

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БОРОДІН СЕРГІЙ ВІТАЛІЙОВИЧ

УДК 577.121:616.72-003.8:616.98:578.834.1

ДИСЕРТАЦІЯ
БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ В СИНОВІАЛЬНІЙ РІДИНІ ХВОРИХ
НА ОСТЕОАРТРИТ ПІСЛЯ SARS-COV-2-ІНФЕКЦІЇ

Спеціальність 091 – Біологія
Галузь знань 09 – Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ С.В. Бородін

Науковий керівник: Дворщенко Катерина Олександрівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Бородін С.В. Біохімічні показники в синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV-2-інфекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія. Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2026.

Підготовка здійснювалась на кафедрі біохімії навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка Міністерства освіти і науки України.

Пандемія, спричинена коронавірусом 2, пов'язаним з тяжким гострим респіраторним синдромом (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2), стала безпрецедентним викликом для глобальної системи охорони здоров'я, трансформувавши уявлення про перебіг хронічних неінфекційних захворювань. На сучасному етапі вектор наукових пошуків змістився з аналізу гострої фази коронавірусної хвороби 2019 року (coronavirus disease 2019, COVID-19) на вивчення довгострокових мультисистемних наслідків, об'єднаних терміном «post-COVID-19 syndrome» (або Long-COVID).

Особливу клінічну складність становить стратегія лікування та реабілітації пацієнтів із коморбідними станами, серед яких провідне місце посідає остеоартрит – найбільш розповсюджена дегенеративна патологія суглобів, що призводить до стійкої втрати працездатності та інвалідизації населення. Традиційно остеоартрит розглядався як локальна деструкція хряща, проте сучасна парадигма визначає його як складне метаболічне захворювання, критично залежне від системного запального фону.

Небезпека COVID-19 зумовлена тим, що системна запальна відповідь на тлі остеоартриту здатна ініціювати глибокі патологічні порушення, які обтяжують перебіг основного захворювання. Як наслідок, у постковідний

період такі пацієнти мають суттєво вищий ризик прогресування дегенеративних процесів та розвитку ускладнень з боку опорно-рухового апарату.

Тому метою дисертаційної роботи було оцінити біохімічні показники запальних і вільнорадикальних процесів, а також метаболізму хрящового матриксу в синовіальній рідині пацієнтів із остеоартритом колінних суглобів II-III ступеня після SARS-CoV2-інфекції.

У вступній частині дисертаційної роботи ґрунтовно висвітлено концептуальні засади проведеного наукового пошуку. Зокрема, подано комплексне обґрунтування актуальності обраної теми, що базується на аналізі сучасних викликів пандемії SARS-CoV-2 та її впливу на патогенез дегенеративних захворювань суглобів. На основі проведеного аналізу чітко сформульовано мету та конкретні завдання даного експериментального дослідження, спрямовані на розв'язання актуальної наукової задачі у сфері біохімії та медицини. Окрему увагу в розділі приділено методологічному аспекту роботи: наведено характеристику об'єкта та предмета дослідження, а також подано деталізований перелік сучасних біохімічних, молекулярно-генетичних та статистичних методів, застосування яких дозволило забезпечити високу достовірність отриманих результатів та повною мірою досягти поставленої мети. У даному розділі також виокремлено ключові положення, що визначають наукову новизну дослідження, де вперше представлено біохімічні механізми впливу постковідного стану на метаболічний гомеостаз хрящового матриксу. Крім того, у вступі сформульовано основні наукові результати, визначено їхню теоретичну цінність та окреслено перспективні напрямки їх впровадження у клінічну практику для оптимізації діагностики та прогнозування перебігу остеоартриту. Завершальна частина розділу містить документальне підтвердження апробації результатів дослідження на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах, а також чітко визначає особистий внесок здобувача у планування експериментів, отримання первинних даних, їх інтерпретацію та підготовку серії наукових публікацій за темою дисертації.

У першому розділі дисертаційної роботи представлено аналіз та узагальнення сучасних наукових літературних джерел, присвячених фундаментальним аспектам досліджуваної проблеми. У межах підрозділу 1.1 детально висвітлено еволюційно-біологічну характеристику та складні молекулярні механізми інвазії SARS-CoV-2. Особливу увагу приділено структурній організації віріона, ролі S-білка та специфічній взаємодії вірусу з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), що є критичним етапом проникнення збудника в клітини-мішені та ініціації патологічного процесу. У підрозділі 1.2 проаналізовано епідеміологічні особливості та ключові патофізіологічні аспекти системного ураження організму при COVID-19. У цьому контексті ґрунтовно розглянуто результати клінічних та експериментальних досліджень, що характеризують розвиток цитокінового шлейфу, системного запалення та критичних порушень системи гемостазу. Окреслено механізми вірус-індукованої коагулопатії та ендотеліальної дисфункції як провідних чинників мультиорганної патології. У підрозділі 1.3 здійснено аналіз патогенетичних та клінічних аспектів ураження суглобового апарату внаслідок інфекції SARS-CoV-2. Проведено експертну оцінку формування відтермінованих постковідних ускладнень, пов'язаних із деструктивними змінами опорно-рухової системи. Розглянуто роль персистувального запалення у синовіальному середовищі та його вплив на прискорення дегенерації хрящової тканини, що створює підґрунтя для подальшого біохімічного дослідження в межах даної роботи.

У другому розділі дисертації представлено детальну характеристику методологічного підходу та дизайну дослідження. У ньому наведено вичерпні відомості щодо умов реалізації експериментальної частини роботи, а також подано розгорнуту характеристику основних груп обстежених пацієнтів. Окрему увагу приділено специфікації використаного лабораторного обладнання та переліку хімічних реагентів, що застосовувалися в аналітичних процесах. Крім того, розділ містить деталізований виклад усіх біохімічних,

молекулярно-генетичних та статистичних методів дослідження, які було впроваджено для досягнення поставленої наукової мети.

У третьому розділі дисертаційної роботи представлено результати власних експериментальних досліджень, а також проведено їх комплексне обговорення із залученням актуальних наукових даних світової літератури. Структурно розділ розподілений на три ключові блоки, кожен з яких присвячений оцінці специфічних патогенетичних ланок ураження суглобового середовища у реконвалесцентів після COVID-19 на тлі остеоартриту.

Перший блок спрямований на оцінку інтенсивності імунозапального процесу в синовіальній рідині. У межах цього етапу досліджено концентрацію С-реактивного білка як високочутливого маркера локальної запальної відповіді та визначено вміст молекул середньої маси, що виступають інтегральним показником деструктивних процесів та ендогенної інтоксикації у суглобі. Особливу увагу приділено молекулярно-генетичному аналізу клітин синовіальної рідини, де вивчалися рівні експресії генів прозапальних медіаторів та рецепторів, зокрема *PTGS2* (*Prostaglandin-endoperoxide synthase 2*, простагландин-ендопероксид синтази 2), *NOS2* (*Nitric oxide synthase 2*, індукцибельної синтази оксиду азоту), *NFKB1* (*Nuclear factor kappa B subunit 1*, ядерного фактора каппа-Бі, субодиниця 1), а також рецепторів вродженого імунітету *TLR2* (*Toll like receptor 2*) та *TLR4* (*Toll like receptor 4*).

Другий блок присвячений вивченню стану системи «вільнорадикальне окиснення – антиоксидантний захист» у синовіальній рідині за умов постковідного синдрому. Проаналізовано інтенсивність генерації активних форм кисню (супероксидного радикала та гідроген пероксиду), оцінено інтенсивність перекисного окиснення ліпідів за рівнями дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів і шифрових основ. Визначено ступінь окисної модифікації білків за вмістом нейтральних та основних альдо- і кетопохідних, а також білкових та небілкових SH-груп. У клітинах синовіальної рідини досліджено експресію генів *LRP1* (*LDL receptor related protein 1*, білок 1, подібний до рецептора ліпопротеїнів низької щільності) та *OLR1* (*Oxidized low*

density lipoprotein receptor 1, рецептор 1, окиснених ліпопротеїнів низької щільності), залучених до регуляції оксидативного стресу та транспорту окиснених ліпідів. Проаналізована ферментативна ланка антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза, каталаза).

Третій блок фокусується на дослідженні молекулярно-генетичних маркерів метаболізму хрящової тканини безпосередньо у суглобовому середовищі. У клітинах синовіальної рідини проведено оцінку анаболічних та регуляторних процесів через визначення рівнів експресії генів *TGFBI* (Transforming growth factor beta 1, трансформуючий фактор росту- β 1) та *FOXO1* (Forkhead box protein O1, фактор транскрипції FoxO1). Надано детальну характеристику експресії генів, що кодують основні структурні компоненти матриксу: корового білка агрекану (Aggrecan core protein, *ACAN*) та колагену II типу (Collagen type II alpha 1 chain, *COL2A1*), а також неколагенового білка *COMP* (Cartilage oligomeric matrix protein, хрящовий олігомерний матриксний білок).

У четвертому розділі дисертаційної роботи – заключенні – здійснено системне узагальнення та критичний синтез отриманих експериментальних даних. У розділі аргументовано представлено фундаментальну значимість виявлених біохімічних та молекулярно-генетичних відмінностей у метаболічному статусі синовіального середовища пацієнтів із остеоартритом у постковідному періоді порівняно з групою осіб, які не мали в анамнезі інфекції SARS-CoV-2. Зокрема, продемонстровано, що перенесена коронавірусна хвороба виступає потужним тригером довготривалого дисбалансу в системі «запалення – деградація матриксу». На основі аналізу цитокінового профілю та експресії регуляторних генів у клітинах синовіального випоту обґрунтовано концепцію вірус-індукованого «метазапалення» як провідного чинника прискореної деструкції хряща. У розділі чітко окреслено наукову новизну отриманих результатів, яка полягає у встановленні ролі супресії анаболічних маркерів (*TGFBI*, *FOXO1*, *ACAN*) та активації катаболічних програм на рівні локального мікрооточення суглоба.

Визначено перспективи практичного застосування результатів дослідження, що полягають у можливості впровадження нових діагностичних критеріїв прогнозування перебігу остеоартриту. Запропоновані біохімічні патерни синовіальної рідини можуть слугувати предикторами формування «швидкопрогресуючого» фенотипу остеоартриту у реконвалесцентів COVID-19, що відкриває шлях до розробки персоналізованих стратегій хондропротекторної терапії та реабілітації.

Основні теоретичні положення, методичні підходи та практичні результати проведеного дисертаційного дослідження знайшли своє повне відображення у 16 наукових працях, з них: 8 статей у фахових періодичних виданнях України, серед яких 2 наукові статті у фаховому виданні, яке індексується у міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science (із квартилем Q4). Апробацію результатів дисертаційної роботи було проведено в межах міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій з опублікуванням 8 тез доповідей.

Ключові слова: COVID-19, остеоартрит, синовіальна рідина, запалення, біохімічні індикатори, імунні клітини, цитокіни, активні форми кисню і нітрогену, оксид азоту, супероксиддисмутаза, протеоліз.

ABSTRACT

Borodin S.V. Biochemical parameters in synovial fluid of osteoarthritis patients after SARS-CoV-2 infection. - Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 091 – Biology. Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 2026.

The preparation was carried out at the Department of Biochemistry of the Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine" of the Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine.

The pandemic caused by severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has emerged as an unprecedented challenge for the global healthcare system, transforming the existing understanding of the clinical course of chronic non-communicable diseases. At the current stage, the focus of scientific research has shifted from analyzing the acute phase of coronavirus disease 2019 (COVID-19) to investigating long-term multisystem consequences, collectively referred to as "post-COVID-19 syndrome" (or Long-COVID).

A particular clinical challenge lies in the treatment and rehabilitation strategies for patients with comorbid conditions, among which osteoarthritis occupies a leading position. As the most prevalent degenerative joint pathology, osteoarthritis leads to persistent disability and loss of work capacity in the population. While traditionally viewed as a local destruction of cartilage, the modern paradigm defines it as a complex metabolic disease critically dependent on the systemic inflammatory background.

The danger of COVID-19 lies in the fact that the systemic inflammatory response, occurring against the background of osteoarthritis, can initiate profound pathological disturbances that aggravate the course of the primary disease. Consequently, in the post-COVID period, such patients face a significantly higher risk of progressing degenerative processes and developing complications within the musculoskeletal system.

Therefore, the aim of this dissertation was to evaluate the biochemical parameters of inflammatory and free radical processes, as well as the metabolism of the cartilaginous matrix in the synovial fluid of patients with grade II-III knee osteoarthritis following SARS-CoV-2 infection.

The introductory section of the dissertation thoroughly elucidates the conceptual foundations of the conducted scientific inquiry. Specifically, it provides a comprehensive substantiation of the topic's relevance, based on an analysis of contemporary challenges posed by the SARS-CoV-2 pandemic and its impact on the pathogenesis of degenerative joint diseases. Grounded in this analysis, the aim and specific objectives of this experimental study are clearly formulated, directed toward resolving an urgent scientific problem in the fields of biochemistry and medicine.

Particular attention is devoted to the methodological aspect of the work: it provides a characterization of the study's object and subject, along with a detailed list of modern biochemical, molecular-genetic, and statistical methods. The application of these methods ensured high reliability of the results and the full attainment of the stated goals. This section also highlights the key provisions defining the scientific novelty of the research, presenting for the first time the biochemical mechanisms of the post-COVID state's influence on the metabolic homeostasis of the cartilaginous matrix.

Furthermore, the introduction formulates the core scientific findings, determines their theoretical value, and outlines promising directions for their implementation in clinical practice to optimize the diagnosis and prognosis of osteoarthritis. The concluding part of the section contains documentary evidence of the approbation of research results at international and Ukrainian scientific forums and clearly defines the author's personal contribution to the experimental planning, primary data acquisition, interpretation, and the preparation of a series of scientific publications on the dissertation topic.

The first chapter of the dissertation provides a comprehensive analysis and synthesis of contemporary scientific literature concerning the fundamental aspects of the problem under study. Within Subsection 1.1, the evolutionary and biological

characteristics, as well as the complex molecular mechanisms of SARS-CoV-2 invasion, are elucidated in detail. Particular emphasis is placed on the structural organization of the virion, the role of the S-protein, and the specific interaction of the virus with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors – a critical stage for pathogen entry into target cells and the initiation of the pathological process. Subsection 1.2 analyzes the epidemiological features and key pathophysiological aspects of systemic damage during COVID-19. In this context, the results of clinical and experimental studies characterizing the development of the cytokine storm, systemic inflammation, and critical hemostatic disorders are thoroughly reviewed. The mechanisms of virus-induced coagulopathy and endothelial dysfunction are outlined as leading factors in multiorgan pathology. In Subsection 1.3, an analysis of the pathogenetic and clinical aspects of joint involvement resulting from SARS-CoV-2 infection is conducted. An expert assessment of the formation of delayed post-COVID complications associated with destructive changes in the musculoskeletal system is provided. The role of persistent inflammation within the synovial environment and its impact on accelerated cartilage degeneration are examined, establishing the theoretical foundation for the subsequent biochemical research within this work.

The second chapter of the dissertation presents a detailed characterization of the methodological approach and the research design. It provides comprehensive information regarding the conditions under which the experimental part of the work was conducted, along with an extensive description of the primary groups of examined patients. Particular attention is devoted to the specifications of the laboratory equipment and the list of chemical reagents utilized in the analytical processes. Furthermore, the chapter contains a detailed exposition of all biochemical, molecular-genetic, and statistical research methods implemented to achieve the stated scientific objectives.

The third chapter of the dissertation presents the results of the author's own experimental research, complemented by a comprehensive discussion involving current scientific data from global literature. Structurally, the chapter is divided into

three key blocks, each dedicated to evaluating specific pathogenetic pathways of damage to the synovial environment in COVID-19 convalescents with underlying osteoarthritis.

The first block aims to assess the intensity of the immunoinflammatory process in the synovial fluid. At this stage, the concentration of C-reactive protein was investigated as a highly sensitive marker of the local inflammatory response, and the content of middle-mass molecules was determined as an integral indicator of destructive processes and endogenous intoxication within the joint. Particular attention was devoted to the molecular-genetic analysis of synovial fluid cells, examining the expression levels of genes encoding proinflammatory mediators and receptors, specifically *PTGS2* (*Prostaglandin-endoperoxide synthase 2*), *NOS2* (*Nitric oxide synthase 2*), and *NFKB1* (*Nuclear factor kappa B subunit 1*), as well as the innate immunity receptors *TLR2* (*Toll like receptor 2*) and *TLR4* (*Toll like receptor 4*).

The second block is dedicated to studying the state of the "free radical oxidation – antioxidant defense" system in the synovial fluid under post-COVID syndrome conditions. The generation intensity of reactive oxygen species (superoxide radical and hydrogen peroxide) was analyzed, and the intensity of lipid peroxidation was evaluated based on the levels of diene conjugates, TBA-reactive substances (TBARS), and Schiff bases. The degree of oxidative protein modification was determined by the content of neutral and basic aldo- and keto-derivatives, as well as protein and non-protein SH-groups. Furthermore, the expression of *LRP1* (*LDL receptor related protein 1*) and *OLR1* (*Oxidized low density lipoprotein receptor 1*) genes, involved in oxidative stress regulation and oxidized lipid transport, was investigated in synovial fluid cells. The enzymatic arm of the antioxidant defense system (superoxide dismutase, catalase) was also analyzed.

Anabolic and regulatory processes in synovial fluid cells were assessed by determining the expression levels of the *TGFBI* (*Transforming growth factor beta 1*) and *FOXO1* (*Forkhead box protein O1*) genes. A detailed characterization of the expression of genes encoding the primary structural components of the matrix was

provided, specifically: aggrecan (*ACAN*, *Aggrecan core protein*) and type II collagen (*COL2A1*, *Collagen type II alpha 1 chain*), as well as the non-collagenous protein COMP (*Cartilage oligomeric matrix protein*).

