

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2020.4.8>

УДК 616.72-003.8-06]:796/799:61

Тип статьи: Оригинальное исследование / Original article



Комплексный подход в оценке осложнений деформирующих остеоартрозов в спортивной медицине

И.С. Воробьева*, В.Б. Бородулин, В.В. Никитина

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: прогноз тромбоэмболических осложнений с помощью клинико-диагностических маркеров. **Материалы и методы.** В исследовании принял участие 151 пациент, которым было проведено тотальное эндопротезирование (ТЭП) крупных суставов нижних конечностей. Исследовалась сыворотка крови при поступлении больного в стационар, после оперативного вмешательства и при выписке из стационара. Определяли: клеточно-молекулярный маркер фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), методом пироксевенирования было проведено генетическое исследование по профилю «Плазма-скрин. Плазменные факторы системы свертывания крови». Содержание VEGF определяли в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Эффективность диагностики по анализу чувствительности и специфичности рассматривалась с помощью построения ROC-анализа при разных точках разделения значений исследуемых показателей. **Результаты.** Определена диагностическая значимость VEGF и эффективность определения PAI-1. У больных с повышенными значениями VEGF (>183,6 пг/мл) был выявлен полиморфизм гена PAI-1, который способствует снижению фибринолитической активности системы крови и усиливает риск коронарных нарушений. Это особенно важно для пациентов, находящихся в условиях стационара, имеющих большое количество факторов риска развития ВТЭО из-за длительной иммобилизации конечности. Проведенное исследование позволило определить, что при значениях содержания VEGF до 183,6 пг/мл прогнозируется низкая вероятность возникновения тромбоэмболических осложнений, а при значениях свыше 183,6 пг/мл — высокая. **Выводы.** Течение деформирующих остеоартрозов (ДОА) у спортсменов может осложняться оперативными внутрисуставными вмешательствами травматолого-ортопедического профиля, что не исключает развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), существенно затрудняя медикаментозную терапию и реабилитационный период. Представленные данные показывают, что определение VEGF, полиморфизма 5G -675 4G гена PAI-1 в сыворотке крови может быть использовано для оценки риска возникновения ВТЭО, способствуя современной информативной диагностике, улучшению качества жизни спортсменов и удлинению их спортивной карьеры.

Ключевые слова: спорт, деформирующие остеоартрозы, генетические полиморфизмы, VEGF, PAI-1, тромбоэмболические осложнения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Воробьева И.С., Бородулин В.Б., Никитина В.В. Комплексный подход в оценке осложнений деформирующих остеоартрозов в спортивной медицине. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2020;10(4):15–21. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2020.4.8>

Поступила в редакцию: 14.10.2020

Принята к публикации: 2.12.2020

Online first: 19.02.2021

Опубликована: 11.03.2021

* Автор, ответственный за переписку

An integrated approach to assess the complications of deforming osteoarthritis in sports medicine

Irina S. Vorobyova*, Vladimir B. Borodulin, Viktoria V. Nikitina

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

ABSTRACT

Objective: prognosis of thromboembolic complications using clinical diagnostic markers. **Materials and methods.** The study involved 151 patients who underwent total arthroplasty (TA) of large joints of the lower extremities. Blood serum was studied at the patient's admission to the hospital, after surgery, and at discharge from the hospital. The following parameters were determined: cell-molecular marker vascular endothelial growth factor (VEGF), a genetic study was performed using the "Plasma screen. Plasma factors of the blood clotting system". The content of VEGF was determined in blood serum using solid-phase enzyme immunoassay. The effectiveness of diagnostics based on sensitivity and specificity analysis was considered by constructing a ROC analysis at different points of separation of the values of the studied indicators. **Results.** Diagnostic significance of VEGF and the efficiency of determining PAI-1 were determined. In patients with elevated VEGF values (>183.6 pg/ml), PAI-1 gene polymorphism was detected, which

reduces the fibrinolytic activity of the blood system and increases the risk of coronary disorders. This is especially important for patients in a hospital with a large number of risk factors for the development of VTEC due to prolonged immobilization of the limb. The study made it possible to determine that with VEGF values up to 183.6 pg/ml, a low probability of thromboembolic complications is predicted, and with values above 183.6 pg/ml — high.

