cartilage gene expression and glycosaminoglycan composition in late-stage knee

osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 31(7), 884–893. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.01.317>

Li, G., Hilgenfeld, R., Whitley, R., & De Clercq, E. (2023, 19 April). Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 22(6), 449–475. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00672-y>

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), 453–461. [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)

Mishra, A., Awasthi, S., Raj, S., Mishra, P., & Srivastava, R.N. (2019). Identifying the role of ASPN and COMP genes in knee osteoarthritis development. *J. Orthop Surg Res.*, 14(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1391-7>

Morten, A. (2023). *Karsdal Biochemistry of collagens, laminins and elastin. Structure, Function and Biomarkers*. Book Academic Press, 3rd ed.

Mukarram, M.S., Ishaq Ghauri, M., Sethar, S., Afsar, N., Riaz, A., & Ishaq, K. (2021). COVID-19: An Emerging Culprit of Inflammatory Arthritis. *Case Rep. Rheumatol.*, 6610340. <https://doi.org/10.1155/2021/6610340>

National Library of Medicine. (2024). *COMP cartilage oligomeric matrix protein [Homo sapiens (human)]*. Gene ID: 1311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=1311>

Ono, K., Kishimoto, M., Shimasaki, T. et al. (2020). Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.*, 6(2), e001350. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001350>

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)

Sun, X., Zhang, J., Li, Y., Ren, W., & Wang, L. (2021). Etomidate ameliorated advanced glycation end-products (AGEs)-induced reduction of extracellular matrix genes expression in chondrocytes. *Bioengineered*, 12(1), 4191–4200. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1951926>

Vincent, T.L., McClurg, O., Troeberg, L., & Vincent, T.L. (2022). The extracellular matrix of articular cartilage controls the bioavailability of pericellular matrix-bound growth factors to drive tissue homeostasis and repair. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6003. <https://doi.org/10.3390/ijms23116003>

References

Allen, N.B., Aitchison, A.H., Bagheri, K., Guardino, N.J., Abar, B., & Adams, S.B. (2023). Exposure of Tissue-Engineered Cartilage Analogs to Synovial Fluid Hematoma after Ankle Fracture is Associated with Chondrocyte Death and Altered Cartilage Maintenance Gene Expression. *Foot Ankle Int.*, 44(9), 922–930. <https://doi.org/10.1177/10711007231178829>

Chen, Y.H., Zhang, X., Chou, C.H., Hsueh, M.F., Attarian, D., Li, Y.J., & Kraus, V.B. (2023). Association of Dipeptidylpeptidase 4 (CD26) with Chondrocyte Senescence and Radiographic Progression in Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 75(7), 1120–1131. <https://doi.org/10.1002/art.42455>

Chomczynski, P., & Sacchi, N. (1987). Single-step method of RNA isolation by acid guanidiniumthiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.*, 162(1), 156–159. <https://doi.org/10.1006/abio.1987.9999>

Conway, R., Konig, M.F., Graef, E.R., Webb, K., Yazdany, J., & Kim, A.H.J. (2021). Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Transl Res.*, 232, 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.010>

Fujii, Y., Liu, L., Yagasaki, L., Inotsume, M., Chiba, T., & Asahara, H. (2022). Cartilage Homeostasis and Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(11), 6316. <https://doi.org/10.3390/ijms23116316>

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>

Guan, W.Ni Z., Hu, Y. et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 382, 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

Hirose, K., Kuwahara, M., Nakata, E., Tetsunaga, T., Yamada, K., Saiga, K., Takigawa, M., Ozaki, T., Kubota, S., & Hattori, T. (2022). Elevated Expression of CCN3 in Articular Cartilage Induces Osteoarthritis in Hip Joints Irrespective of Age and Weight Bearing. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(23), 15311. <https://doi.org/10.3390/ijms232315311>

Jørgensen, A.E.M., Schjerling, P., DellaValle, B., Rungby, J., & Kjær, M. (2023). Acute loading has minor influence on human articular cartilage gene expression and glycosaminoglycan composition in late-stage knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 31(7), 884–893. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.01.317>

Li, G., Hilgenfeld, R., Whitley, R., & De Clercq, E. (2023, 19 April). Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 22(6), 449–475. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00672-y>

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), 453–461. [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)

Mishra, A., Awasthi, S., Raj, S., Mishra, P., & Srivastava, R.N. (2019). Identifying the role of ASPN and COMP genes in knee osteoarthritis development. *J. Orthop Surg Res.*, 14(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1391-7>

Morten, A. (2023). *Karsdal Biochemistry of collagens, laminins and elastin. Structure, Function and Biomarkers*. Book Academic Press, 3rd ed.