The fourth chapter of the dissertation – the Conclusion – provides a systematic generalization and critical synthesis of the obtained experimental data. This section presents a well-reasoned argument for the fundamental significance of the identified biochemical and molecular-genetic differences in the metabolic status of the synovial environment in patients with osteoarthritis during the post-COVID period compared to the group with no history of SARS-CoV-2 infection. Specifically, it is demonstrated that the undergone coronavirus disease acts as a powerful trigger for a long-term imbalance in the "inflammation – matrix degradation" system. Based on the analysis of the cytokine profile and regulatory gene expression in synovial effusion cells, the concept of virus-induced "metainflammation" is substantiated as a leading factor in accelerated cartilage destruction. The chapter clearly outlines the scientific novelty of the findings, which lies in establishing the role of anabolic marker suppression (*TGFBI*, *FOXO1*, *ACAN*) and the activation of catabolic programs at the level of the local joint microenvironment.

The prospects for the practical application of the research results have been identified, involving the potential implementation of new diagnostic criteria for predicting the clinical course of osteoarthritis. The proposed biochemical patterns of the synovial fluid may serve as predictors for the development of a "rapidly progressing" osteoarthritis phenotype in COVID-19 convalescents, paving the way for the development of personalized chondroprotective therapy and rehabilitation strategies.

The main theoretical propositions, methodological approaches, and practical results of the dissertation research are fully reflected in 16 scientific works, including: 8 articles in specialized peer-reviewed journals of Ukraine, among which 2 scientific articles are published in journals indexed in the international scientometric databases Scopus and Web of Science (Q4 quartile). The results of the dissertation were

presented at international and Ukrainian scientific-practical conferences, with the publication of 8 conference abstracts.

Key words: COVID-19, osteoarthritis, synovial fluid, inflammation, biochemical indicators, immune cells, cytokines, reactive oxygen and nitrogen species, nitric oxide, superoxide dismutase, proteolysis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Borodin S.**, Tuharov Y., Ostapchenko D., Kot L., Korotkyi O. View of the pathogenetic mechanisms of joint damage in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Visnyk of Taras Shevchenko national university of Kyiv, series «Biology»*, 2022, 2(89):5-8, doi.org/10.17721/1728_2748 (пошук літератури, підготовка статті до друку).
2. **Бородін С.**, Короткий О., Юет А., Дворщенко К. Перекисне окиснення ліпідів у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка серія «Біологія»*, 2022, 3(90):5-8, doi: 10.17721/1728.2748.2022.90.5-8. (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).
3. **Borodin S.V.**, Ostapchenko D.I., Korotkyi O.H., Dvorshchenko K.O. Indicators of the oxidant-antioxidant system in the synovial fluid of patients with osteoarthritis after SARS-CoV2 infection // *Bulletin of problems biology and medicine*, 2022, Is. 4 (167):125-130, doi: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-125-130 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).
4. Huet A.S., **Borodin S.V.**, Dvorshchenko K.O., Grebinyk D.M., Savchuk O.M., Ostapchenko L.I. Expression of OLR1, ACAN, and LRP1 genes in the synovial membrane cells in patients with osteoarthritis after SARS-CoV2 infection // *Cytology and Genetics*. 2023, 57(3):221–228, doi: 10.3103/S0095452723030118 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та

статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку) – Q4 відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank.

5. **Бородін С.,** Дворщенко К. Окисна модифікація білків у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка серія «Біологія»*, 2023. 93(2): 5-9, doi: 10.17721/1728.2748.2023.93.5-9 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).

6. **Бородін С.,** Юет А., Дворщенко К. Експресія генів PTGS2 та NOS2 у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка серія «Біологія»*, 2023, 3(94):11-16, doi: 10.17721/1728.2748.2023.94.10-14 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).

7. **Бородін С.,** Юет А., Дворщенко К. Експресія генів структурних білків хряща хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія*, 2024, 97(2):5-9, doi: 10.17721/1728.2748.2024.97.5-9 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).

8. Huet A.S., Dvorshchenko K.O., Grebinyk D.M., **Borodin S.V.**, Korotkyi O.G, Savchuk O.M., and Ostapchenko L.I. COMP, TLR2, TLR4, and NFKB1 Gene Expression in Synovial Fluid Cells of Patients with Osteoarthritis after SARS-CoV-2 Infection. // *TSitologiya i Genetika*, 2025, 59(3):49–59, doi: 10.3103/S0095452725030090 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку) – Q4 відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. **Borodin S.V.**, Huet A.S., Dvorshchenko K.O. Lipid peroxidation and expression of *nos2* gene in blood of patients with osteoarthritis. // XVII International Summer School Conference «Biology, biotechnology, biomedicine» 11–12 of July 2022, Odesa, Ukraine, p. 5-7.
2. Остапченко Д.І., **Бородін С.В.**, Дворщенко К.О., Короткий О.Г. Вільнорадикальні процеси у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція», 17 листопада 2022 р., м. Харків, Україна, с. 280-281.
3. Остапченко Д.І., **Бородін С.В.**, Дворщенко К.О., Короткий О.Г. Активність антиоксидантних ферментів у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні питання клінічної медицини", 24-25 листопада 2022 р., Запоріжжя, Україна, с. 149-151.
4. Юет А.С., **Бородін С.В.**, Гребіник Д.М., Дворщенко К.О. Експресія генів *TGFB1* та *FOXO1* у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції // XII Міжнародна науково-практична конференція «Modern problems of science, education and society», 5-7 лютого 2024 р., м. Київ, Україна, с. 98-101.
5. **Бородін С.В.**, Юет А.С., Гребіник Д.М., Дворщенко К.О. Експресія генів *COMP* та *COL2A1* у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції // XXI Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Шевченківська весна: досягнення в науках про життя / advancements in life sciences», 24-26 квітня 2024 р., м. Київ, Україна, с. 201-204.
6. Вітюк А., **Бородін С.**, Цибенко Л., Драницина А., Юет А., Дворщенко К. Показники запалення у крові хворих на остеоартрит після SARS-

CoV2-інфекції // XXII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Шевченківська весна: досягнення в науках про життя / advancements in life sciences», 23-25 квітня 2025 р., м. Київ, Україна, с. 230-234.

7. Vitiuk A., **Borodin S.**, Huet A., Dranitsina A., Tsibenko L., Dvorshchenko K. Oxidative processes in the synovial fluid of patients with osteoarthritis who have combatted COVID-19 // XIX All-Ukrainian Conference of Young Scientists, May 20-21, 2025, Kyiv, Ukraine, p. 23.

8. **Borodin S.V.**, Huet A.S., Dvorshchenko K.O. Oxidative stress and molecular markers of inflammation in osteoarthritis following SARS-CoV-2 infection // International Conference Psychophysiological and Visceral Functions in Norm and Pathology (PVFNP)», October 21-24, 2025, Kyiv, Ukraine, p 84.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	33
1.1. Еволюційно-біологічна характеристика та молекулярні механізми інвазії SARS-CoV-2	33
1.2. Епідеміологічні особливості та патофізіологічні аспекти системного ураження при COVID-19	38
1.3. Патогенетичні та клінічні аспекти ураження суглобів при інфекції SARS-COV-2	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	68
2.1. Використані матеріали та реактиви	68
2.2. Обладнання	69
2.3. Умови проведення експерименту	71
2.4. Отримання синовіальної рідини	73
2.5. Отримання клітин синовіальної рідини	74
2.6. Визначення концентрації С-реактивного білка	75
2.7. Визначення вмісту молекул середньої молекулярної маси	77
2.8. Визначення вмісту супероксидного радикалу	78
2.9. Визначення вмісту гідроген пероксиду	79
2.10. Визначення концентрації дієнових кон'югатів та шиффових основ	81
2.11. Визначення концентрації ТБК-активних продуктів	83
2.12. Визначення вмісту продуктів окисної модифікації білків	84
2.13. Визначення вмісту загальних, білок-зв'язаних та небілкових сульфгідрильних груп	86
2.14. Визначення супероксиддисмутазної активності	87
2.15. Визначення каталазної активності	89
2.16. Визначення концентрації білка	90

2.17.	Кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі	92
2.17.1.	Екстракція загальної РНК	92
2.17.2.	Аналіз відносної експресії генів методом кількісної ПЛР у реальному часі	93
2.18.	Статистична обробка результатів дослідження	96
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ		98
3.1.	Оцінка інтенсивності імунзапального процесу в синовіальній рідині пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV-2-інфекції	98
3.1.1.	Концентрація С-реактивного білка як маркер локальної запальної відповіді у синовіальній рідині пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV-2	100
3.1.2.	Вміст молекул середньої маси як інтегральний показник деструкції та ендогенної інтоксикації у синовіальній рідині пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV-2	102
3.1.3.	Особливості експресії генів прозапальних медіаторів та рецепторів (<i>PTGS2</i> , <i>NOS2</i> , <i>NFKB1</i> , <i>TLR2</i> , <i>TLR4</i>) у клітинах синовіальної рідини пацієнтів з остеоартритом, які перехворіли SARS-CoV2	104
3.2.	Стан системи «вільнорадикальне окиснення – антиоксидантний захист» у синовіальній рідині за умов постковідного синдрому	114
3.2.1.	Вміст активних форм кисню у синовіальній рідині	115
3.2.2.	Концентрація продуктів перекисного окиснення ліпідів у синовіальній рідині	117
3.2.3.	Вміст продуктів окисної модифікації білків у синовіальній рідині	121
3.2.4.	Рівні експресії генів, залучених до регуляції оксидативного стресу та транспорту ліпідів у клітинах синовіальної рідини	128
3.2.5.	Стан системи антиоксидантного захисту у синовіальній рідині	134
3.3.	Молекулярно-генетичні маркери метаболізму хрящової тканини у клітинах синовіальної рідини	139

3.3.1.	Стан анаболічних та регуляторних процесів у синовіальному середовищі за рівнем експресії генів <i>TGFB1</i> та <i>FOXO1</i>	139
3.3.2.	Характеристика експресії генів основних структурних компонентів матриксу (<i>ACAN</i> , <i>COL2A1</i>) та неколагенових білків (<i>COMP</i>)	144
РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ		152
ВИСНОВКИ		164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		166
ДОДАТКИ		217

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АНА	антинуклеарні антитіла;
АФК	активні форми кисню;
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГРДС	гострий респіраторний дистрес-синдром;
ДВЗ	дисеміноване внутрішньосудинне згортання;
2,4-ДНФГ	2,4-динітрофенілгідразин;
ДСН	додecilсульфат натрію;
ДТНБК	5,5'-дитіо-біс-2-нітробензойна кислота;
ЕДТА	етилендіамінтетраоцтова кислота;
ЕПР	ендоплазматичний ретикулум;
ЕЦМ	екстрацелюлярний матрикс;
ІЛ	інтерлейкін;
кДНК	комплементарна дезоксирибонуклеїнова кислота;
кПЛР	кількісна полімеразна ланцюгова реакція;
МДА	малоновий діальдегід;
ММП	матриксна металопротеїназа;
НАДН	нікотинамідаденіндинуклеотид гідрид;
НАДФН	нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат;
НПЗП	нестероїдні протизапальні препарати;
НСТ	нітросиній тетразолій;
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція;
ПОЛ	перекисне окиснення ліпідів;
РеА	реактивний артрит;
РФ	ревматоїдний фактор;
СОД	супероксиддисмутаза;
СРБ	С-реактивний білок;
ТБК	тіобарбітурова кислота;
ТХО	трихлороцтова кислота;

ФМС	феназинметасульфат;
ФНП- α	фактор некрозу пухлин-альфа;
ЦОГ-2	циклооксигеназа-2;
ACAN	aggrecan core protein (коровий білок агрекана);
ACE2	angiotensin converting enzyme 2 (ангіотензин-перетворювальний фермент 2);
ADAMTS	a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (адамалізін-подібна металопротеїназа з тромбоспондиновими мотивами);
Anti-CCP	anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (антитіла до циклічного цитрулінового пептиду);
CCP	cyclic citrullinated peptide (циклічний цитруліновий пептид);
CFR	case fatality rate (коефіцієнт летальності випадків);
COMP	cartilage oligomeric matrix protein (хрящовий олігомерний матриксний білок);
CoV	coronavirus (коронавірус);
COVID-19	coronavirus disease-2019 (короновірусна хвороба-2019);
CRS	cytokine release syndrome (синдром вивільнення цитокінів);
DAMPs	damage-associated molecular patterns (молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням);
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug (протиревматичні препарати, що модифікують захворювання);
FOXO1	forkhead box protein O1 (фактор транскрипції FoxO1);
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic sulfonic acid (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота);

Long COVID	long coronavirus disease (тривала короновірусна хвороба);
LOX-1	lectin-type oxidized LDL receptor-1 (лектиноподібний рецептор 1-го типу для окиснених ліпопротеїдів низької щільності);
LRP1	LDL receptor related protein 1 (білок 1, подібний до рецептора ліпопротеїнів низької щільності);
MASP2	mannose-binding protein-associated serine protease 2 (серинова протеаза 2, асоційована з манозозв'язувальним білком);
MERS	Middle East Respiratory Syndrome (близькосхідний респіраторний синдром);
MERS-CoV	middle east respiratory syndrome coronavirus (короновірус близькосхідного респіраторного синдрому);
NF-κB	nuclear factor kappa B (ядерний фактор κB);
NOS2	nitric oxide synthase 2 (синтаза оксиду азоту 2);
OLR1	oxidized low density lipoprotein receptor 1 (рецептор 1, окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ox-LDL));
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (показники результатів у клінічних випробуваннях ревматоїдного артрити);
ORF	open reading frame (відкрита рамка зчитування);
ox-LDL	oxidized low density lipoprotein (окиснений ліпопротеїн низької щільності);
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns (патоген-асоційовані молекулярні патерни);
PBS	phosphate-buffered saline (фосфатно-сольовий буферний розчин);

PTGS2	prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (простагландин-ендопероксидсинтаза 2);
qRT-PCR	quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (кількісна полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією);
RBD	receptor-binding domain (рецептор-зв'язуючий домен);
Real-time PCR	real-time polymerase chain reaction (кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі);
SARS	severe acute respiratory syndrome (тяжкий гострий респіраторний синдром);
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (коронавірус 2, пов'язаний з тяжким гострим респіраторним синдромом);
TGFB1	transforming growth factor beta (трансформуючий фактор росту- β 1);
TLR	toll-like receptor (толл-подібний рецептор);
TMPRSS2	transmembrane protease, serine 2 (трансмембранна серинова протеаза 2);
WOMAC	Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index (індекс остеоартриту університетів Західного Онтаріо та МакМастера);
XTT	2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfohenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide (2,3-біс-(2-метокси-4-нітро-5-сульфофеніл)-2H-тетразолій-5-карбоксанлід).

ВСТУП

Глобальне поширення SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, коронавірус 2, пов'язаний з тяжким гострим респіраторним синдромом) спричинило пандемію коронавірусної хвороби-2019 (coronavirus disease-2019, COVID-19), що стала критичною загрозою для світової системи охорони здоров'я (Alizon, 2025). Масштаби цієї кризи виявилися безпрецедентним викликом не лише для медичної та економічної стабільності держав, а й зумовили появу довгострокових мультисистемних наслідків, що негативно впливають на стан здоров'я населення у віддаленому періоді (Özdemir & Arslan, 2022; Uraki et al., 2026; Zarei et al., 2022).

Клінічна картина COVID-19 характеризується вираженим поліморфізмом: від домінуючих респіраторних симптомів (сухий кашель, диспное, фарингіт) до системних проявів, таких як фебрильна лихоманка, астенизація та гастроінтестинальні розлади. Спектр тяжкості захворювання варіює від асимптомного носійства до критичних станів, зумовлених прогресуючою пневмонією та гострим респіраторним дистрес-синдромом (Davis, 2023; De Stefanis et al., 2026; Santamaria-Castro et al., 2025).

Важливою особливістю інфекції SARS-CoV-2 є її екстрапульмонарна експресія. У певної частини пацієнтів маніфестують порушення з боку опорно-рухового апарату, зокрема артралгії, міалгії, набряклість та інтенсивний суглобовий біль (Awosanya et al., 2022; Farisogullari et al., 2022; Gasparotto et al., 2021; Joob & Wiwanitkit, 2020; Mukarram et al., 2021; Ono et al., 2020; Pitscheider et al., 2021; Saricaoglu et al., 2020). Сучасні дані свідчать, що клітини синовіальної оболонки та хондроцити експресують рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (angiotensin converting enzyme-2, ACE2), що робить суглоби потенційною мішенню для прямого вірусного впливу та опосередкованого імунозапального пошкодження. Особливу групу ризику становлять особи похилого віку та пацієнти з коморбідними патологіями, де остеоартрит виступає обтяжуючим фактором. Наявність

хронічної дегенеративної патології суглобів асоціюється з вищою ймовірністю тяжкого перебігу COVID-19 та розвитком системних ускладнень (Alhassan et al., 2022; Au et al., 2024; Castro da Rocha et al., 2021; da Silva et al., 2024; Fu et al., 2023; Lauwers et al., 2022; Migliorini et al., 2023; Ruiz-Del-Valle et al., 2022). Синергічна взаємодія між системним запаленням («цитокіновим штормом») та локальною деградацією хряща створює передумови для формування стійкого постковідного артрити.

Попри очевидний патогенетичний зв'язок між тяжкістю перебігу остеоартрити та перенесеною коронавірусною інфекцією, біохімічні механізми їхньої взаємодії залишаються недостатньо вивченими. Це зумовлює відсутність єдиних стратегій діагностики, прогнозування та терапевтичної корекції для цієї категорії пацієнтів, що визначає актуальність подальших біохімічних досліджень.