Conclusion. The course of DOA in athletes may be complicated by surgical intra-articular interventions of traumatological and orthopedic profile, which does not exclude the development of VTEO, significantly complicating drug therapy and the rehabilitation period. The presented data show that the determination of VEGF, 5G-675 4G polymorphism of the PAI 1 gene in blood serum can be used to assess the risk of venous thromboembolic complications (VTE), contributing to modern informative diagnostics, improving the quality of life of athletes and prolonging their sports career.

Keywords: sport, deforming osteoarthritis, genetic polymorphisms, VEGF, PAI-1, thromboembolic complications

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Vorobyova I.S., Borodulin V.B., Nikitina V.V. An integrated approach to assess the complications of deforming osteoarthritis in sports medicine. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2020;10(4):15–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2020.4.8>

Received: 14 October 2020

Accepted: 2 December 2020

Online first: 19 February 2021

Published: 11 March 2021

* Corresponding author

1. Введение

В современном спорте человек близок к пределу своих физических возможностей. Спортивные достижения требуют огромного увеличения частоты и объема физических нагрузок, что может создавать тенденцию к мышечному перенапряжению спортсменов. Тренировка в спорте отличается тем, что атлет вынужден в течение нескольких часов многократно повторять один и тот же двигательный элемент, что сопровождается нагрузкой на мышечные группы, суставы и сухожилия [1].

Чаще всего врачи рассматривают крупные суставы как мишени спортивной травмы. Связочный аппарат, внутрисуставные пространства и ткани суставов страдают не только от постоянного повреждения извне, но и испытывают значительные изменения из-за мышечного перенапряжения и механической работы «на разрыв» [2–4]. Повреждения крупных (коленного, тазобедренного, плечевого) суставов могут приводить к формированию деформирующих артрозов, хондромалиции и хронических воспалений.

Несмотря на то что деформирующие остеоартрозы (ДОА) чаще сопровождают пожилой возраст, одной из главных причин формирования этого заболевания, наряду с наследственной предрасположенностью и избыточным весом, являются профессиональные нагрузки на костно-мышечную систему и спортивные травмы [1]. Также риск развития ДОА резко повышается у людей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата.

Есть мнения, что ДОА — это мультифакториальное заболевание с дегенеративными изменениями суставного хряща, среди которых можно выделить 2 основных изменения: механическая (функциональная) перегрузка хряща и снижение его резистентности к физиологической нагрузке.

Хрящевой олигомерный матриксный протеин (cartilage oligomeric matrix protein (COMP)) — это неколлагеновый гликопротеин, относящийся к внеклеточным

белкам семейства тромбоспондина. Основное место его нахождения — соединительная ткань, а точнее внеклеточный матрикс хрящевой ткани суставов. Молекулы COMP могут связывать между собой коллагеновые волокна, фиксируя при этом коллагеновую систему в хрящевые ткани. Также он обладает кальций-связывающими свойствами. Исследования по изучению функций COMP выявили молекулярные механизмы, которые имеют большое значение в развитии скелетных заболеваний [5].

При лечении повреждений и заболеваний костно-мышечной системы венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) являются одними из наиболее частых. Кроме того, ВТЭО является ведущей причиной патогенеза острой сосудистой патологии при эндопротезировании крупных суставов. Для предотвращения этих нежелательных состояний в комплексной терапии широко применяют антикоагулянты, чаще это низкомолекулярные гепарины (НМГ).