Mukarram, M.S., Ishaq Ghauri, M., Sethar, S., Afsar, N., Riaz, A., & Ishaq, K. (2021). COVID-19: An Emerging Culprit of Inflammatory Arthritis. *Case Rep. Rheumatol.*, 6610340. <https://doi.org/10.1155/2021/6610340>

National Library of Medicine. (2024). *COMP cartilage oligomeric matrix protein [Homo sapiens (human)]*. Gene ID: 1311. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=1311>

Ono, K., Kishimoto, M., Shimasaki, T. et al. (2020). Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.*, 6(2), e001350. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001350>

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)

Sun, X., Zhang, J., Li, Y., Ren, W., & Wang, L. (2021). Etomidate ameliorated advanced glycation end-products (AGEs)-induced reduction of extracellular matrix genes expression in chondrocytes. *Bioengineered*, 12(1), 4191–4200. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1951926>

Vincent, T.L., McClurg, O., Troeberg, L., & Vincent, T.L. (2022). The extracellular matrix of articular cartilage controls the bioavailability of pericellular matrix-bound growth factors to drive tissue homeostasis and repair. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6003. <https://doi.org/10.3390/ijms23116003>

Отримано редакцією журналу / Received: 06.05.24

Прорецензовано / Revised: 07.06.24

Схвалено до друку / Accepted: 07.06.24

Serhij BORODIN, PhD Student

ORCID ID: 0000-0002-7146-6874

e-mail: borodindoc@gmail.com

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Alevtyna HUET, PhD (Biol.)

ORCID ID: 0000-0002-6511-2201

e-mail: alevtina.dranitsina@gmail.com

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Kateryna DVORSHCHENKO, DSc (Biol.)

ORCID ID: 0000-0003-3118-9355

e-mail: kateryna.dvorshchenko@knu.ua

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

EXPRESSION GENES OF CARTILAGE STRUCTURAL PROTEINS OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AFTER SARS-COV2 INFECTION

Background. The emergence of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) has caused significant global morbidity and mortality in various countries of the world, including Ukraine. The severity of the course of the 2019 coronavirus disease (Coronavirus disease 2019, COVID-19) and the risk of complications may depend on the presence of chronic diseases. Osteoarthritis is one of the most common chronic diseases of the musculoskeletal system. Inflammatory and degenerative processes in osteoarthritis are accompanied by a violation of the structural integrity of the joint. Components of the extracellular matrix, such as

proteoglycans and collagens, together with chondrocytes, provide the mechanical and biological integrity of cartilage. Among the structural proteins of cartilage, collagen type II alpha 1 chain (COL2A1) and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) will play an important role.

Methods. The aim of the work was to determine the expression of the COL2A1 and COMP genes in synovial fluid cells of patients with osteoarthritis after SARS-CoV2 infection. All study participants were divided into two groups. The first group (n = 22) is patients with osteoarthritis of the knee joints II-III degree. The second group (n = 14) is patients with osteoarthritis of the knee joints II-III degree, who suffered mild and moderate form of COVID-19 6–9 months ago. The expression level of COL2A1 and COMP genes was determined in nuclear cells of the synovial fluid, which was evaluated using the method of quantitative polymerase chain reaction with detection of results in real time. Processing of research results was carried out using generally accepted methods of variational statistics.

Results. In patients with osteoarthritis of the knee joints after suffering from the disease of COVID-19, the expression of COL2A1 and COMP genes in synovial fluid cells is reduced compared to patients with osteoarthritis who did not suffer from coronavirus infection. The obtained data indicate the intensification of destructive processes in the cartilage tissue of the joints of patients with osteoarthritis after infection with SARS-CoV-2.

Conclusions. The results obtained by us indicate that patients with osteoarthritis may develop a more severe course of synovial inflammation after infection with COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, osteoarthritis, synovial fluid, inflammation, COL2A1, COMP gene expression.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.