Обґрунтування вибору теми дослідження: на сьогодні патогенетичні механізми, що зумовлюють ураження опорно-рухового апарату у реконвалесцентів після COVID-19, зокрема в осіб із коморбідним остеоартритом, залишаються недостатньо з'ясованими. Численні клінічні спостереження свідчать, що інфекція SARS-CoV-2 здатна ініціювати агресивний перебіг дегенеративних захворювань суглобів та суттєво погіршувати соматичний статус пацієнтів. У зв'язку з цим актуальним постає питання детального дослідження особливостей перебігу остеоартрити в осіб, які перенесли коронавірусну хворобу.

З'ясування ролі SARS-CoV-2 як тригера дисбалансу між запальними процесами та регенераторним потенціалом хрящової тканини є ключовим для розуміння постковідної патофізіології суглобів. Ідентифікація специфічних біохімічних маркерів у синовіальній рідині відкриває можливості для раннього виявлення дегенеративних змін і оптимізації стратегій терапії та реабілітації пацієнтів із постковідним синдромом.

Мета і завдання дослідження: метою дисертаційної роботи було проаналізувати ряд біохімічних показників запальних, вільнорадикальних та

матриксно-метаболических процесів у синовіальній рідині пацієнтів із остеоартритом колінних суглобів II-III ступеня після SARS-CoV2-інфекції.

Для досягнення мети дисертаційного дослідження було поставлено такі завдання:

1. Визначити вираженість запального процесу (С-реактивний білок, молекули середньої молекулярної маси, рівні експресії генів *PTGS2*, *NOS2*, *NFKB1*, *TLR2*, *TLR4*) у синовіальній рідині пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV2-інфекції.

2. Оцінити інтенсивність вільнорадикального окиснення за рівнями активних форм кисню, продуктів пероксидації ліпідів і білків та експресії генів *LRP1* і *OLR1* у синовіальній рідині пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV2-інфекції.

3. Встановити активність антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази) у синовіальній рідині пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV2-інфекції.

4. Охарактеризувати молекулярно-генетичні маркери метаболізму хрящової тканини (рівні експресії генів *TGFBI*, *FOXO1*, *ACAN*, *COL2A1*, *COMP*) у клітинах синовіальної рідини пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV2-інфекції.

Об'єкт дослідження: процеси дестабілізації біохімічного гомеостазу синовіального середовища та деградації матриксу хрящової тканини у хворих на остеоартрит колінних суглобів, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2.

Предмет дослідження: біохімічні індикатори запалення, показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, рівні експресії генів, залучених у розвиток запальних і вільнорадикальних процесів та метаболізму матриксу хряща у пацієнтів з остеоартритом у постковідному періоді.

Методи дослідження: спектрофотометричні – визначення концентрації С-реактивного білка, продуктів перекисного окиснення ліпідів, супероксиддисмутази та каталази активності, вмісту молекул середньої молекулярної маси, супероксидного радикалу, гідроген пероксиду, продуктів

окисної модифікації білків, сульфгідрильних груп; спектрофлюориметричні – визначення концентрації шиффових основ; молекулярно-генетичні – ПЛР-аналіз експресії генів простагландин-ендопероксид синтази 2 (*Prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2*), індукцибельної синтази оксиду азоту (*Nitric oxide synthase 2, NOS2*), ядерного фактора каппа-Бі, субодиниця 1 (*Nuclear factor kappa B subunit 1, NFKB1*), Toll-подібного рецептору 2 типу (*Toll like receptor 2, TLR2*), Toll-подібного рецептору 4 типу (*Toll like receptor 4, TLR4*), білка 1, подібного до рецептора ліпопротеїнів низької щільності (*LDL receptor related protein 1, LRP1*), рецептору 1 окиснених ліпопротеїнів низької щільності (*Oxidized low density lipoprotein receptor 1, OLRI*), трансформуючого фактора росту бета 1 (*Transforming growth factor beta 1, TGFBI*), білка 1 родини «Forkhead box» (підродини O) (*Forkhead box protein O1, FOXO1*), корового білка агрекана (*Aggrecan core protein, ACAN*), альфа-1-ланцюга колагену II типу (*Collagen type II alpha 1 chain, COL2A1*), олігомерного матричного білка хряща (*Cartilage oligomeric matrix protein, COMP*), та методи математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексний аналіз біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів дегенеративно-запального процесу безпосередньо у синовіальному середовищі пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів II–III ступеня, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2. У синовіальній рідині та її клітинному пулі вищезгаданих пацієнтів, порівняно з групою хворих на ізольований остеоартрит без вірусного анамнезу, виявлено сукупність деструктивно-метаболічних змін. Показано інтенсифікацію локальної імунзапальної відповіді, що проявлялася майже двократним зростанням концентрації С-реактивного білка та суттєвим накопиченням молекул середньої молекулярної маси, що свідчить про перехід захворювання у фазу агресивного ендотоксикозу. Зафіксовано гіперекспресію ключових генів запалення — *NFKB1*, *PTGS2*, *NOS2*, а також рецепторів-сенсорів «сигналів небезпеки» *TLR2* та *TLR4*, що призводить до порушення генетичного гомеостазу клітин синовіальної рідини. Встановлено формування вираженого оксидативного стресу безпосередньо в синовіальному середовищі

пацієнтів після COVID-19, що характеризувалося надмірною генерацією АФК (супероксидного радикала та гідроген пероксиду), накопиченням окиснених продуктів ліпідів (дієнових кон'югатів, ТБК-активних сполук, шиффових основ) та білків (нейтральних і основних альдегідних та кетонних похідних), виснаженням вмісту сульфгідрильних груп (білкових та небілкових) та пригніченням активності ключових антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази. Виявлено формування молекулярного дисбалансу через одночасну активацію ефекторів агресії (гіперекспресія гена *OLR1*) на тлі виснаження захисних антидеструктивних резервів (зниження експресії гена *LRP1*), що унеможливорює ефективне блокування агресивних протеаз. Показано супресію анаболічного потенціалу хрящової тканини, що підтверджувалося пригніченням експресії генів колагену II типу (*COL2A1*), корового білка агрекана (*ACAN*) та трансформуючого фактора росту бета-1 (*TGFB1*), а також регуляторного фактора *FOXO1*, відповідального за виживання хондроцитів та антиоксидантний захист. Виявлено посилення деградації хрящового матриксу, яке проявлялося зниженням рівня експресії гена олігомерного матричного білка хряща (*COMP*), фрагменти якого накопичуються в синовіальній рідині як наслідок інтенсивного руйнування колагенового каркаса.

Встановлено, що перенесена коронавірусна інфекція виступає потужним тригером, який через цитокіновий дисбаланс та системне запалення трансформує латентний перебіг остеоартриту в активну фазу імунозапалення. Поєднання низького анаболічного фону з виснаженням антиоксидантного захисту та стійкою активацією прозапальних шляхів (зокрема NF-κB) формує «порочне коло» незворотної метаболічної дисфункції суглобового середовища. Одержані результати розширюють уявлення про роль SARS-CoV-2 як патогенетичного фактора, що зумовлює агресивну трансформацію та прискорене прогресування дегенеративно-дистрофічних уражень опорно-рухового апарату.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати можуть бути використані для розробки та впровадження нових підходів до діагностики, прогнозування та оптимізації терапії остеоартриту у пацієнтів, які перенесли COVID-19. На основі застосування сучасних методів математичної статистики доведено доцільність використання комплексного аналізу молекулярно-генетичних та біохімічних показників для оцінки тяжкості дегенерації суглобів. Встановлено, що моніторинг експресії генів прозапальної відповіді та ензиматичної агресії, зокрема *PTGS2*, *NOS2*, *NFKB1*, а також рецепторів-сенсорів Toll-подібного рецептору *TLR2* та *TLR4*, дозволяє ідентифікувати перехід захворювання в активну фазу імунзапалення. Виявлені закономірності змін експресії рецепторів метаболічного контролю – *OLR1* та *LRP1*, у поєднанні з показниками оксидативної модифікації ліпідів та білків, а також визначенням активності ключових антиоксидантних ферментів — супероксиддисмутази та каталази, можуть слугувати об'єктивними критеріями оцінки інтенсивності оксидативного стресу та деструкції хрящового матриксу. Прогностична цінність роботи базується на визначенні рівнів транскрипційної активності регуляторних факторів – *TGFB1* та *FOXO1*, що дозволяє оцінити регенеративний потенціал хряща та ризик виснаження антиоксидантного захисту. Крім того, запропоновано використовувати показники експресії генів структурних компонентів хряща – *ACAN*, *COL2A1* та *COMP*, як чутливі молекулярні маркери для контролю ефективності хондропротекторної терапії та індивідуалізації лікувальних стратегій у постковідному періоді. Одержані результати можуть бути впроваджені у навчальний процес медичних закладів вищої освіти для поглиблення знань інтернів та лікарів щодо молекулярних механізмів коморбідних станів у ортопедії, ревматології та клінічній біохімії.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним дослідженням автора. Здобувачем особисто здійснено ретроспективний аналіз наукових джерел за темою роботи, визначено актуальний стан і ключові аспекти досліджуваної проблеми. Автор особисто спланував та реалізував експериментальну частину роботи, провів математико-

статистичне опрацювання масиву одержаних даних, виконав їх наукову інтерпретацію та теоретичне узагальнення, а також підготував результати досліджень до оприлюднення у фахових виданнях та на науково-практичних конференціях.

Концептуальна ідея дослідження, розробка дизайну експериментальних моделей та обґрунтування методичних підходів були сформульовані спільно з науковим керівником — д.б.н., с.н.с. К.О. Дворщенко. Під керівництвом наукового керівника проведено аналіз, обговорення та узагальнення отриманих результатів, що лягли в основу спільних наукових публікацій, у яких відображено всі дані, здобуті у співавторстві.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи було представлено на таких конференціях: XVII International Summer School Conference «Biology, biotechnology, biomedicine» (Odesa, Ukraine, 11–12 of July 2022), V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків, Україна, 17 листопада 2022 р.), XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні питання клінічної медицини" (м. Запоріжжя, Україна, 24-25 листопада 2022 р.), XII Міжнародна науково-практична конференція «Modern problems of science, education and society» (м. Київ, Україна, 5-7 лютого 2024 р.), XXI Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Шевченківська весна: досягнення в науках про життя / advancements in life sciences» (м. Київ, Україна, 24-26 квітня 2024 р.), XXII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Шевченківська весна: досягнення в науках про життя / advancements in life sciences» (м. Київ, Україна, 23-25 квітня 2025 р.), XIX All-Ukrainian Conference of Young Scientists (Kyiv, Ukraine, May 20-21, 2025), International Conference Psychophysiological and Visceral Functions in Norm and Pathology (PVFNP)» (Kyiv, Ukraine, October 21-24, 2025).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка у рамках науково-дослідної теми «Патології суглобів, спричинені порушеннями метаболізму в пост-ковідний період», 2022–2024 рр., № ДР 0122U001909.

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Навчально-наукового центру "Інститут біології та медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка, протокол №4 від 9 листопада 2021 року.

Уточнення теми дисертаційної роботи затверджено на засіданні Вченої ради Навчально-наукового центру "Інститут біології та медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка, протокол №4 від 12 листопада 2024 року.

Публікації. Основні результати дисертаційного дослідження відображено у 8 статтях, опублікованих у провідних фахових періодичних виданнях України. Серед них дві праці оприлюднено у виданнях, що індексуються міжнародною наукометричною базою Scopus (четвертий квартиль (Q4) за класифікацією SCImago Journal and Country Rank). Крім того, матеріали роботи представлено у 8 тезах доповідей у збірниках наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація містить такі розділи: Вступ, Огляд літератури, Матеріали та методи досліджень, Результати досліджень та їх обговорення, Узагальнення результатів дослідження, Висновки, Список використаних джерел та Додатки.

Загальний обсяг дисертації становить 220 машинописних сторінок, із яких основний зміст роботи викладено на 165 сторінках. У тексті дисертаційної роботи налічується 7 таблиць та 16 рисунків. Список використаних джерел містить 417 найменувань.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Еволюційно-біологічна характеристика та молекулярні механізми інвазії SARS-CoV-2

Протягом останніх десятиліть глобальна система охорони здоров'я зіткнулася з низкою вірусних загроз, зумовлених зоонозними процесами. Феномен міжвидового переходу виникає у випадках, коли вірусний агент, природним резервуаром якого є тварини, набуває здатності до ефективної інвазії та реплікації в людській популяції. Генетичний аналіз свідчить, що патогени групи коронавірусів (переважно лінії β - та α -коронавірусів) мають спільне філогенетичне походження та є ендемічними для рукокрилих (зокрема, кажанів роду *Rhinolophus*), які виступають первинним природним резервуаром для більшості коронавірусів (CoV) (Cui et al., 2019; Hu et al., 2021; Zhou et al., 2020).

Особливий резонанс у світовій медицині викликали спалахи, зумовлені SARS-CoV (2002 р.), MERS-CoV (middle east respiratory syndrome coronavirus, коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому) (2012 р.) та пандемічне поширення SARS-CoV-2 (2019 р.) (Cui et al., 2019; Drosten et al., 2003; Zaki et al., 2012). Висока вірулентність цих патогенів пов'язана з їхньою здатністю до адаптивної мутації при переході від природних резервуарів через проміжних господарів – пальмових цивет, єнотоподібних собак або верблюдів-дромадерів – до людської популяції. SARS-CoV-2 виявляє високу гомологію геному (близько 96%) з коронавірусом кажанів RaTG13, проте ключовою відмінністю, що визначила його пандемічний потенціал, стала рекомбінація в межах рецептор-зв'язуючого домену (receptor-binding domain, RBD) (Cui et al., 2019; Xiao et al., 2020).

Коронавіруси представляють розгалужену родину вірусів *Coronaviridae*, що належать до порядку *Nidovirales* (Coronaviridae Study Group, 2020). Це

складні РНК-вмісні віруси, віріони яких мають сферичну форму діаметром приблизно 60–140 нм (Ke et al., 2020). Характерною морфологічною ознакою є наявність булавоподібних виступів на поверхні («шипів»), що утворені глікопротеїнами S і надають вірусу вигляду сонячної корони (рис. 1.1).

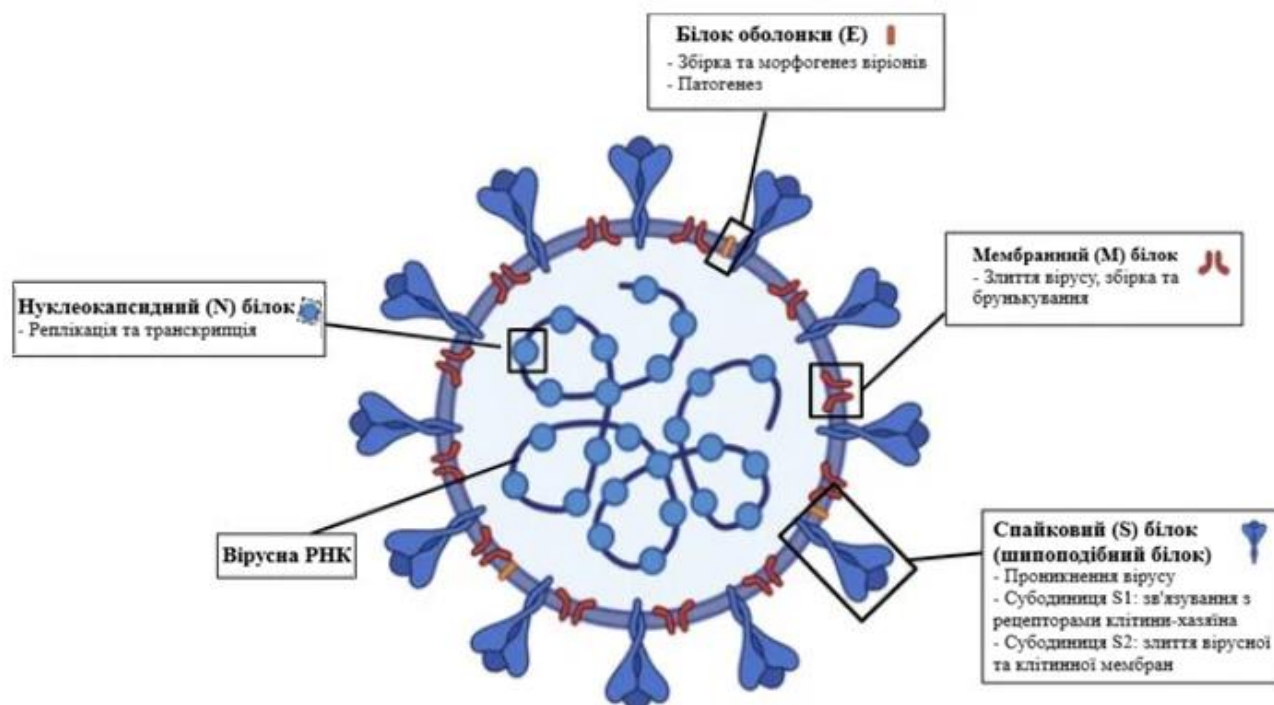


Рис. 1.1. Схематична будова віріона SARS-CoV-2 (Lee et al., 2020)

Геном SARS-CoV-2 представлений позитивною одноланцюговою РНК (+ssRNA) довжиною близько 29,9 тис. нуклеотидів, що робить його одним із найбільших серед РНК-вірусів (V'kovski et al., 2021; Wu et al., 2020). Геномна організація включає 5'-кеп і 3'-полі(А)-хвіст, що дозволяє вірусній РНК діяти безпосередньо як матрична РНК (мРНК) для трансляції в рибосомах клітини-хазяїна (рис. 1.2).