В последнее время стало известно о генетически обусловленных дефектах гемостаза, которые и могут способствовать развитию тромбоза (мутация ингибитора активатора плазминогена — PAI-1). Поэтому возможно объяснение ранее необъяснимых случаев тромботических осложнений. Главной характеристикой полиморфных вариантов этих генов является то, что они способны длительное время себя не проявлять. Выяснение этих дополнительных условий способствует эффективно и своевременно предотвращать развитие заболеваний, а самое главное — осложнений у носителей вариантных генов.

Одной из первостепенных задач спортивной медицины является разработка профилактики осложнений после оперативного вмешательства в результате травм опорно-двигательного аппарата, количество которых в последние годы только растет.

Цель исследования: прогнозирование тромбоемболических осложнений с помощью клинико-диагностических маркеров.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональную активность сосудистой стенки по VEGF-A у больных травматолого-ортопедического профиля.
2. Определить генетическую склонность к развитию тромбозомболических осложнений у лиц, находящихся в отделениях травматолого-ортопедического профиля.

2. Материалы и методы

Проведено обследование 151 пациента, которым было проведено тотальное эндопротезирование (ТЭП) крупных суставов нижних конечностей, из которых мужчин — 51 (34 %), женщин — 100 (66 %) в возрасте 25–68 лет, находящихся на лечении в Саратовском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии.

Критерии включения: возраст 25–70 лет, наличие первичного коксартроза III стадии, первичный гонартроз.

Критерии исключения: сахарный диабет и физикальный статус пациентов, позволяющий отнести их к I или II классу по классификации ASA (Американской ассоциации анестезиологов).

Методы исследования:

1. Лабораторному исследованию подвергалась сыворотка крови на момент поступления больного в стационар, после оперативного вмешательства, а также на момент выписки из стационара. Определяли: клеточно-молекулярный маркер фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), генетическое исследование проводилось с помощью метода пиросеквенирования по профилю «Плазмо-скрин. Плазменные факторы системы свертывания крови».

2. Содержание VEGF определяли в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного метода (наборы фирм Biosource, Europe S.A.), на иммуноферментном анализаторе Stat-Fax-2100.

3. Генетические полиморфизмы исследовались на приборе системы генетического анализа PyroMark Q24 (производство Qiagen, Германия), с использованием реагентов — выделение ДНК: «ДНК-сорб-В» (производство ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), ПЦР и пиросеквенирование: «АмплиСенсПироскрин», форма 6 «Плазмо-скрин» (производство ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) PyroMarkGold Q96 Reagents (производство Qiagen, Германия).

4. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов компьютерных программ

Statistica v 6.0 (StatSoftInc.), SPSS 13.0 for Windows, Office Excel 2007. Последовательность изменения концентраций содержания молекулярных маркеров в крови исследовали с применением методов описательной статистики (непараметрическая статистика с расчетом медианы, квартильного размаха, уровня достоверности различия между группами обследованных по критерию Манна — Уитни).

5. После хирургического вмешательства (на 2–3-й день) пациентам был назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ) «Эноксапарин» («Клексан») в дозе 40 мг один раз в день подкожно и до момента выписки больного из стационара (на 7–10-й день). Медицинскими показаниями к использованию «Клексана» были эндопротезирование тазобедренного сустава (49,7 %), эндопротезирование коленного сустава (32,7 %), а также другие оперативные вмешательства на крупных суставах (17,6 %). Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек: 9 мужчин и 11 женщин, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми лицами.

6. Действенность диагностики по анализу чувствительности и специфичности рассматривалась с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ) при разных точках разделения значений исследуемых показателей [6].

3. Результаты исследования и их обсуждение

При анализе диагностической эффективности VEGF при тотальном эндопротезировании была выявлена его достоверная значимость. Во всех анализируемых случаях VEGF обладает высокими характеристиками чувствительности и специфичности — выше 83 % (табл. 1). Диагностический порог подбирался в соответствии с наиболее актуальными клиническими запросами.