Структура геному містить від 6 до 11 відкритих рамок зчитування (open reading frame, ORF):

1. **ORF1a/b:** охоплює приблизно 67% геному. Ця ділянка транлюється у два великі поліпротеїни (pp1a та pp1ab), які згодом розщеплюються вірусними протеазами (3CLpro та PLpro) на 16 неструктурних білків (non-structural proteins, NSPs). Ці білки (від nsp1 до nsp16) формують

реплікативно-транскрипційний комплекс. Ключовим серед них є nsp12 — РНК-залежна РНК-полімераза (RdRp), що забезпечує копіювання вірусного геному.

2. Структурні білки (S, E, M, N):

S-білок (Spike): тримерний глікопротеїн І типу, відповідальний за розпізнавання рецепторів та злиття мембран.

M-білок (Membrane): найбільш поширений структурний білок, що визначає форму віріона та координує збірку вірусних часток.

E-білок (Envelope): малий інтегральний мембранний білок, що бере участь у морфогенезі вірусу та функціонує як іонний канал (віропорин), впливаючи на патогенез.

N-білок (Nucleocapsid): зв'язується безпосередньо з РНК, формуючи спіральний нуклеокапсид і захищаючи генетичний матеріал від деградації.

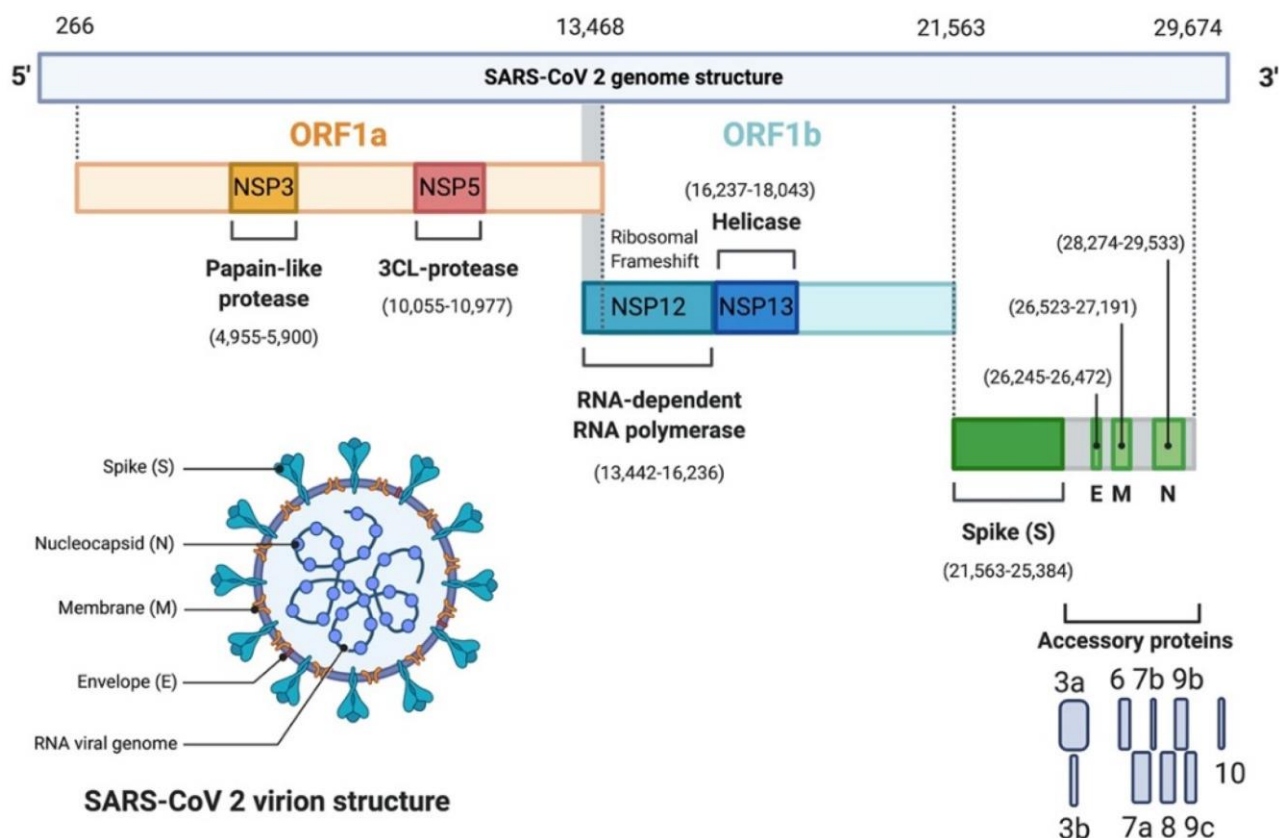


Рис. 1.2. Геномна організація SARS-CoV-2 (Alanagreh et al., 2020)

Ключовим етапом інвазії є зв'язування S-білка з рецепторами клітини-хазяїна. Основним входним портом для SARS-CoV-2 є ангіотензинперетворювальний фермент-2 (angiotensin converting enzyme-2,

ACE2). Цей фермент є металопротеазою, яка в нормі регулює роботу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, перетворюючи ангіотензин II на ангіотензин (1-7), що має вазодилатуючу та протизапальну дію (Hoffmann et al., 2020).

S-білок вірусу складається з двох функціональних субодиниць (Walls et al., 2020):

S1 субодиниця: містить рецептор-зв'язуючий домен, який динамічно змінює свою конформацію між «закритим» (недоступним для рецептора) та «відкритим» станами. Еволюційні мутації в RBD SARS-CoV-2 (зокрема в ділянці зв'язування з рецептором – RBM (receptor-binding motif)) забезпечили у 10–20 разів вищу спорідненість до людського ACE2 порівняно з вірусом SARS-CoV 2003 року.

S2 субодиниця: містить пептид злиття (fusion peptide, FP) та гептадні повтори (HR1 і HR2, heptad repeats 1 and 2), що забезпечують безпосереднє об'єднання вірусної оболонки з клітинною мембраною.

Для успішного проникнення вірусу в цитоплазму S-білок повинен пройти процес «праймінгу» – розщеплення специфічними протеазами хазяїна. Унікальною особливістю SARS-CoV-2, що відсутня у споріднених бета-коронавірусів, є наявність сайту розщеплення фурином (послідовність амінокислот PRRAR) на межі субодиниць S1/S2 (Coutard et al., 2020).

Процес інвазії відбувається за двома основними шляхами:

1. Поверхнєве злиття (основний шлях). Після зв'язування з ACE2 клітинна серинова протеаза TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) розщеплює S-білок у ділянці S2'. Це активує пептид злиття, який занурюється в мембрану клітини, зближуючи її з оболонкою вірусу до повного злиття.

2. Ендосомний шлях. Якщо TMPRSS2 відсутня, вірус поглинається шляхом ендоцитозу. Усередині ендосоми активація S-білка здійснюється цистеїновими протеазами (катепсинами).

Наявність сайту розщеплення фурином дозволяє вірусу проходити попередню активацію ще на стадії виходу з попередньої клітини. Це значно

розширює тканинний тропізм SARS-CoV-2, оскільки фурин експресується майже в усіх органах і тканинах людини. Саме цей молекулярний механізм пояснює здатність вірусу вражати не лише дихальну систему, а й ендотелій судин, міокард, нирки, центральну нервову систему та синовіальні оболонки суглобів, створюючи передумови для системного ураження та розвитку артритів (Coutard et al., 2020; Hoffmann et al., 2020).

Після проникнення РНК у цитоплазму починається негайна трансляція ORF1a/b. Неструктурні білки вірусу індують глибоку перебудову ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР), формуючи подвійні мембранні везикули (DMVs, double-membrane vesicles). Ці везикули створюють захищене середовище для реплікації РНК, приховуючи її від внутрішньоклітинних сенсорів імунного захисту, таких як RIG-I (retinoic acid-inducible gene I) та MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) (V'kovski et al., 2021; Wolff et al., 2020).

Синтезовані структурні білки S, E та М транспортуються до мембрани апарату Гольджі. Нуклеокапсидний білок N зв'язується з новими копіями геномної РНК і спрямовує їх до комплексу ERGIC (endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartment, проміжна ділянка між ЕПР та Гольджі), де відбувається остаточна збірка віріонів. Готові вірусні частки виходять із клітини шляхом екзоцитозу або через лізосомальний шлях, що супроводжується загибеллю клітини-хазяїна (піроптозом) та вивільненням прозапальних молекул (DAMPs, damage-associated molecular patterns), що стає тригером системної запальної відповіді (Schoeman & Fielding, 2019; V'kovski et al., 2021).

Таким чином, еволюційне становлення SARS-CoV-2 як глобального патогену зумовлене успішним міжвидовим переходом та унікальною рекомбінацією в межах рецептор-зв'язуючого домену. Складна молекулярна архітектура віріона та значний об'єм геному забезпечують ефективну реплікацію збудника та його здатність до маскування від імунних сенсорів клітини-хазяїна. Ключовим фактором високої контагіозності вірусу є афінність

S-білка до рецепторів ACE2, що у поєднанні з наявністю сайту розщеплення фурином визначає агресивність інвазії. Використання вірусом широкого спектра клітинних протеаз (TMPRSS2, катепсини) та фурину розширює його тканинний тропізм далеко за межі респіраторної системи. Внутрішньоклітинний цикл реплікації, що завершується піроптозом клітини та вивільненням прозапальних молекул, стає тригером для подальшої деструктивної імунної відповіді. Таким чином, специфічні молекулярні механізми інвазії SARS-CoV-2 закладають підґрунтя для формування системних патологічних станів, зокрема імунозапальних уражень опорно-рухового апарату.

1.2. Епідеміологічні особливості та патофізіологічні аспекти системного ураження при COVID-19

Перехід від вивчення фундаментальної структури збудника до аналізу його глобального розповсюдження дозволяє розкрити унікальний характер пандемії COVID-19. Епідеміологічна складність даної інфекції зумовлена не лише біологічними властивостями віріона, а й специфікою його взаємодії з людською популяцією, що трансформує локальний спалах у системну медико-соціальну кризу. Розуміння механізмів передачі, динаміки захворюваності та патофізіологічних засад поліорганного ураження є критично необхідним для розробки ефективних стратегій лікування, особливо у пацієнтів з обтяженим коморбідним фоном (He et al., 2020; Meyerowitz et al., 2021).

Ключовою відмінністю SARS-CoV-2 від раніше відомого SARS-CoV є його унікальний епідеміологічний профіль. У пацієнтів з COVID-19 інтенсивна реплікація віріонів відбувається у верхніх дихальних шляхах уже під час продромального періоду, що зумовлює стрімку експансію інфекції. Натомість передача SARS-CoV (зразка 2002–2003 рр.) на ранніх етапах була обмеженою; основна транмісія відбувалася переважно від осіб із розгорнутою клінічною

картиною важкого перебігу, що значно полегшувало протиепідемічний контроль та ізоляцію вогнищ спалаху (He et al., 2020; Peiris et al., 2003; Wölfel et al., 2020).

Висока патогенність SARS-CoV-2 зумовлена його здатністю до ефективної реплікації як у верхніх, так і в нижніх відділах респіраторного тракту. Спорідненість вірусу до альвеолоцитів II типу призводить до глибокого ураження легеневої паренхіми (Chan et al., 2020; Hou et al., 2020; Wang et al., 2020). Проте стратегічна різниця у поширенні полягає в наступному:

- *SARS-CoV*: найвища контагіозність збігалася з піком клінічних симптомів (Gates, 2020; Peiris et al., 2003).
- *SARS-CoV-2*: інфіковані особи стають джерелом екскреції вірусу за кілька днів до появи перших клінічних ознак (He et al., 2020; Cevik et al., 2021).

Особливу занепокоєність викликає роль безсимптомних носіїв. Згідно з сучасними метааналізами, приблизно кожен п'ятий інфікований (20%) не має виражених симптомів, але залишається активним поширювачем хвороби (Gandhi et al., 2020; Nogrady, 2020; Sah et al., 2021). Хоча наукові оцінки щодо питомої ваги безсимптомної передачі в загальній структурі пандемії дещо різняться, цей фактор визнано вирішальним у неконтрольованому глобальному поширенні вірусу (Arevalo-Rodriguez et al., 2020; Buitrago-Garcia et al., 2020; Oran & Topol, 2021).

До вищезазначеного варто додати, що висока ефективність передачі SARS-CoV-2 у продромальному періоді пов'язана з оптимізованим рецептор-зв'язуючим доменом (RBD) S-білка. Він має у 10–20 разів вищу спорідненість до людського рецептора ACE2, ніж SARS-CoV. Саме ця молекулярна спорідненість до рецептора визначає вибірковість ураження тканин і формує первинну локалізацію патологічного процесу (Walls et al., 2020; Wrapp et al., 2020).

В респіраторній системі основними мішенями SARS-CoV-2 виступають війчасті епітеліоцити бронхів та альвеолярні пневмоцити II типу (Mason, 2020).

Проте широка експресія ACE2 в інших органах зумовлює виражений позалегеневий тропізм вірусу:

1. *Серцево-судинна система*: взаємодія вірусу з ендотеліальними клітинами судин ініціює розвиток ендотеліїту, що може трансформуватися у системний васкуліт, запуск каскаду дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) та розвиток масивних тромбоемболій (Levi et al., 2020; Libby & Lüscher, 2020; Varga et al., 2020).

2. *Шлунково-кишковий тракт*: ураження епітелію кишечника, гепатоцитів та клітин підшлункової залози призводить до диспепсичних розладів (діарея, нудота), гострого паренхіматозного ураження печінки з цитолітичним синдромом (підвищення рівнів аланінамінолотрансферази, аспартатамінолотрансферази) та ризику розвитку панкреатиту (Wong et al., 2020; Xiao et al., 2020; Zhu et al., 2020).

3. *Сечовидільна система*: висока щільність рецепторів у ниркових каналцях робить нирки вразливими до прямої вірусної цитопатії, що часто призводить до гострого пошкодження нирок (Pan et al., 2020; Puelles et al., 2020; Zou et al., 2020).

Процес реплікації вірусу SARS-CoV-2 починається негайно після проникнення в клітину, що дозволяє йому накопичити критичну масу віріонів ще до повноцінної активації механізмів адаптивного імунітету. Це зумовлює надзвичайно високу контагіозність патогену (Sette & Crotty, 2021; V'kovski et al., 2021).

Основними механізмами передачі інфекції в людській популяції залишаються:

- *Аерогенний (повітряно-крапельний)*: через респіраторний секрет, що виділяється під час кашлю, чхання або активної розмови (Greenhalgh et al., 2021).
- *Контактно-побутовий*: через контаміновані поверхні та предмети загального вжитку (фоміти), де вірус зберігає життєздатність протягом певного часу (Harvey et al., 2021; van Doremalen et al., 2020).

- *Аерозольний*: дрібнодисперсні частки вірусу можуть тривалий час персистувати в повітрі закритих приміщень, що сприяє швидкому поширенню інфекції в соціумі (Stadnytskyi et al., 2020; Wang et al., 2021).

Згідно з офіційною звітністю Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), динаміка пандемії продемонструвала безпрецедентні масштаби поширення. Якщо станом на 18 липня 2021 року у світі було верифіковано 190 833 853 випадки інфікування та 4 100 087 летальних наслідків, то до моменту офіційного завершення статусу глобальної надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я (PHEIC, Public Health Emergency of International Concern) у травні 2023 року ці показники зросли в декілька разів. На сьогодні, з урахуванням кумулятивних даних за 2024–2025 роки, загальна кількість підтверджених випадків COVID-19 у світі перевищила 775 мільйонів, а кількість летальних випадків, за офіційними даними, сягнула понад 7 мільйонів осіб. Варто зауважити, що експертні оцінки ВООЗ щодо надлишкової смертності вказують на значно вищі цифри, які можуть у 2–3 рази перевищувати офіційну статистику через обмеженість діагностичних ресурсів у країнах, що розвиваються (Msemburi et al., 2023; World Health Organization, 2021).

Паралельно з еволюцією вірусу, глобальна кампанія з імунізації населення стала наймасштабнішою в історії медицини. Якщо в липні 2021 року кількість введених доз вакцин складала близько 3,4 мільярда, то станом на початок 2026 року цей показник перевищив 13,6 мільярда доз. Це дозволило досягти значного рівня колективного імунітету, що докорінно змінило клінічний профіль хвороби, знизивши частоту госпіталізацій та летальних випадків навіть при циркуляції висококонтагіозних субваріантів штаму Omicron (таких як XBB.1.5, EG.5 та JN.1) (Fischer et al., 2025; Our World in Data, 2026; World Health Organization, 2024).

Найбільш критичні фази епідеміологічного процесу спостерігалися в країнах Північної та Південної Америки, а також в Індії, Бразилії та Франції. Зокрема, Індія стала одним із найпотужніших епіцентрів пандемії під час хвилі

штаму «Дельта»: якщо до червня 2021 року загальна кількість випадків там перевищила 31 мільйон, то в подальшому країна пройшла через серію масштабних спалахів, що підтвердило важливість геномного нагляду за мутаціями вірусу (Dhar et al., 2021; Dong et al., 2020; World Health Organization, 2021).

На сьогоднішній день COVID-19 перейшов у категорію сталого інфекційного захворювання, що циркулює поряд з іншими респіраторними патогенами. Основним викликом для сучасної охорони здоров'я став не лише гострий період інфекції, а й формування тривалих наслідків, відомих як Post-COVID-19 condition (Long COVID). Саме вивчення хронічних імунозапальних процесів, зокрема системних уражень опорно-рухового апарату, що маніфестують у постковідному періоді, є пріоритетним вектором наукових пошуків у 2025–2026 роках (Cai et al., 2024; Davis et al., 2023; Katzourakis, 2022; World Health Organization, 2023).