Нами установлено, что на 2–3-й день после операции в сыворотке крови больных наблюдается увеличение концентрации VEGF. Нарастание концентраций VEGF в сыворотке крови прослеживается и в дальнейшем, что подтверждается значениями данного показателя при выписке больных относительно их значений при поступлении, несмотря на проводимую терапию с применением низкомолекулярных гепаринов (табл. 2).

Полученные результаты также позволили выделить среди пациентов группу с повышенными значениями VEGF в сыворотке крови при поступлении (группа 1). Группу 2 составили пациенты с нормальным уровнем VEGF (таблица 1). Из таблицы 2 видно, что в группе 1

Таблица 1

Специфичность и чувствительность VEGF у больных травматолого-ортопедического профиля

Table 1

Specificity and sensitivity of VEGF in patients with traumatological and orthopedic profile

Величина cutoff (диагностический уровень) / Cutoff value (diagnostic level)	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity
183,6	83 %	100 %

Таблица 2

Содержание VEGF у больных с тотальным эндопротезированием

Table 2

The content of VEGF in patients with total hip

Исследуемые показатели / The studied indicators	Исследуемые группы / The studied groups	При поступлении / At admission	2–3-й день после опера- ции / 2–3 days after surgery	При выписке / At discharge
VEGF, pg/ml (<i>M ± s</i>)	Группа 1/ Group 1 (<i>n</i> = 40)	228,0 ± 52,8	234,1 ± 58,1	242,2 ± 55,4
	Группа 2 / Group 2 (<i>n</i> = 111)	117,6 ± 39,4	139,2 ± 34,6	134,1 ± 39,0
	Контрольная группа / Control group	101,1 ± 32,8		

Таблица 3

Профиль генетического исследования «Плазмо-скрин. Плазменные факторы системы свертывания крови»

Table 3

Profile of genetic research “Plasma-screen. Plasma factors of the blood coagulation system”

Ген, функция гена / Gene, gene function	Полиморфизм / Polymorphism	Аллель / Allele	
		«нейтральный» / “Neutral”	«риска» / “risk”
F2 протромбин (фактор II свертывания крови). Кодировывает предшественник тромбина, стимулирующего образование тромба / F2 prothrombin (coagulation factor 2). Encodes a thrombin-forming thrombin precursor	20210 G> A, rs1799963	G/G	G/A, A/A
F5 (фактор V свертывания крови). Кодировывает белковый кофактор образования тромбина из протромбина / F5 (coagulation factor V). Encodes a protein cofactor in the formation of thrombin from prothrombin	R534Q G>A, rs 6025	G/G	G/A,A/A
F7 (фактор VII свертывания крови). Кодировывает белок, участвующий в образовании тканевой протромбиназы, отвечает за превращение протромбина в тромбин / F7 (coagulation factor VII). Encodes a protein involved in the formation of tissue prothrombinase, is responsible for the conversion of prothrombin to thrombin	R353Q G>A, rs 6046	G/G	G/A,A/A
FGB-фибриноген (фактор I свертывания крови). Кодировывает предшественник фибрина, образующий основу фибринового тромба / FGB fibrinogen (coagulation factor I). Encodes a fibrin precursor that forms the basis of a fibrin thrombus	455QG> A, rs1800790	G/G	G/A, A/A
Серпин I (PAI-I) антагонист тканевого активатора плазминогена. Кодировывает витамин K-зависимый протеолитический фермент, который активируется под действием тромбина / Serpin I (PAI-I) is an antagonist of tissue plasminogen activator. Encodes a vitamin K-dependent proteolytic enzyme that is activated by thrombin	-675 5G>4G, rs 1799768	5G/5G	5G/4A, 4G/4G

рост концентраций маркера эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови в дальнейшем продолжается, что подтверждается ростом значений VEGF при выписке больных по сравнению с их значениями при поступлении, в группе 2 этот показатель находится в диапазоне нормальных значений.

На основании тщательного анализа результатов возникает вопрос о разнонаправленности реакции со стороны VEGF на проводимую тромбоземболическую профилактику НМГ.