Аналіз гендерно-вікової структури смертності протягом всієї пандемії демонстрував виражену нерівномірність: на частку чоловіків стабільно припадало близько 59% летальних випадків, тоді як на частку жінок — 41%. Сучасні генетичні та імунологічні дослідження пояснюють цей феномен вищою експресією рецепторів ACE2 у чоловіків, а також захисною роллю естрогенів, які сприяють більш ефективній вродженій імунній відповіді. Найвища частота інфікування серед обох статей фіксувалася у віковій категорії 30–39 років, що пояснюється високою соціальною та професійною активністю даної групи. Водночас найвищий рівень летальності стабільно реєструвався серед осіб віком 65 років і старше, що зумовлено феноменом «імунного старіння» та наявністю численних коморбідних станів, таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та хронічні обструктивні захворювання легень (Global Health 50/50, 2021; Peckham et al., 2020; Takahashi et al., 2020; World Health Organization, 2020).

В Україні літопис пандемії розпочався з первинної реєстрації випадку коронавірусної хвороби-2019, що відбулася 3 березня 2020 року в місті

Чернівці. Перший летальний випадок, асоційований із SARS-CoV-2, було констатовано 13 березня 2020 року у пацієнтки 71 року. Протягом наступних років країна пройшла через кілька масштабних хвиль захворюваності, кожна з яких була зумовлена домінуванням нових ліній вірусу (Alpha, Delta, Omicron) (Кузін & Бондаренко, 2022; World Health Organization, 2023).

Станом на 13 квітня 2024 року в Україні було офіційно верифіковано 5 557 995 випадків захворювання, що охопило приблизно 13,5% населення країни, хоча реальний рівень серопревалентності (наявності антитіл), за оцінками експертів, є значно вищим. Летальність склала 2,0% (112 418 осіб) (Мінфін, 2026; Antia & Halloran, 2021; World Health Organization, 2024). Протягом 2025 та початку 2026 років інтенсивність епідемічного процесу продовжувала знижуватися, стабілізувавшись на рівні сезонних коливань, характерних для грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (European Centre for Disease Prevention and Control, 2026; World Health Organization, 2025).

На сучасному етапі (2026 рік) COVID-19 в Україні остаточно перейшов у стадію контрольованої ендемічної циркуляції. Завдяки високому рівню гібридного імунітету (сформованого комбінацією вакцинації та повторних інфікувань), клінічний перебіг хвороби суттєво еволюціонував: кількість критичних станів, що потребують штучної вентиляції легень, скоротилася на 85–90% порівняно з періодом 2020–2021 років. Проте актуальність проблеми не зникла, а змістилася у площину «Long-COVID» та постковідних імунопатологій. Зокрема, у осіб віком 40–60 років спостерігається зростання частоти маніфестації реактивних артритів (ReA) та інших системних сполучнотканинних порушень, що вимагає тривалого диспансерного нагляду та розробки нових протоколів реабілітації (Cai et al., 2024; Galanta, 2024; Pilz et al., 2023).

Незважаючи на значні абсолютні показники смертності в глобальних масштабах, аналіз клінічного перебігу захворювання свідчить, що у загальній структурі хворих на COVID-19 термінальні ускладнення та критичні стани

зустрічаються відносно рідко (Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2024). Така динаміка обумовлена дією двох фундаментальних чинників. По-перше, спостерігається природна еволюція SARS-CoV-2 в бік зниження вірулентності при одночасному підвищенні контагіозності, що є класичним адаптивним механізмом виживання вірусу в людській популяції. По-друге, формування потужного прошарку колективного імунітету (гібридного типу), що виник внаслідок масової вакцинації та багаторазових повторних контактів із різними серотипами збудника, забезпечило стійку імунну пам'ять, яка запобігає глибокому ураженню легеневої паренхіми та розвитку системної поліорганної недостатності (Markov et al., 2023; Pilz et al., 2023; Suzuki et al., 2024).

До викладених даних доцільно додати поглиблений аналіз поняття Case Fatality Rate (CFR) – показника летальності, який відображає відношення кількості померлих до кількості офіційно верифікованих випадків. В Україні показник CFR (2,0%) тривалий час залишався вищим за середньосвітові значення (які на етапі домінування ліній Omicron та Pirola знизилися до 0,3–0,7%) (Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2024; Sornette et al., 2020; Wang et al., 2024; World Health Organization, 2020).

Така статистична аномалія не обов'язково свідчить про вищу агресивність вірусу в регіоні, а є наслідком специфічної діагностичної стратегії:

Селективність тестування: перевага надавалася пацієнтам із середньотяжким та тяжким перебігом, що потребували госпіталізації, тоді як величезний масив легких та безсимптомних випадків (особливо серед молоді) залишався поза статистичним обліком (Okoli et al., 2022).

Індекс виявлення: розрахункові моделі показують, що при врахуванні серопревалентних досліджень (наявності антитіл у недіагностованих осіб), реальний показник Infection Fatality Rate (IFR) в Україні є значно нижчим і корелює з європейськими даними (Ioannidis, 2021; World Health Organization, 2021).

Станом на 2025–2026 роки акцент у медичній статистиці змістився з CFR на аналіз надлишкової смертності (Excess Mortality) та частоту

відстрочених летальних випадків, спричинених декомпенсацією коморбідних станів у постковідному періоді. Для пацієнтів ревматологічного профілю це має критичне значення, оскільки постковідна імунна дисрегуляція може провокувати загострення основної патології, що опосередковано впливає на довгостроковий прогноз виживання (Gracia-Ramos et al., 2021; Msemburi et al., 2023).

Також важливо підкреслити роль циклічності хвиль захворюваності, спричинених появою нових ліній вірусу (Alpha, Delta, Omicron). Кожна наступна хвиля характеризувалася зміною інкубаційного періоду та індексу репродукції (R_0), що безпосередньо впливало на навантаження системи охорони здоров'я та динаміку заповнення ліжкового фонду в інтенсивній терапії (Liu & Rocklöv, 2021; Viana et al., 2022).

Представлена таблиця 1.1 демонструє певну однорідність епідемічного процесу в регіоні, проте виявляє й суттєві розбіжності:

1. Кореляція показників України та Румунії. Показник летальності в Україні (2,02%) практично ідентичний румунському (2,01%). Це може свідчити про схожість протоколів тестування, де акцент робився на пацієнтах із вираженою симптоматикою, що природно підвищує відносний відсоток летальних випадків серед офіційно зареєстрованих хворих (World Health Organization, 2024).

2. Феномен Словаччини. Показник у 1,13% є найнижчим у вибірці. Це пояснюється стратегією масового антигенного тестування, яку Словаччина впровадила однією з перших у світі. Виявлення великої кількості легких та безсимптомних випадків призвело до збільшення знаменника у формулі розрахунку летальності, тим самим знизивши підсумковий відсоток (Pavelka, M., et al., 2021).

3. Демографічний вплив в Угорщині. Найвищий рівень летальності (2,21%) корелює з даними про вищу частку осіб літнього віку в структурі населення та наявністю розгалуженої системи будинків престарілих, які стали

осередками високої смертності на ранніх етапах пандемії (Fazekas Pongor, V., et al., 2022).

Таблиця 1.1

Порівняльна характеристика епідеміологічних показників COVID-19

(Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2026; WHO, 2026)

Країна	Підтверджені випадки	Летальні випадки	Показник летальності (CFR, %)
Україна	~5,55 млн	~112,4 тис.	2,02%
Польща	~6,51 млн	~119,6 тис.	1,84%
Румунія	~3,40 млн	~68,2 тис.	2,01%
Угорщина	~2,20 млн	~48,7 тис.	2,21%
Словаччина	~1,86 млн	~21,1 тис.	1,13%
Молдова	~0,62 млн	~12,1 тис.	1,95%

Важливо додати, що з початком масової імунізації наприкінці 2021 року, зв'язок між кількістю нових випадків та смертністю був значно послаблений. В Україні цей ефект став помітним під час хвиль штамів "Дельта" та "Омікрон", коли попри колосальну кількість інфікованих, відносний відсоток тяжких ускладнень почав поступово знижуватися (Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2022; WHO, 2022).

Для більшості пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 характерним є нетяжкий перебіг захворювання без розвитку критичних ускладнень. Початкова фаза патологічного процесу зазвичай маніфестує стандартним набором клінічних симптомів: сухим кашлем, задишкою (диспное), ринореєю, фарингітом, субфебрильною температурою (до 38°C), а також цефалгією, міалгією, загальною астеноїєю та диспепсичними розладами (Huang, C., et al., 2020; Menni, C., et al., 2022).

Проте епідеміологічні дані свідчать, що приблизно у 20% випадків спостерігається стрімке прогресування хвороби. Це зумовлює необхідність

госпіталізації для проведення оксигенотерапії, а 5% пацієнтів потребують інтенсивної терапії та реанімаційних заходів. У критичних хворих патоморфологічно верифікується атипова двостороння інтерстиціальна пневмонія, що трансформується у гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). На цьому фоні розвивається коагулопатія у формі ДВЗ-синдрому та поліорганна недостатність. Прогностично такі стани є несприятливими: летальність серед групи важкохворих пацієнтів сягає приблизно 10% (Cavalli, G., et al., 2020; Wu, Z., & McGoogan, J. M., 2020).

Провідну роль у загостренні захворювання відіграє феномен імунологічної гіперреактивності. Цей процес характеризується системною ендотеліальною дисфункцією та активацією системи комплементу, що індукує патологічне згортання крові та розвиток системної мікроангіопатії (Libby, P., & Lüscher, T., 2020; Varga, Z., et al., 2020). Окрім ГРДС, частими ускладненнями є сепсис та септичний шок, які супроводжуються гострим ушкодженням нирок та кардіоваскулярними порушеннями (міокардити, гостра серцева недостатність) (Alhazzani, W., et al., 2020; Li, H., et al., 2020; Ronco, C., et al., 2020).

Додатковими предикторами високої смертності є старечий вік та наявність обтяженого коморбідного фону, зокрема: декомпенсована серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, хронічні обструктивні захворювання легень, цукровий діабет II типу тощо (Guan, W. J., et al., 2020; Ssentongo, P., et al., 2020; Zhou, F., et al., 2020).

Наукові дослідження останніх років дозволяють розширити розуміння патогенезу важких форм COVID-19 через концепцію "цитокінового шторму". Це гіперзапальний стан, зумовлений надмірним вивільненням прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6, ІЛ-10, фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) та хемокінів. Саме цей неконтрольований імунний каскад призводить до руйнування альвеолярно-капілярного бар'єру, що є морфологічною основою ГРДС (Raghavan, S., et al., 2021; Ye, Q., Wang, B., & Mao, J., 2020).

Важливо також підкреслити роль імунотромбозу – тісного взаємозв'язку між запаленням та мікросудинним тромбоутворенням. У пацієнтів із системними проявами, зокрема із залученням опорно-рухового апарату (артрити, артралгії), цей механізм пояснює порушення мікроциркуляції в синовіальних оболонках суглобів, що виступає одним із ключових чинників розвитку реактивних запальних процесів (Engelmann, B., & Massberg, S., 2013; Siddiq, M. A. B., et al., 2022).

Наукові дані підтверджують, що клінічна картина COVID-19 не обмежується лише респіраторною симптоматикою; у значної кількості пацієнтів фіксуються різноманітні скелетно-м'язові та аутоімунні ускладнення (Ehrenfeld, M., et al., 2020; Gupta, A., et al., 2020; Swarnakar, R., Jenifa, S., & Wadhwa, S., 2022). Ряд клінічних спостережень вказує на кореляцію між перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 та подальшою маніфестацією ReA, системних васкулітів, а також системних захворювань сполучної тканини (Giryas, S., et al., 2022; Ono, K., et al., 2020; Siddiq, M. A. B., et al., 2022).

Масштабність зазначеної проблеми підтверджується епідеміологічними даними. Як було продемонстровано в таблиці 1.1, Україна має показник летальності (CFR) на рівні 2,02%, що свідчить про значну частку пацієнтів із тяжким перебігом (20%) та критичними ускладненнями (5%). Така статистика створює суттєве навантаження на систему охорони здоров'я та зумовлює актуальність вивчення методів запобігання інвалідизації пацієнтів у постковідному періоді.

Особливу групу ризику щодо несприятливого прогнозу становлять особи з уже наявним аутоімунним артритом. Специфіка ведення таких хворих полягає у необхідності тривалого прийому імуносупресивної терапії (глюкокортикоїдів, цитостатиків, біологічних агентів), спрямованої на пригнічення патологічної активності власної імунної системи. Фармакологічно індукована імуносупресія у поєднанні з вірус-індукованою лімфопенією може суттєво обтяжувати клінічний перебіг COVID-19 та ускладнювати процеси

елімінації вірусу (D'Antiga, L., 2020; Gianfrancesco, M., et al., 2020; Strangfeld, A., et al., 2021).

Підсумовуючи вищевикладене, слід констатувати, що детальне з'ясування фундаментальних молекулярних механізмів ініціації та прогресування коронавірусної інфекції залишається однією з найбільш пріоритетних і актуальних медико-біологічних проблем сучасної охорони здоров'я. Особливої ваги набуває вивчення вірусної інвазії крізь призму індивідуального соматичного статусу пацієнта, оскільки саме варіабельність фізіологічних та патологічних станів організму визначає вектор перебігу захворювання.

Глибокий та ретельний аналіз коморбідного фону, зокрема наявності метаболічних порушень, серцево-судинних патологій та хронічних імунозапальних процесів, є критично необхідним для розуміння феномену «цитокінового шторму» та системної ендотеліальної дисфункції. Дослідження індивідуальних особливостей імунної відповіді – від початкової активації системи інтерферонів до формування адаптивної Т- та В-клітинної пам'яті – дозволяє виявити предиктори несприятливого прогнозу ще на ранніх етапах інфекційного процесу.

Такий комплексний підхід відкриває шлях до розробки та впровадження персоналізованих стратегій терапевтичного супроводу. Це передбачає не лише вибір оптимальних противірусних та протизапальних засобів, а й корекцію імуносупресивної терапії у пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями. Оптимізація лікувальних протоколів на основі молекулярно-генетичного профілювання та аналізу біомаркерів запалення дозволить значно підвищити клінічну ефективність лікування гострої вірусної патології.

Кінцевою метою цих наукових пошуків є розробка дієвих механізмів превенції, що дозволять мінімізувати вірогідність розвитку тяжких інвалідизуючих ускладнень, таких як постковідний РєА, фіброзні зміни легень та кардіоміопатії. Зниження частоти хронізації патологічних процесів та збереження структурно-функціональної цілісності опорно-рухового апарату є

стратегічним завданням, що забезпечує не лише медичне одужання, а й повноцінну соціально-економічну реабілітацію пацієнтів, запобігаючи втраті їхньої працездатності в довгостроковій перспективі.

1.3. Патогенетичні та клінічні аспекти ураження суглобів при інфекції SARS-COV-2

Стрімка пандемічна експансія вірусу SARS-CoV-2 зумовила виникнення глобальної загрози для здоров'я населення. Клінічна картина спричиненого ним захворювання, COVID-19, найчастіше асоціюється з розвитком пневмонії, що супроводжується гіпоксемією. У випадках тяжкого перебігу інфекція провокує масивну активацію імунної відповіді, наслідком якої стає системне запалення та виражена імунна дисрегуляція. До критичних мультиорганих ускладнень патології відносять ниркову недостатність, міокардіальну дисфункцію, тромботичні стани та гастроінтестинальні розлади (Gupta, A., et al., 2020; Mehta, P., et al., 2020; Zhu, N., et al., 2020).

Актуальний спалах COVID-19, зумовлений тяжким гострим респіраторним синдромом, маніфестує низкою симптомів, серед яких переважають інтерстиціальне ураження легень, хронічна втома та цефалгія. З огляду на відносну новизну збудника, спектр довгострокових наслідків перенесеної інфекції залишається об'єктом активного вивчення. Важливим аспектом постковідного періоду є розвиток артралгії – вираженого суглобового болю, що реєструється приблизно у 14,9% пацієнтів (Lopez-Leon, S., et al., 2021; Vafaei Nasab, M. R., et al., 2025). Попри високу частоту виявлення артралгій, наукові дані щодо специфічних ревматичних та запальних уражень суглобового апарату (зокрема, артритів) в умовах коронавірусної інвазії наразі залишаються лімітованими та потребують подальшої деталізації.

Згідно з актуальними літературними даними, вірусні інфекції виступають вагомим етіологічним чинником маніфестації гострих артралгій та

артритів. Клінічні форми моноартикулярного ураження можуть бути індуковані широким спектром патогенів, зокрема вірусами гепатитів В та С, вірусом Епштейна-Барра, вірусом імунodefіциту людини, парвовірусом та іншими збудниками (Nerenberg, M. S., et al., 2021; Vassilopoulos, D., & Calabrese, L. H., 2008; Wingfield, T., 2016). Попри певні діагностичні труднощі у верифікації вірусної природи захворювання, цей генез слід розглядати як пріоритетний у пацієнтів із раптовим дебютом поліартикулярного артрити. На сучасному етапі встановлено, що близько 1% усіх випадків гострого запального ураження суглобів мають вірусне походження (Marks, M., & Marks, J. L., 2016; Smail, A., et al., 2020; Wasserman, A. M., 2011). Окремої уваги заслуговує той факт, що респіраторні вірусні інфекції у жінок та осіб похилого віку корелюють із підвищенням ризику розвитку ревматоїдного артрити (Joo, Y. B., et al., 2019).

До пандемії COVID-19 випадки артрити, асоційованого з коронавірусною інфекцією, у літературі практично не висвітлювалися. Проте SARS-CoV-2, як нова мультисистемна патологія, демонструє значний руйнівний потенціал, що потребує поглибленого вивчення. Припускається, що розвиток симптомів артрити у хворих на COVID-19 зумовлений специфічними механізмами взаємодії вірусу з організмом хазяїна.