Методом случайной выборки в группе пациентов с уровнем VEGF в сыворотке крови ниже диагностически значимого уровня (<183,6 пг/мл) было проведено генетическое исследование профилем «Плазмо-скрин» (табл. 3).

Полученные данные позволили нам сделать заключение о том, что у больных с повышенными значениями VEGF (>183,6 пг/мл) был выявлен полиморфизм гена PAI-1, который способствует снижению фибринолитической активности системы крови и усиливает риск коронарных нарушений. Это особенно важно для пациентов, находящихся в условиях стационара, имеющих большое количество факторов риска развития ВТЭО из-за длительной иммобилизации конечности. Проведенное исследование позволило определить, что при значениях содержания VEGF до 183,6 пг/мл прогнозируется низкая вероятность возникновения тромбоземболических осложнений, а при значениях свыше 183,6 пг/мл — высокая.

Гетерозиготная (GA) и гомозиготная (AA) мутации гена фактора II в исследуемой группе не встречались, так

же как и аллели V фактора риска (табл. 4). Встречаемость гетерозиготной мутации GA в гене фактора VII в исследуемой группе составила 20 %, что совпадает с частотой встречаемости такой мутации в европейской популяции (10–20 %). Ген фактора F VII с гомозиготной мутацией AA в исследуемой группе не встречался. В литературе имеются двойственные данные о полиморфизме гена фактора VII. Некоторые авторы представляют данные о повышении риска формирования тромбозов, другие же имеют на этот счет противоположное мнение [6]. Известно, что носительство мутантного аллеля R353Q A идентифицируется как фактор повышенного риска кровотечений.

В группе обследованных пациентов ген FGB-фибриноген выявлялся в 40 % случаев. Из них генотип GA (гетерозиготный) фактора GB установлен в 50 % случаев, так же как и гомозиготный вариант генотипа. В гене фибриногена вариант G-455A предполагает повышенную транскрипцию гена, а значит может приводить к повышенному уровню фибриногена в крови,

вследствие чего повышается вероятность возникновения тромбов, что, в свою очередь, способствует развитию инсульта с многоочаговостью поражений [7, 8]. Частота генотипов G/A, A/A встречается в популяции от 5 до 20 % случаев [9–11, 15].

Одной из частых причин снижения фибринолитической активности системы крови у лиц с тромбозами является полиморфизм 4G(–675)5G гена PAI-1, который в данном проведенном исследовании определялся в 80 % случаев. В 39 % случаев выявлялся генотип 5G4G (гетерозигота) гена ингибитора активности плазминогена типа I, в 41 % — гомозиготный 4G4G генотип. Полиморфизм гена PAI-1 в нежелательном варианте ведет к снижению фибринолитической активности системы крови, что способствует повышению риска венозных коронарных нарушений. Распространенность в популяции носительства генотипа 4G(–675)4G, по данным литературы, составляет от 5 до 30 %, а следовательно, риск тромбозов у таких людей значительно возрастает. Установлено, что концентрация PAI-1

Таблица 4

Распределение и частота встречаемости аллельных вариантов генов факторов системы гемостаза у обследованных пациентов

Table 4

The distribution and frequency of allelic variants of genes of factors of a hemostasis system in patients