Проникнення SARS-CoV-2 у клітину здійснюється через рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE 2), після чого вірусні частинки ідентифікуються Toll-подібними рецепторами-7 (TLR-7). Біоінформаційні дані свідчать про наявність у геномі збудника численних фрагментів, комплементарних до TLR-7. Окрім імункомпетентних клітин, цей рецептор інтенсивно експресується в тканинах бронхолегеневої системи, що забезпечує високу розпізнаваність вірусу в зонах його первинного тропізму (Hoffmann, M., et al., 2020; Lan, J., et al., 2020).

Активация TLR-7 запускає сигнальний каскад, що включає стимуляцію N-кінцевої кінази c-Jun та ядерного транскрипційного фактора NF-κB (Nuclear factor kappa B). Наслідком цього є посилення продукція прозапальних медіаторів – інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-12p40 (Patra, R., et al., 2021; Xue, J., et al.,

2025). Таким чином, формування молекулярного профілю запалення, характерного для вірусних артритів, є патогенетично обґрунтованим наслідком перенесеної інфекції COVID-19.

Верифікація діагнозу «вірусний артрит» та встановлення патогенетичних взаємозв'язків потребує комплексного застосування серологічних методів дослідження. При інтерпретації результатів критично важливо враховувати можливість виявлення низьких титрів аутоантитіл, зокрема ревматоїдного фактора (РФ) та антинуклеарних антитіл (АНА), що можуть бути індуковані самою інфекцією (Marks, M., & Marks, J. L., 2016; Rosner, I., et al., 2020). Алгоритм точної діагностики повинен базуватися на детальному клініко-епідеміологічному аналізі, оцінці специфічних серологічних маркерів та моніторингу терапевтичної відповіді на застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

На сучасному етапі в науковій літературі описано поодинокі клінічні випадки маніфестації артриту у пацієнтів з COVID-19 у країнах Європи, Китаї та Таїланді (Joob B., Wiwanitkit V., 2020). Зокрема, перший випадок РеА, асоційованого із SARS-CoV-2, було зареєстровано в Анкарі (Туреччина) у пацієнта 73 років (Saricaoglu E.M., et al., 2020). Клінічна картина COVID-19 у даного хворого супроводжувалася характерними для КТ-діагностики периферичними вогнищами «матового скла» в обох легенях на фоні обтяженого соматичного анамнезу (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця). Терапевтична схема включала гідроксихлорохін, азитроміцин та цефтриаксон.

Попри дворазову негативізацію ПЛР-тестів після завершення лікування основної інфекції, через вісім днів у пацієнта розвинувся гострий суглобовий синдром: спочатку з ураженням першого плюснефалангового та міжфалангових суглобів лівої стопи, а згодом — аналогічних суглобів правої. Лабораторно спостерігалось суттєве зростання гострофазових показників (С-реактивного білка, феритину) та D-димеру. Водночас скринінг на ревматоїдний артрит (РФ, anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (антитіла до циклічного

цитрулінового пептиду)) та рівень сечової кислоти залишалися в межах норми. Типова клінічна маніфестація та результати обстежень дозволили верифікувати діагноз постковідного РеА. Повне купірування симптомів та нормалізація лабораторного профілю були досягнуті шляхом призначення НПЗП, що завершилося випискою пацієнта на 22-гу добу.

Дослідниками з м. Турин (Італія) описано клінічний випадок маніфестації вірусного артрити у пацієнтки європеїдної раси 58 років, у якої інфікування SARS-CoV-2 було верифіковано методом qRT-PCR (полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією у реальному часі) за результатами аналізу назофарингеальних мазків (Parisi, S., et al., 2020). Гостра фаза COVID-19 у хворої характеризувалася нетяжким перебігом, що дозволило обмежити терапевтичну схему лише застосуванням парацетамолу. Проте через 25 діб після завершення продромального періоду, який супроводжувався артралгією, гіперпірексією, респіраторними (кашель) та шлунково-кишковими (нудота, діарея) розладами, а також дисгевзією, у пацієнтки розвинулося гостре запалення гомілковостопного суглоба.

Лабораторний моніторинг виявив помірну активність системного запального процесу, що проявлялося незначною елевацією рівнів С-реактивного білка на тлі відносної лімфопенії, тоді як показники функціонального стану нирок та печінки залишалися в межах фізіологічної норми. Проведена поглиблена диференціальна діагностика щодо системних ревматичних захворювань продемонструвала відсутність специфічних маркерів: антинуклеарних антитіл, антитіл до екстрагованих ядерних антигенів, ревматоїдного фактора та антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP). З метою виключення генетичної схильності до спондилоартропатій та дистрофічних уражень суглобів було виконано тестування на наявність людського лейкоцитарного антигену HLA-B27, результат якого виявився негативним.

За даними сонографічного обстеження суглоба було зафіксовано об'єктивні ознаки синовіту, зокрема гіпертрофію синовіальної оболонки у

передній та латеральній заглибинах великогомілкової кістки, що відповідало 2 балам за міжнародною шкалою OMERACT (*Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials*). Попри відсутність ехографічних ознак теносиновіту в обстежених анатомічних зонах, у пацієнтки було діагностовано явища тендиніту ахіллового сухожилля, що додатково підтверджувало реактивний характер ураження навколосуглобових тканин у постковідний період.

Через 30 діб після маніфестації первинної клінічної симптоматики у пацієнтки було зафіксовано негативний результат ПЛР-тесту назофарингеального мазка на SARS-CoV-2. З метою верифікації отриманих даних та виключення хибнонегативного результату, через 7 днів було проведено повторне дослідження, яке підтвердило відсутність вірусної РНК. Протягом місяця спостерігалася поступова редукція симптомів інфекції: гіперпірексія (у діапазоні 38–39°C) та кашель персистували близько 10 діб, диспепсичні явища (нудота, діарея) тривали до 4 днів, а дисгевзія зберігалася протягом 20 діб.

Незважаючи на те, що застосування НПЗП (ібупрофен у дозуванні 600 мг двічі на добу) призвело до купірування артралгії, результати ультразвукового моніторингу через 30 днів після завершення фармакотерапії залишалися без суттєвих змін. Зокрема, зберігалися ознаки синовіту, що підтверджувалося позитивним сигналом енергетичного доплера, навіть за умови відсутності больового синдрому. З огляду на персистенцію запальних змін, пацієнтка була залишена під тривалим динамічним наглядом ревматолога (Saricaoglu, E. M., et al., 2020).

Паралельно з цим, японськими науковцями було описано випадок дебюту РеА у 50-річного пацієнта на тлі інфекції SARS-CoV-2 (Parisi, S., et al., 2020). Анамнез хворого був обтяжений стеатогепатитом; госпіталізація відбулася у зв'язку з підтвердженою ПЛР-позитивною пневмонією COVID-19. Попри проведення противірусної терапії стандартними дозами фавіпіравіру, спостерігалася негативна динаміка респіраторної функції: на четверту добу розвинувся ГРДС, що потребувало інтубації та штучної вентиляції легень.

Після успішної екстубації на 11-й день та завершення 14-денного курсу фавіпіравіру, стан пацієнта стабілізувався. Однак на 21-шу добу перебування у стаціонарі (через 24 години після початку реабілітаційних фізіопроцедур) у хворого маніфестував гострий білатеральний артрит гомілковостопних суглобів, поєднаний із помірним ентезитом правого ахіллового сухожилля. Проведений артроцентез лівого суглоба дозволив отримати ексудат із ознаками запалення, проте відсутність кристалів уратів натрію або пірофосфату кальцію дала змогу виключити подагричний та псевдоподагричний генез ураження. Рентгенологічне дослідження не виявило ознак ерозії кісткової тканини або наявності ентезофітів.

Лабораторний скринінг на системні ревматичні захворювання (АНА, РФ, anti-CCP) та тестування на антиген HLA-B27 продемонстрували негативні результати. На підставі сукупності клініко-лабораторних даних було верифіковано діагноз РеА, етіологічно пов'язаного з вірусною інфекцією SARS-CoV-2. Комплексна терапія, що включала пероральні НПЗП та локальне введення кортикостероїдів, забезпечила помірну позитивну динаміку клінічного стану пацієнта.

Дослідниками з Італії було представлено клінічний опис гострого олігоартриту, що маніфестував через 13 діб після перенесеної тяжкої форми пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2, у 60-річного пацієнта європеоїдної раси без обтяженого соматичного анамнезу (Ono, K., et al., 2020). У квітні 2020 року хворого було госпіталізовано з вираженою гіперпірексією, цефалгією, астеничним синдромом та прогресуючою задишкою. Верифікація діагнозу COVID-19 здійснювалася методом qRT-PCR (позитивний результат мазка з носоглотки). Інтерстиціальний характер пневмонії було підтверджено даними рентгенографії та ультразвукового дослідження грудної клітки. Результати біохімічного моніторингу на момент госпіталізації свідчили про інтенсивну активність системної запальної відповіді: концентрація С-реактивного білка становила 240 мг/л, фібриногену — 9,83 г/л, інтерлейкіну-6 — 162 нг/л, феритину — 944 мкг/л, а рівень D-димеру сягав 993 мкг/л. Початкова терапія

включала антибактеріальні препарати (азитроміцин, цефтриаксон), гідроксихлорохін та антикоагулянти з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень. Через наростання дихальної недостатності лікувальні заходи було інтенсифіковано: виконано назотрахеальну інтубацію, призначено антибіотики широкого спектра дії (меропенем, лінезолід), антимікотичну профілактику, тривалу інфузію діуретиків та норадреналін для підтримки гемодинамічної стабільності. Також було введено терапевтичну дозу антикоагулянтів з огляду на високу концентрацію D-димерів.

Після 10-денного періоду штучної вентиляції легень пацієнт був успішно екстубований; спостерігалася виражена позитивна клінічна динаміка. На 19-ту добу хворого виписали у задовільному стані з нормалізацією гострофазових показників крові та негативним ПЛР-тестом на SARS-CoV-2. Однак на 13-й день після виписки у пацієнта виникла субфебрильна температурна реакція та з'явилися скарги на інтенсивний біль у правій щиколотці, колінному та кульшовому суглобах. Сонографічне обстеження верифікувало ознаки артриту правого колінного суглоба та запальні зміни в ділянці правої щиколотки. Лабораторно зафіксовано повторну елевачію рівня С-реактивного білка до 237 мг/л.

У ході артроцентезу правого колінного суглоба було отримано 20 см³ каламутної синовіальної рідини жовтого кольору. Цитологічний аналіз випоту виявив значний лейкоцитоз (20,000/мм³), де 90% становили поліморфноядерні лейкоцити та 10% – моноцити; кристали солей виявлені не були. Відсутність в анамнезі травматичних ушкоджень, попередніх епізодів артриту чи псоріазу, а також негативні результати скринінгу на системні ревматичні захворювання (АНА, РФ, anti-CCP) та антиген HLA-B27 дозволили виключити класичні імунозапальні патології.

Рентгенологічне дослідження не виявило ознак кісткової ерозії або внутрішньосуглобової кальцифікації. На підставі сукупності даних було встановлено діагноз гострого поствірусного артриту, ініційованого інфекцією SARS-CoV-2. Терапія НПЗП (ібупрофен 600 мг) забезпечила регрес клінічної

симптоматики та нормалізацію рівня С-реактивного білка. Після 9 днів повторної госпіталізації пацієнт продовжив пероральний прийом НПЗП протягом трьох тижнів. Під час подальшого спостереження упродовж 6 місяців рецидивів суглобового синдрому зафіксовано не було. Даний клінічний прецедент дозволив італійським фахівцям обґрунтувати гіпотезу про імуноопосередкований механізм розвитку артриту як специфічного ускладнення COVID-19.

Групою фахівців із Пакистану проведено ретельний аналіз клінічних випадків п'яти пацієнтів, у яких у постінфекційному періоді COVID-19 маніфестував гострий запальний артрит (Gasparotto, M., et al., 2021). Характерною особливістю суглобового синдрому у даних хворих став розвиток білатерального симетричного поліартриту на тлі перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Важливо зазначити, що в анамнезі жодного з пацієнтів не було зафіксовано ревматичних захворювань чи іншої суглобової патології до моменту інфікування коронавірусом.

Досліджувана група включала трьох жінок (віком 25, 32 та 65 років) та двох чоловіків (35 та 40 років). Соматичний статус пацієнтів був відносно стабільним: лише у жінки похилого віку спостерігалася артеріальна гіпертензія, а у 40-річного чоловіка — цукровий діабет II типу; інші учасники спостереження не мали супутніх коморбідних станів. Протягом гострої фази COVID-19 усі пацієнти перебували у клінічно стабільному стані без ознак гіпоксемії (показники сатурації SpO_2 стабільно перевищували 95%), що дозволило їм проходити лікування в умовах амбулаторної самоізоляції з дотриманням протокольних рекомендацій.

Проте після завершення основного етапу вірусного захворювання пацієнти звернулися по спеціалізовану ревматологічну допомогу у зв'язку з появою інтенсивного больового синдрому в суглобах. Комплексна діагностика, спрямована на виключення системних ревматичних патологій, продемонструвала негативні результати лабораторних тестів на РФ та anti-CCP. На підставі результатів фізикального огляду та даних сонографії опорно-

рухового апарату хворим було верифіковано діагноз серонегативного постковідного запального поліартриту, який за своїм фенотипом мав значну схожість із ревматоїдним артритом.

Особливий науковий інтерес викликала виявлена специфічна закономірність: у всіх п'яти випадках спостерігався активний синовіт дрібних суглобів кистей та зап'ястків із обох сторін. Така симетричність ураження дистальних відділів верхніх кінцівок клінічно імітувала дебют ревматоїдного артрити. Схема терапевтичного втручання була уніфікованою для всієї групи та передбачала застосування низьких доз глюкокортикоїдів (преднізолон у дозуванні 10 мг/добу) у комбінації з селективними нестероїдними протизапальними засобами (еторикоксиб). Додатково, як базисну терапію препаратами, що модифікують перебіг захворювання (DMARDs), було призначено лефлуномід (20 мг/добу) та гідроксихлорохін (400 мг/добу, розподілені на два прийоми), що забезпечило успішну редукцію запальної симптоматики (Gasparotto, M., et al., 2021).

Клінічний випадок розвитку реактивного артрити як ускладнення інфекції SARS-CoV-2 було детально описано фахівцями з Данії (Muhammad Shariq Mukarram, et al., 2021). Пацієнт, чоловік 53 років, відзначив появу вираженої загальної слабкості, диспное та підвищення температури тіла до 40°C через дві доби після перебування в осередку ймовірного зараження (робочий семінар). Верифікація діагнозу здійснювалася шляхом аналізу мазка з горла, який продемонстрував позитивний результат на РНК вірусу SARS-CoV-2. У зв'язку з персистуючою гіперпірексією та прогресуючим погіршенням респіраторної функції (гіпоксемія зі зниженням показників сатурації $SpO_2 < 90\%$, незважаючи на проведення оксигенотерапії), хворого було госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії.

Лікувальна тактика в гострій фазі передбачала негайний початок противірусної терапії: в перший день внутрішньовенно вводили ремдесивір у дозі 200 мг, з наступним призначенням 100 мг щоденно протягом п'яти діб. Одночасно пацієнт отримувал дексаметазон (6 мг внутрішньовенно протягом 10

днів). Упродовж наступних 12 діб спостерігалася позитивна клінічна динаміка, що дозволило стабілізувати стан без застосування штучної вентиляції легень. На момент виписки пацієнт перебував у задовільному стані, температурна крива нормалізувалася, а концентрація С-реактивного білка не перевищувала фізіологічних значень.

Проте через чотири доби після виписки хворий повторно звернувся по медичну допомогу до регіональної лікарні м. Рандерс зі скаргами на інтенсивну артралгію в кількох суглобах нижніх кінцівок. Больовий синдром маніфестував невдовзі після завершення стаціонарного лікування, охопивши праве коліно, обидва гомілковостопні суглоби та латеральний відділ лівої стопи. Фізикальне обстеження виявило об'єктивні ознаки запалення: набряклість, локальну гіпертермію та помірну гіперемію шкірних покривів над правим коліном і щиколотками. Рухова активність пацієнта була суттєво обмежена, аж до повної неможливості самостійного пересування.

Проведена диференціальна діагностика щодо системних імунозапальних захворювань продемонструвала негативні результати лабораторного скринінгу на АНА, РФ, anti-CCP та специфічний антиген HLA-B27. Клінічна картина, що характеризувалася асиметричним ураженням великого колінного суглоба та обох гомілковостопних суглобів, була нетиповою для дебюту ревматоїдного артрити, який зазвичай вражає дрібні суглоби кистей і стоп симетрично. Додатковим аргументом проти ревматоїдного генезу став відсутній сімейний анамнез щодо аутоімунних патологій.

Під час повторної госпіталізації було невідкладно ініційовано інфузійну терапію антибіотиками широкого спектра дії (піперацилін/тазобактам). Одночасно з першого дня розпочато лікування реактивного артрити, що базувалося на застосуванні НПЗП (ібупрофен по 400 мг перорально тричі на добу) та преднізолону (25 мг перорально одноразово на добу протягом 6 днів). Прийом ібупрофену тривав і після завершення курсу глюкокортикоїдів. Використана протизапальна терапія призвела до стрімкої редукції рівня С-реактивного білка у сироватці крові та вираженого клінічного покращення.

Через 5 днів пацієнт відновив здатність до ходьби та був виписаний зі стаціонару. Катамнестичне спостереження через 4 місяці після дебюту інфекції SARS-CoV-2 підтвердило повне одужання хворого як від COVID-19, так і від проявів реактивного артрити (Muhammad Shariq Mukarram, et al., 2021).