Гены / Genes	Мутация / Полиморфизмы / Mutation / Polymorphism	Генотипы / Genotypes	Группа 1/ Group 1 (n = 40)		Группа 2/ Group 2 (n = 111)		Критерий Фишера / Fisher test / χ^2
			распределение генотипа / genotype distribution, %	частота аллеля / allele frequency	распределение генотипа / genotype distribution, %	частота аллеля / allele frequency	
F ₂	G20210 A	G/G	100	G = 0,99 A = 0,01	100	G = 0,99 A = 0,01	F = (-) p = 0,564
		G/A	0		0		
		A/A	0		0		
F ₅	GR534Q A	G/G	100	G = 0,99 A = 0,01	100	G = 0,99 A = 0,01	F = (-) p = 0,564
		G/A	0		0		
		A/A	0		0		
F ₇	GR353Q A	G/G	87	G = 0,935 A = 0,065	100	G = 0,99 A = 0,01	F = (-) p = 0,564
		G/A	13		0		
		A/A	0		0		
FGB	G455Q A	G/G	50	G = 0,75 A = 0,25	55	G = 0,725 A = 0,275	$\chi^2 = 7,95$ p = 0,047 (n = 3)
		G/A	50		40		
		A/A	0		5		
PAI-1	5G -675 4G	5G/5G	20	G = 0,395 A = 0,605	27	G = 0,555 A = 0,445	$\chi^2 = 7,69$ p = 0,053 (n = 3)
		5G/4A	39		27		
		4G/4G	41		46		

Примечание: проводилось сравнение контрольных и опытных частот с помощью критерия χ^2 на независимость при условии, что все значения частот сравниваемых признаков больше 5. При частотах меньше 5 сравнение проводилось с использованием точного критерия Фишера.

Note: the comparison of the control and experimental frequencies was carried out using the χ^2 criterion, provided that all the frequencies values of the compared features are greater than 5. When frequencies less than 5, the comparison was carried out using Fisher's test.

в плазме у носителей аллеля 4G(-675) на 25 % выше, чем с носительством аллеля 5G [12–15].

Становится очевидным, что только наличие соответствующего генотипа дает возможность предположить развитие сосудистых осложнений у больных с деформирующими остеоартрозами (табл. 4).

В литературе нет данных о прямом или косвенном взаимодействии VEGF с PAI-1 при деформирующих остеоартрозах. Анализ полученных нами результатов указывает на существование определенной взаимосвязи между ними. Мы считаем, что одним из возможных механизмов этой взаимосвязи может быть следующим.

Факт, что при патологических условиях, включая воспалительные и другие процессы, экспрессия PAI-1 разными клетками стимулируется цитокинами, известен. Это приводит к локальному концентрированию ингибитора и особенно важно в отношении тромбоцитов, содержащих большое количество PAI-1 в латентной форме. При активации тромбоцитов начинается секреция содержимого пулов их хранения во внешнюю среду. Освободившийся PAI-1 связывается с фибрином, что может объяснить относительную сопротивляемость к лизису фибриновых сгустков, которые богаты тромбоцитами. Дополнительно при активации тромбоцитов на наружной поверхности их мембраны

обнаруживаются большие количества кислых фосфолипидов, которые представляют собой центры связывания сериновых протеаз (тромбина, плазмина, tPA, APC и FXa). Это дает толчок либо к тромбообразованию, либо к ухудшению растворения фибрина. Таким образом, в случае активации тромбоцитов при воспалительных процессах происходит выброс PAI-1 и стимулирование образования VEGF [15].

Такие и другие похожие взаимодействия могут протекать на поверхности клеток эндотелия сосудов, что приводит к сужению просвета сосудов и сдвигу равновесия механизма свертывающей и противосвертывающей систем в сторону образования тромбов [13].

4. Выводы

1. Течение ДЮА у спортсменов может осложняться оперативными внутрисуставными вмешательствами травматолого-ортопедического профиля, что не исключает развитие ВТЭО, существенно затрудняя медикаментозную терапию и реабилитационный период.

2. Представленные данные показывают, что определение VEGF, полиморфизма 5G(-675) 4G гена PAI-1 в сыворотке крови может быть использовано для оценки риска возникновения ВТЭО, способствуя современной информативной диагностике, улучшению качества жизни спортсменов и удлинению их спортивной карьеры.

Вклад авторов:

Воробьева Ирина Сергеевна — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка;

Бородулин Владимир Борисович — редактирование;

Никитина Виктория Викторовна — статистическая обработка, написание текста.

Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Authors' contributions:

Irina S. Vorobyova — study concept and design, collection and processing of material, statistical processing;

Vladimir B. Borodulin — editing;

Viktoria V. Nikitina — statistical processing, article text writing.

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Список литературы

1. **Смоленский А.В.** К вопросу о возможности использования глюкозамина сульфата в лечении посттравматического остеоартроза у спортсменов. РМЖ «Медицинское обозрение». 2014;(4):302.
2. **Lohmander L.S., Englund P.M., Dahl L.L., Roos E.M.** The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am. J. Sports Med.* 2007;35(10):1756–1769. <https://doi.org/10.1177/0363546507307396>
3. **Gwinn D.E., Wilckens J.H., McDevitt E.R., Ross G., Kao T.C.** The relative incidence of anterior cruciate ligament injury in men and women at the United States Naval Academy. *Am. J. Sports Med.* 2000; 28(1):98–102. <https://doi.org/10.1177/03635465000280012901>
4. **Armsey T.D., Hosey R.G.** Medical aspects of sports: epidemiology of injuries, preparticipation physical examination, and drugs in sports. *Clin. Sports Med.* 2004;23(2):255–279. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2004.04.007>
5. **Стародубцева И.А., Васильев Л.А.** Сравнительный анализ уровня олигомерного матриксного протеина хряща в сыворотке крови пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(2):83–86.

References

1. **Smolensky A.V.** On the possibility of using glucosamine sulfate in the treatment of post-traumatic osteoarthritis in athletes. *RMZh «Meditsinskoe obozrenie» = Russian Medical Review.* 2014;(4):302 (In Russ.).
2. **Lohmander L. S., Englund P. M., Dahl L. L., Roos E. M.** The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am. J. Sports Med.* 2007;35(10):1756–1769. <https://doi.org/10.1177/0363546507307396>
3. **Gwinn D.E., Wilckens J.H., McDevitt E.R., Ross G., Kao T.C.** The relative incidence of anterior cruciate ligament injury in men and women at the United States Naval Academy. *Am. J. Sports Med.* 2000; 28(1):98–102. <https://doi.org/10.1177/03635465000280012901>
4. **Armsey T.D., Hosey R.G.** Medical aspects of sports: epidemiology of injuries, preparticipation physical examination, and drugs in sports. *Clin. Sports Med.* 2004;23(2):255–279. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2004.04.007>
5. **Starodubtseva I.A., Vasiliev L.A.** Comparative analysis of the level of oligomeric matrix protein of cartilage in the blood serum of patients with diseases of the musculoskeletal system. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2016;61(2): 83–86 (In Russ.).

6. **Подчерняева К.С.** Тромбоз в педиатрической практике. *Врач.* 2006;(9):20–23.
7. **Вашукова Е.С.** Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии. *Российский педиатрический журнал.* 2008;(5):49–53.
8. **Жданова Л.В.** Причины ишемических инсультов у детей и подростков. *Педиатрия.* 2011;90(5):88–90.
9. **Козлова Т.В.** Наследственные дефекты в системе гемостаза как факторы риска тромбообразования. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии варфарином: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2006. 148 с.
10. **Лемаева И.В.** Тромбоэмболия легочной артерии и флелотромбозы у пациентов с тромбофилическими состояниями. Факторы риска, диагностика, лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2010. 124 с.
11. **Couturaud P., Kearon C.** Predictors of thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010;16(5):453–458. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32833bde6b>
12. **Makris M.** Thrombophilia: grading the risk. *Blood.* 2009;113(21):5038–5039. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-203281>
13. **Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И., Острякова Е.В., Середавкина Н.В., Патрушев Л.И., Патрушева Н.Л. и др.** Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена типа 1, уровень плазминогена тромбозы у пациентов с антифосфолипидным синдромом. *Биомедицинская химия.* 2014; 60(1):72–93.
14. **Чазов Е.И.** Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив.* 2008;(8):11–16; Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А., ред. Руководство по атеросклерозу ишемической болезни сердца. М.: Медиа Медика; 2007. 736 с.
15. **Воробьева И.С., Бородулин В.Б., Никитина В.В., Гладили Г.П., Коваленко А.В.** Основные механизмы патогенетического развития деформирующих остеоартрозов. Современные проблемы науки и образования. 2019;(3):121.
6. **Podchernyaeva K.S.** Thrombosis in pediatric practice. *Doc-tor.* 2006;(9):20–23 (In Russ.).
7. **Vashukova E.S.** Modern approaches to the diagnosis of hereditary forms of thrombophilia. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal = Russian Pediatric Journal.* 2008;(5):49–53 (In Russ.).
8. **Zhdanova L.V.** Causes of ischemic strokes in children and adolescents. *Pediatriya = Peditria.* 2011;90(5):88–90 (In Russ.).
9. **Kozlova T.V.** Hereditary defects in the hemocoagulation system as risk factors for thrombosis. Efficacy and safety of anticoagulant therapy with warfarin [dissertation]. Moscow; 2006. 148 p. (In Russ.).
10. **Lemaeva I.V.** pulmonary embolism and phlebotomy in patients with thrombophilic conditions. Risk factors, diagnosis, treatment [dissertation]. Moscow; 2010. 124 p. (In Russ.).
11. **Couturaud P., Kearon C.** Predictors of thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010;16(5):453–458. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32833bde6b>
12. **Makris M.** Thrombophilia: grading the risk. *Blood.* 2009;113(21):5038–5039. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-203281>
13. **Aisina R.B., Mukhametova L.I., Ostryakova E.V., Seredavkina N.V., Patrushev L.I., Patrusheva N.L., et al.** Plasminogen activator inhibitor gene Polymorphism, plasminogen level and thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Biomeditsinskaya khimiya = Problems of Medical Chemistry.* 2014; 60(1):72–93 (In Russ.).
14. **Chazov E.I.** Ways to reduce mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2008;(8):11–16 (In Russ.); Chazov E.I., Kukharchuk V.V., Boitsov S. A., eds. Guidelines for atherosclerosis and coronary heart disease. Moscow: Media Medica; 2007. 736 p. (In Russ.).
15. **Vorobyova I.S., Borodulin V.B., Nikitina V.V., Gladilin G.P., Kovalenko A.V.** The main mechanisms of pathogenetic development of deforming osteoarthritis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education.* 2019;(3):121 (In Russ.).

Информация об авторах:

Воробьева Ирина Сергеевна*, к.м.н., ассистент кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения лабораторной диагностики Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410002, Россия, Саратов, ул. Чернышевского, 148. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8118-5075> (+7 (917) 308-19-61; medirish@yandex.ru)

Бородулин Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410002, Россия, Саратов, ул. Чернышевского, 148. (+7 (927) 277-29-56; borodulinvb@mail.ru)

Никитина Виктория Викторовна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, кафедры биохимии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410002, Россия, Саратов, ул. Чернышевского, 148. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8893-8612> (+7 (987) 335-07-46; vik-nik72@mail.ru)

Information about the authors:

Irina S. Vorobyova*, M.D., Ph.D. (Medicine), assistant professor of the Department of biochemistry of the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, doctor of the Department of laboratory diagnostics of Scientific research Institute of traumatology, orthopedics and neurosurgery, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 148, Chernyshevsky str., Saratov, 410002, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8118-5075> (+7 (917) 308-19-61; medirish@yandex.ru)

Vladimir B. Borodulin, M.D., D.Sc. (Medicine), head of the Department of biochemistry, Professor of the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 148, Chernyshevsky str., Saratov, 410002, Russia. (+7 (927) 277-29-56; borodulinvb@mail.ru)

Viktoriya V. Nikitina, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the Department of clinical laboratory diagnostics, the Department of biochemistry, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 148, Chernyshevsky str., Saratov, 410002, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8893-8612> (+7 (987) 335-07-46; vik-nik72@mail.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author