Бразильськими фахівцями у галузі педіатрії було задокументовано клінічний прецедент формування хронічного артрити у дитини, що став наслідком перенесеної інфекції SARS-CoV-2 (Crivelenti, L. R. M. P., et al., 2021). У дівчинки віком 11 років первинна маніфестація патології відповідала критеріям дитячого мультисистемного запального синдрому (multisystem inflammatory syndrome in children MIS-C), асоційованого з COVID-19, який надалі трансформувався у хронічне ураження суглобового апарату. Дебютним клінічним проявом стала інтермітуюча лихоманка (чотири температурні піки протягом доби), що піддавалася корекції антипіретиками. На третю добу від початку захворювання у дитини розвинувся міалгічний синдром та артралгії, локалізовані у гомілковостопних, зап'ястних і колінних суглобах.

П'ята доба хвороби ознаменувалася появою дифузної еритематозної висипки зі свербіжем, що супроводжувалася посиленням болю у м'язах та значним обмеженням локомоції через інтенсивну артралгію в колінах, що стало підставою для госпіталізації. У пацієнтки було верифіковано важкий артрит із залученням гомілковостопних, колінних, ліктьових, зап'ястних, а також міжфалангових суглобів. У зв'язку з персистенцією симптомів протягом шести тижнів, до схеми лікування було включено глюкокортикоїди. Двотижневий курс гормональної терапії забезпечив виражену позитивну динаміку: явища клінічного артрити регресували, що дозволило розпочати поступову відміну препарату.

Серологічна верифікація інфекції SARS-CoV-2 продемонструвала позитивні результати на п'ятому тижні після маніфестації перших симптомів. Попри відсутність суб'єктивних скарг після завершення лікування, через місяць після повної відміни кортикостероїдів лабораторний моніторинг виявив підвищення швидкості осідання еритроцитів. Ультразвуковий контроль

суглобів зафіксував ознаки дискретної синовіальної гіпертрофії за відсутності активного енергетичного доплерівського сигналу. Через п'ять місяців спостереження дитина залишалася клінічно стабільною, проте зберігалася скарга на ранкову скутість тривалістю до 30 хвилин. Даний клінічний випадок слугує підтвердженням того, що вірус SARS-CoV-2 здатний виступати тригером тривалих імунозапальних процесів у суглобах, призводячи до розвитку хронічного артрити.

За даними іспанських дослідників (Tuta-Quintero, E., et al., 2023), які проаналізували клінічні кейси 27 пацієнтів, розвиток реактивного артрити (ReA) після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 характеризується значною варіабельністю латентного періоду — від 7 до 120 днів після мікробіологічного підтвердження COVID-19. Типова клінічна картина включала артралгічний синдром та набряк суглобів із переважним залученням колінних, гомілковостопних та дрібних суглобів кистей і стоп (міжфалангових, плюсне- та п'ястково-фалангових). Автори дійшли висновку, що артралгії кінцівок є патогномонічним маркером постковідного ReA, який може маніфестувати як у ранній, так і у відтермінований період після гострої фази вірусної інфекції.

Досвід фахівців Університетської лікарні Тахер Сфар (Махдія, Туніс) розширює уявлення про варіабельність суглобового синдрому при COVID-19, який може маніфестувати як у формі неспецифічних артралгій, так і гострого артрити на різних стадіях інфекційного процесу (Brahem M. et al., 2023). Авторами деталізовано випадки постковідного реактивного артрити (ReA) у пацієнтів молодого та середнього віку (33 та 47 років), що розвинувся через 15–20 діб після перенесеної коронавірусної інфекції. Клінічна картина в обох випадках характеризувалася гострим моноартритом колінного суглоба. Лабораторна діагностика синовіальної рідини виявила ознаки асептичного запалення (каламутна або ксантохромна рідина з наявністю поліморфноядерних нейтрофілів) при відсутності кристалів та негативних результатах бактеріологічного посіву. Характерною особливістю було серонегативне імунологічне профілювання та швидка позитивна динаміка на тлі стандартної

терапії НПЗП та анальгетиками. Наведені спостереження корелюють із загальносвітовою тенденцією зростання ревматологічних ускладнень у постковідному періоді та підкреслюють необхідність тривалого моніторингу пацієнтів для виявлення відстрочених артропатій

Окрему увагу в контексті постковідних артропатій заслуговують дослідження китайських учених, які на експериментальних моделях (*in vivo*) та клінічних прикладах довели здатність різних штамів SARS-CoV-2 (дикого типу, варіантів Delta та Omicron) індукувати деструктивні зміни суглобового хряща (Au M. T. et al., 2024). Авторами встановлено, що ключовим медіатором ураження є активація сигнального шляху ендотеліну-1, що призводить до підвищення судинної проникності та транслокації вірусних S-білків у субхондральну кістку. Морфологічно цей процес супроводжується формуванням кістозних уражень в остеохондральному з'єднанні, активацією остеокластів та масовою деплецією (випадінням) хондроцитів. Важливою знахідкою є терапевтична ефективність антагоніста рецепторів ендотеліну – мацитентану, застосування якого в гострій фазі дозволило нівелювати кістозну дегенерацію та зберегти популяцію хондроцитів. Крім того, відстрочена терапія мацитентаном сприяла регресу клітинного старіння та відновленню структури субхондральної кістки, що супроводжувалося вираженим анальгетичним ефектом. Отримані дані відкривають перспективу використання блокаторів рецепторів ендотеліну як патогенетично обґрунтованої стратегії лікування постковідного остеоартриту.

Особливий клінічний інтерес становлять випадки атипового перебігу постковідного суглобового синдрому, описані фахівцями Аньхойського медичного університету (Хефей, Китай) (Zhao Q. et al., 2025). Авторами зафіксовано рідкісну маніфестацію ReA, індукованого SARS-CoV-2, що супроводжувалася псоріазоподібними ураженнями шкірних покривів. Характерною особливістю даного клінічного випадку була резистентність до традиційних схем протизапальної терапії. Проте застосування секукінумабу – моноклонального антитіла, що селективно інгібує ІЛ-17А, – призвело до

швидкої регресії як суглобового, так і шкірного синдромів. Це спостереження дозволяє розглядати інгібітори ІЛ-17 як перспективний метод лікування рефрактерних форм постковідного РеА у випадках неефективності стандартних протоколів лікування.

Комплексне дослідження, проведене фахівцями Гарвардської медичної школи та провідних клінік Бостона (США) на базі проспективної когорти RheumCARD, дозволило оцінити довгостроковий вплив пандемії на пацієнтів із системними запальними артропатіями (ревматоїдним, псоріатичним, ювенільним ідіопатичним артритом та аксіальним спондилоартритом) (Wallace Z. S. et al., 2025). Авторами встановлено, що формування феномену «тривалого COVID» (наявність симптомів протягом ≥ 90 діб) асоціюється з вірогідним погіршенням клінічного перебігу основного захворювання. Зокрема, у групі пацієнтів із постковідним синдромом спостерігалися статистично значуще вищі показники індексу активності хвороби RAPID-3 (routine assessment of patient index data 3) (4,0 проти 2,3; $p = 0,0005$) та рівня інвалідизації за модифікованою анкетом оцінки здоров'я mHAQ (0,4 проти 0,1; $p < 0,001$). Окрім суглобового синдрому, домінуючими скаргами в даній когорті були хронічна втома (37,3%), дизосмія/дисгевзія (понад 25%), задишка та цефалгія. Аналіз за формою SF-12 продемонстрував суттєве зниження показників як фізичного, так і ментального компонентів здоров'я у порівнянні з пацієнтами без анамнезу тривалого COVID. Резюмуючи отримані дані, дослідники наголошують, що результати самооцінки стану пацієнтами (*Patient-Reported Outcomes*) у ревматологічній практиці слід інтерпретувати з урахуванням постковідного статусу, оскільки симптоми «тривалого COVID» (біль, астенія) можуть імітувати загострення основного артриту або маскувати його ремісію, що потребує особливої обережності при корекції імуносупресивної терапії.

Генетичне обґрунтування взаємозв'язку між коронавірусною інфекцією та дегенеративними змінами суглобів було представлено фахівцями Чунцінського медичного університету (Китай) (Zheng X. et al., 2025).

Використовуючи метод двонаправленої менделівської рандомізації та системний біоінформатичний аналіз, автори довели наявність прямого однобічного причинно-наслідкового впливу COVID-19 на розвиток остеоартриту колінного суглоба. Важливо зауважити, що аналогічного зв'язку для інших гострих респіраторних інфекцій виявлено не було, що підкреслює специфічність патогенної дії SARS-CoV-2. Дослідженням ідентифіковано спільну транскриптомну сигнатуру (зокрема гени матриксу *COL10A1*, *BGN*, *COL3A1*, *COMP*, *ACAN*), що вказує на дезорганізацію метаболізму позаклітинного матриксу та порушення суглобового гомеостазу під впливом вірусу. В ролі ключового медіатора цього зв'язку було визначено рибосомну дисфункцію, яка виступає проміжним чинником патогенезу. На основі імунологічного та фармакогеномного аналізів було виділено пріоритетні терапевтичні мішені та обґрунтовано потенційну ефективність таких препаратів, як іматиніб, адипонектин, мірицетин та транексамова кислота, для лікування пацієнтів із коморбідним перебігом остеоартриту колінного суглоба та COVID-19. Таким чином, результати менделівського рандомізаційного аналізу підтверджують, що SARS-CoV-2 є незалежним генетичним фактором ризику прогресування остеоартриту.

Узагальнюючи наведені дані, слід підкреслити, що клінічні паттерни та патогенетичні механізми скелетно-м'язових розладів при COVID-19 потребують подальшого ґрунтовного аналізу. Вважається, що розвиток цієї симптоматики зумовлений системними запальними та імунопатологічними реакціями. Провідну роль у цьому процесі відіграє гіперпродукція прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17 та ФНП- α . Ці медіатори вивільняються як внаслідок альвеолярного пошкодження, так і безпосередньо при запаленні структур скелетно-м'язової системи (Crivelenti L. R. et al., 2021; Darif D. et al., 2021).

Більшість проаналізованих клінічних випадків суглобових ускладнень у пацієнтів, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, були верифіковані як РеА. Згідно з актуальними ревматологічними критеріями, реактивний артрит

класифікується як імуніопосередковане запальне захворювання суглобів, що етіологічно пов'язане з перенесеною екстраартикулярною інфекцією (найчастіше – урогенітального, ентерального або респіраторного генезу). Розвиток даної патології детермінується взаємодією інфекційного агента з організмом генетично схильного хазяїна, при цьому латентний період між первинною інфекцією та маніфестацією суглобового синдрому зазвичай становить від кількох діб до чотирьох тижнів (Ono K. et al., 2020; Siddiq M. A. B. et al., 2022).

Традиційно в клінічній практиці РеА асоціюють із «класичними» тригерами (*Chlamydia trachomatis*, *Salmonella*, *Shigella* тощо). Проте сучасна парадигма виділяє так званий «некласичний» реактивний артрит, який може бути спровокований широким спектром вірусних інвазій. У контексті COVID-19 особливе значення має мультиорганний тропізм вірусу. Оскільки шлунково-кишковий тракт характеризується високою експресією рецепторів ACE2, він виступає потужним вторинним депо для SARS-CoV-2 (António Santos C. et al., 2025; Rosner I. et al., 2020; Siddiq M. A. B. et al., 2022; Zou X. et al., 2020). Це дає підстави розглядати гастроінтестинальну систему як один із ключових плацдармів для ініціації імунізапальної відповіді, що згодом реалізується у формі реактивного ураження опорно-рухового апарату (Chen T. H. et al., 2022; Zaiss M. M. et al., 2021).

Систематизація накопичених світових літературних даних дозволяє стверджувати, що інфікування SARS-CoV-2 є вагомим чинником ризику виникнення гострого запального артрити з поліморфною суглобовою локалізацією. За статистичними даними, приблизно у 15% осіб із підтвердженим COVID-19 артралгія (суглобовий біль) виступає одним із домінуючих симптомів як у гострій фазі, так і в періоді реконвалесценції. Коронавірусна інфекція чинить комплексний деструктивний вплив на скелетно-м'язову систему, провокуючи запальні зміни в м'язових та суглобових тканинах на різних етапах інфекційного процесу.

Незважаючи на зростання кількості описаних випадків, молекулярні та клітинні механізми трансформації вірус-індукованого запалення в стійку артропатію залишаються на сьогодні недостатньо з'ясованими. Зокрема, потребує глибокого аналізу роль цитокінового дисбалансу, формування імунних комплексів та ймовірна молекулярна мімікрія між білками вірусу та антигенами синовіальної оболонки. Відсутність цілісного розуміння цих процесів робить подальше вивчення механізмів розвитку постковідних артритів пріоритетним завданням для сучасної експериментальної та клінічної медицини.

Незважаючи на те, що з моменту ідентифікації перших випадків SARS-CoV-2 наукова спільнота досягла значного прогресу в розумінні молекулярної патогенності вірусу, значний спектр відтермінованих наслідків інфекції залишається дискутабельним. Зростання кількості клінічних повідомлень про маніфестацію артритів, асоційованих із COVID-19, підтверджує необхідність глибокого вивчення даної нозології. Накопичення вичерпних клініко-лабораторних даних, пролонгований моніторинг стану пацієнтів та деталізація патогенетичних механізмів мають пріоритетне значення для розробки критеріїв диференціальної діагностики та верифікації специфічних ознак запального ураження синовіальних структур.

Таким чином, у пацієнтів, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, існує висока вірогідність розвитку поствірусного або реактивного артриту, що слід розглядати як новий патологічний стан у структурі постковідного синдрому. Беручи до уваги схильність артритів до хронізації, що призводить до прогресуючої деградації структурно-функціональної цілісності суглобів, ризик стійкої втрати працездатності та передчасної інвалідизації хворих набуває медико-соціальної значущості.

Вивчення фундаментальних механізмів ініціації та прогресування суглобової деструкції на тлі коронавірусної інвазії є критично необхідним. Поглиблене розуміння імунометаболічних порушень у тканинах суглобів дозволить розробити алгоритми своєчасної діагностики та превентивної терапії.

Це, у свою чергу, мінімізує ризики рецидивування, попередить незворотні морфологічні зміни та сприятиме збереженню функціональної активності опорно-рухового апарату у пацієнтів після COVID-19.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Використані матеріали та реактиви

Для виконання поставлених наукових завдань дисертаційного дослідження в роботі було використано широкий спектр біохімічних та молекулярно-генетичних реагентів, що відповідають сучасним міжнародним стандартам якості та виготовлені провідними світовими виробниками.

Молекулярно-генетичні дослідження. Для проведення одностадійної кількісної зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (qRT-PCR) застосовували комерційну систему «Thermo Scientific Verso SYBR Green 1-Step qRT-PCR ROX Mix» (Lithuania). Етап синтезу кДНК та ампліфікації забезпечувався використанням ферментів та реагентів виробництва Fermentas (Lithuania), зокрема зворотної транскриптази RevertAid M-MLV, Taq ДНК-полімерази, інгібітору РНказ RiboLock, а також суміші 2'-дезоксинуклеозид-5'-трифосфатів (дНТФ) та хлориду магнію. Візуалізацію та розділення нуклеїнових кислот і білків здійснювали з використанням агарози LE (Gibco, Germany), етидіуму броміду та барвника Coomassie Brilliant Blue G250 (AppliChem, Germany).

Біохімічний аналіз. Аналітичні реактиви та субстрати. Для дослідження вільнорадикальних процесів, активності ферментів та метаболічних показників використовували хімічні сполуки високого ступеня очистки від компаній Sigma-Aldrich Co. LLC (USA), Merck (Germany) та Fluka AG (Switzerland). Серед них:

Субстрати та індикатори: 2,3-біс-(2-метокси-4-нітро-5-сульфофеніл)-2Н-тетразолій-5-карбоксанлід (ХТТ), нітросиній тетразолій (НСТ), феназинметасульфат (ФМС), ксиленол помаранчевий (натрієва сіль), о-фенілендіамін, 5,5'-дитіо-біс-2-нітробензойна кислота (ДТНБК або реактив Елмана) та 2,4-динітрофенілгідразин (2,4-ДНФГ).

Стабілізатори та буферні компоненти: HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic sulfonic acid), трис(гідроксиметил)амінометан (та його гідрохлорид), ЕДТА, Твін-20, додецилсульфат натрію (ДСН), гуанідин ізотіоціанат та фенол.

Ферменти та кофактори: бичача тестикулярна гіалуронідаза (ЕС 3.2.1.35) у робочій концентрації 10–20 мкг/мл (що відповідає 5–10 ОД/мл), супероксиддисмутаза та нікотинамідеаденіндинуклеотид гідрид (НАДН).

Реактиви для детекції продуктів ПОЛ: 2-тіобарбітурова кислота (ТБК).

Реактиви загального призначення. Решту допоміжних хімічних сполук, що використовували для приготування буферних розчинів, екстракції та фіксації зразків, було придбано у вітчизняних виробників. Зокрема, це стосується органічних розчинників (етиловий та ізопропіловий спирти, хлороформ, ізоаміловий спирт, гептан, диметилсульфоксид, етилацетат), неорганічних солей (хлориди, фосфати, сульфати натрію, калію, кальцію, магнію та заліза), а також кислот і лугів.

Усі реактиви вітчизняного виробництва характеризувалися ступенем чистоти «чистий для аналізу» (ч.д.а.) або «хімічно чистий» (х.ч.), що відповідає державним стандартам якості та забезпечує високу відтворюваність експериментальних даних.

2.2. Обладнання

Матеріально-технічне забезпечення проведених експериментальних досліджень включало широкий спектр спеціалізованого та загальнолабораторного обладнання. Для виконання оптичних вимірювань та аналізу зразків було застосовано високоточні спектрофотометричні системи, зокрема спектрофотометр моделі SmartSpec Plus (BioRad, США), а також спеціалізований мікропланшетний спектрофотометр μ Quant (BioTek Instruments, США). Окремі етапи аналізу реалізовували за допомогою

автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора Maglumi 1000 (Snibe Co., Ltd., Китай). Процеси ампліфікації нуклеїнових кислот забезпечували використанням термоциклера (ампліфікатора) Techne TC-412 (Techne, США).

Особлива увага була приділена етапам розділення та фракціонування біологічного матеріалу, для чого використовували парк сучасних центрифуг з різними технічними характеристиками:

- компактна центрифуга MiniSpin (Eppendorf, Німеччина) для швидкої обробки мікропробірок;
- спеціалізована центрифуга з інтегрованою системою охолодження Sigma 1-15 K (Sigma, Франція) для роботи з термолабільними зразками;
- універсальні установки CM-6M (ELMI, Латвія) та Allegra (Beckman Coulter, США).

Допоміжне обладнання, що використовували в роботі (зокрема магнітні мішалки з функцією підігріву, лабораторні вортекси для пробірок, термостатичні пристрої, вібраційні змішувачі, а також автоматичні піпетки-дозатори фіксованого та змінного об'єму), було виготовлено провідними світовими виробниками, сертифікованими відповідно до міжнародного стандарту управління якістю ISO 9001.

Комплектацію лабораторії витратними матеріалами здійснювали згідно з високими вимогами до хімічної та біологічної інертності. Лабораторні вироби з полімерних матеріалів (конічні центрифужні пробірки, мікропробірки типу «Еппендорф», лійки, ванни для багатоканальних дозаторів, а також спеціальні планшети для імуноферментного аналізу та ємності для реагентів) були представлені продукцією компанії Sente-Lab. Необхідний лабораторний посуд зі скла, що включав мірні циліндри, колби, віали, чаші Петрі, склянки для зважування та допоміжні палички для перемішування, був виготовлений компанією SIMAX Ukraine LTD (Чехія).

Важливою умовою забезпечення статистичної значущості отриманих результатів був суворий метрологічний контроль. Усе обладнання та вимірювальні прилади, що залучалися до виконання науково-дослідних робіт,

проходили регулярну процедуру калібрування та перевірки метрологічних характеристик на відповідність встановленим стандартам.

2.3. Умови проведення експерименту

Формування груп пацієнтів та дизайн дослідження.

Клініко-експериментальний етап роботи базувався на обстеженні когорти добровольців, сформованої з метою вивчення впливу коронавірусної інфекції на перебіг дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів. Загальна вибірка склала 42 особи, які були рандомізовані за клініко-анамнестичними ознаками на дві репрезентативні групи. Важливою характеристикою досліджуваних груп була їхня вікова гомогенність: у обох когортах середній вік пацієнтів становив 50 років, що забезпечило коректність порівняння результатів.

Перша група (контрольна експериментальна група, n=22): пацієнти з верифікованим діагнозом «остеоартрит колінних суглобів II–III ступеня». Обов'язковим критерієм включення до цієї групи була відсутність інфікування вірусом SARS-CoV-2 в анамнезі. Для цього проводився ретельний епідеміологічний моніторинг, що включав аналіз контактів та оцінку клінічних проявів, характерних для COVID-19.

Друга група (основна експериментальна група, n=20): пацієнти з аналогічним ступенем остеоартриту (II–III ст.), які протягом останніх 6–9 місяців перенесли коронавірусну хворобу у легкій або середньотяжкій формі. Факт перенесеної інфекції у кожного пацієнта цієї групи мав документальне підтвердження за результатами молекулярно-генетичного аналізу (real-time PCR) нативного матеріалу з носоглотки.

Окремо слід зазначити, що у межах даного дослідження не формувалася контрольна група умовно здорових осіб (без дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів) для забору синовіальної рідини. Така відмова зумовлена

суворим дотриманням принципів біоетики та невтручання: проведення артроцентезу (пункції суглоба) за відсутності клінічних показань (наприклад, супутнього синовіту з випотом) несе невиправдані ризики для здоров'я людини. Дана маніпуляція є інвазивною та може спричинити інфекційні ускладнення або порушення функціональної цілісності структур суглоба, що суперечить основному принципу біоетики «*Primum non nocere*» (перш за все – не зашкодь). Таким чином, порівняльний аналіз проводився виключно між когортами пацієнтів із верифікованим остеоартритом, що дозволило об'єктивно оцінити саме внесок перенесеної інфекції SARS-CoV-2 у патогенез захворювання (Ministry of Health of Ukraine, 2009; World Medical Association, 2013).

Характеристика клінічної бази та методологія діагностичного супроводу досліджень.

Комплексне обстеження та лікування пацієнтів (як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапах) здійснювалося на базі спеціалізованого ортопедичного центру «Ортоклініка» (м. Тернопіль, Україна). Алгоритм первинної діагностики включав:

1. Деталізований збір скарг та анамнезу захворювання.
2. Об'єктивне фізикальне обстеження з акцентом на локальний статус уражених суглобів.
3. Рентгенографічне дослідження колінних суглобів у стандартних проекціях для об'єктивізації ступеня дегенеративних змін.

Для кількісної оцінки функціонального стану опорно-рухового апарату було застосовано стандартизований опитувальник WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (McConnell et al., 2001). Пацієнти самостійно оцінювали свій стан за 24 параметрами, що дозволило деталізувати:

- інтенсивність больового синдрому (5 питань: у спокої та при навантаженні);
- вираженість ранкової та денної скутості (2 питання);
- рівень обмеження фізичної активності у повсякденному житті (17 питань). Розрахований сумарний індекс WOMAC слугував інтегральним

показником тяжкості патологічного процесу та ефективності функціонування суглобів.

Дотримання принципів біоетики та законодавчих норм при проведенні досліджень.

Дослідження проводили з суворим дотриманням принципів біоетики та законодавства України. Перед початком експерименту кожен учасник був детально поінформований про мету, обсяг та характер запланованих маніпуляцій, після чого добровільно підписав форму інформованої згоди на участь у дослідженні.

Робота виконана у повній відповідності до:

- основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2013 рр.);
- міжнародних стандартів належної клінічної практики (International Council for Harmonisation – Good Clinical Practice (ICH GCP), 1996 р.);
- Директиви Європейського економічного співтовариства (ЄЕС) № 609 від 24.11.1986 р.;
- нормативних наказів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (№ 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.).

Протокол дослідження було розглянуто та схвалено Комітетом з етики спеціалізованого ортопедичного медичного центру «Ортоклініка». В процесі роботи забезпечувався повний захист персональних даних та конфіденційність медичної інформації. Забір біологічного матеріалу для подальших лабораторних досліджень також здійснювався безпосередньо на базі вищезгаданого медичного закладу.

2.4. Отримання синовіальної рідини

Отримання синовіальної рідини здійснювалося шляхом пункційного забору (артроцентезу) колінного суглоба пацієнтів усіх досліджуваних груп.

Маніпуляції виконували в умовах спеціалізованої маніпуляційної зали ортопедичного центру «Ортоклініка» (м. Тернопіль, Україна) кваліфікованим лікарем ортопедом-травматологом (Киричек, 2018).

Техніка проведення та стабілізація зразків:

Дотримання асептики. Процедура проводилася з суворим дотриманням правил асептики та антисептики для запобігання інфекційним ускладненням та контамінації зразків. Операційне поле підлягало дворазовій обробці антисептичними розчинами згідно з протоколом.

Інструментарій. Пункцію здійснювали за стандартною методикою (найчастіше латеральним або медіальним доступом у верхньому завороті суглоба) з використанням одноразових стерильних шприців та голок відповідного діаметру ($0,8 \times 40$ мм).

Антикоагуляція. З метою збереження гомогенності біологічного матеріалу та запобігання утворенню згустків фібрину (особливо за наявності домішок крові або ознак запальної ексудації), отриманий пунктат негайно переносили у стерильні поліпропіленові пробірки, що містили антикоагулянт – гепарин (у розрахунку 10–20 ОД на 1 мл рідини).

Безпосередньо після забору пробірки обережно перевертали для рівномірного змішування вмісту з антикоагулянтом, після чого зразки маркували та транспортували у термоконтейнерах для подальшого лабораторного етапу досліджень.

2.5. Отримання клітин синовіальної рідини

Виділення клітинної популяції із синовіальної рідини ускладнюється її високою в'язкістю, зумовленою значною концентрацією високомолекулярної гіалуронової кислоти. З метою деполімеризації глікозаміногліканів та зниження в'язкості середовища, що є критичним для ефективного осадження клітин, проводилася попередня ферментативна обробка зразків (Køster et al., 2021).

Етапи підготовки та сепарації клітин.

1. *Ферментативний гідроліз.* До отриманих зразків синовіальної рідини додавали розчин бичачої тестикулярної гіалуронідази (ЕС 3.2.1.35) у робочій концентрації (10–20 мкг/мл або 5–10 ОД/мл). Інкубацію здійснювали у термостаті за фізіологічної температури 37°C протягом 15–30 хвилин (залежно від візуального ступеня в'язкості пунктату) до повного розрідження зразка.

2. *Розведення та стабілізація рН.* Для створення оптимального осмотичного тиску та зниження щільності середовища зразок розводили стерильним фосфатно-сольовим буфером (PBS) з наступними параметрами: 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 10 мМ Na₂HPO₄, 1,8 мМ KH₂PO₄ при суворому дотриманні показника рН 7,4.

3. *Первинне центрифугування.* Сепарацію клітинної маси від супернатанту проводили шляхом центрифугування при прискоренні 900 g протягом 10 хвилин за кімнатної температури. За даних умов фракціонування забезпечується осадження основних популяцій лейкоцитів (нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів) та десквамованих синовіоцитів.

4. *Промивання та очищення.* Отриманий клітинний осад підлягав подвійному промиванню надлишком фосфатно-сольового буфера з повторним центрифугуванням при 900 g протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Це дозволило максимально очистити клітини від залишків ендогенних протеїнів, ліпідів та компонентів синовіального матриксу, які могли б інтерферувати з результатами подальших молекулярно-генетичних досліджень.

2.6. Визначення концентрації С-реактивного білка

Для кількісного аналізу вмісту С-реактивного білка (СРБ) у синовіальній рідині було застосовано імунотурбідиметричний метод (латекс-посилена аглютинація) за кінетичним принципом фіксованого часу. Методика адаптована

відповідно до протоколів оцінки кінетики СРБ у біологічних рідинах (Saito et al., 2009).

В основі методу лежить реакція взаємодії частинок латексу, сенсibilізованих специфічними антитілами до СРБ людини, з антигенами (СРБ), що містяться у досліджуваному зразку синовіальної рідини. Утворення комплексів антиген-антитіло призводить до аглютинації частинок, що змінює оптичну щільність (поглинання) середовища. Ступінь зміни абсорбції прямо пропорційний концентрації СРБ у зразку, що дозволяє провести кількісну оцінку шляхом порівняння з калібрувальним розчином відомої концентрації.

Вимірювання екстинкції проводили при довжині хвилі 540 нм. Оскільки синовіальна рідина має високу в'язкість через вміст гіалуронової кислоти, перед аналізом зразки піддавали попередній підготовці (центрифугуванню або, за потреби, ферментативній обробці гіалуронідазою) для забезпечення гомогенності реакційного середовища.

Розрахунок концентрації СРБ ($C_{\text{СРБ}}$) здійснювали за зміною абсорбції зразка відносно калібратора за наступною формулою:

$$C_{\text{СРБ}} = \frac{(A_0 - A_1)_{\text{зразка}}}{(A_0 - A_1)_{\text{калібр}}} \times C_{\text{калібр}} \quad (2.1)$$

де: $A_{0\text{зразка}}$ — абсорбція зразка через 3 секунди після початку реакції;

$A_{1\text{зразка}}$ — абсорбція зразка через 120 секунд;

$A_{0\text{калібр}}$, $A_{1\text{калібр}}$ — відповідні показники абсорбції для калібрувального розчину;

$C_{\text{калібр}}$ — відома концентрація СРБ у калібраторі, мг/л.

Результати вмісту С-реактивного білка у синовіальній рідині виражали в $\text{мг} \times \text{л}^{-1}$.

2.7. Визначення вмісту молекул середньої молекулярної маси

Оцінку рівня ендогенної інтоксикації та інтенсивності метаболічних порушень у колінному суглобі проводили шляхом кількісного визначення вмісту молекул середньої молекулярної маси у синовіальній рідині. В основу аналізу покладено спектрофотометричний метод за О. В. Синяченком та співавт. (Синяченко та ін., 2020), модифікований нами для оптимізації депротейнізації зразків.

Метод базується на здатності трихлороцтової кислоти (ТХО) селективно осаджувати високомолекулярні білкові структури, залишаючи у розчині середньомолекулярну фракцію (500–5000 Да), що складається з гетерогенної суміші речовин, яка утворюється в організмі внаслідок постійного катаболізму білків, нуклеїнових кислот та компонентів міжклітинного матриксу. Кількісну оцінку пулу цих сполук проводили за рівнем поглинання у короткохвильовому ультрафіолетовому спектрі.

Для депротейнізації зразків до 0,5 мл синовіальної рідини додавали 1 мл 10% розчину ТХО (співвідношення зразок:реагент – 1:2). Суміш ретельно гомогенізували та витримували при кімнатній температурі для завершення процесів денатурації.

Для отримання безбілкового фільтрату суміш піддавали центрифугуванню протягом 15 хвилин при прискоренні 3000 g, що забезпечувало формування щільного білкового преципітату та отримання прозорого супернатанту.

У чисті скляні пробірки відбирали 0,5 мл отриманої надосадової рідини, яку розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:9 (додавали 4,5 мл води). Вміст пробірок ретельно перемішували до стану гомогенності.

Визначення оптичної щільності (E) отриманого фільтрату проводили на спектрофотометрі проти контрольної проби (дистильована вода) у двох ключових діапазонах: $\lambda = 254$ нм (МСМ₂₅₄): для детекції сполук переважно небілкової природи, зокрема пуринових основ та продуктів обміну нуклеїнових

кислот; $\lambda = 280$ нм (MCM_{280}): для реєстрації сполук ароматичного ряду, що містять тирозин, фенілаланін та триптофан.

Розрахунок вмісту МСМ проводили умовних одиницях (у.о.), чисельно рівних значенню екстинкції, помноженому на коефіцієнт розведення. З метою стандартизації та нівелювання індивідуальних коливань об'єму синовіальної рідини, кінцевий результат виражали у відношенні показника екстинкції до загального вмісту білка у зразку ($\text{ум.од.} \times \text{мг білка}^{-1}$).

2.8. Визначення вмісту супероксидного радикалу

Стан вільнорадикального окиснення та функціональну активність системи генерації активних форм кисню (АФК) оцінювали за рівнем продукції супероксидного аніон-радикала ($\bullet\text{O}_2^-$) у плазмі крові. Вимірювання базувалося на спектрофотометричній реєстрації швидкості відновлення тетразолієвого барвника ХТТ (2,3-біс-(2-метокси-4-нітро-5-сульфофеніл)-2Н-тетразолій-5-карбоксаніліду) до розчинного формазану за методом (Able et al., 1998) у нашій модифікації.

Супероксидний радикал, що генерується в біологічній системі, виступає в ролі відновника для ХТТ. На відміну від класичного нітросинього тетразолію (НСТ), продуктом відновлення ХТТ є розчинний у воді формазан, що дозволяє уникнути етапу солюбілізації осаду та підвищує точність кінетичних вимірювань. Специфічність реакції підтверджується шляхом інгібування процесу додаванням екзогенної супероксиддисмутази, яка конкурує з ХТТ за субстрат.

У дослідні пробірки вносили аліквоту біологічного зразка (синовіальної рідини), розраховану за вмістом загального білка (0,2 мг), та 0,15 М калій-фосфатний буфер ($\text{pH} = 7,4$). Для ініціації метаболічних процесів буфер містив 0,2 мМ НАДН (нікотинамідеаденіндинуклеотид відновлений) як донор електронів. Загальний об'єм середовища інкубації становив 1,0 мл.

До суміші додавали 0,5 мл 10 мМ розчину ХТТ. Після ретельного гомогенізування зразки піддавали негайному спектрофотометричному аналізу. Оптичну щільність (E) фіксували при довжині хвилі $\lambda = 470$ нм (максимум поглинання ХТТ-формазау). Вимірювання проводили одразу після змішування (E_0) та трикратно з інтервалом у 10 хвилин (E_{10} , E_{20} , E_{30}) протягом періоду інкубації при сталій температурі. Для визначення частки відновлення ХТТ, що інгібується супероксиддисмутазою, паралельно готували проби з додаванням 100 ОД цього ферменту. Оптичним контролем («blank») слугував буферний розчин без вмісту біологічного матеріалу.

Швидкість накопичення ХТТ-формазау, що еквівалентна вмісту супероксидного радикалу, розраховували за формулою:

$$C = \frac{\Delta E \cdot V_{total} \cdot 10^3}{\epsilon \cdot d \cdot a} \quad (2.2)$$

де: C – вміст супероксидного радикалу (нмоль ХТТ-формазау $\times$ мг білка⁻¹);

ΔE – приріст оптичної щільності за певний проміжок часу (за вирахуванням показника СОД-залежної проби);

V_{total} – кінцевий об'єм проби (мл);

ϵ – коефіцієнт мілімолярної екстинкції ХТТ-формазау ($2,16 \times 10^4$ см⁻¹ $\times$ М⁻¹);

d – довжина оптичного шляху кювети (см);

a – вміст загального білка у пробі (мг).

Результати виражали у мкмоль ХТТ-формазау $\times$ мг білка⁻¹ за фіксований час експозиції.

2.9. Визначення вмісту гідроген пероксиду

Оцінку концентрації гідроген пероксиду (H₂O₂) як одного з ключових представників активних форм кисню проводили за допомогою

спектрофотометричного методу, заснованого на ферум-залежному окисненні ксиленолового помаранчевого (Jiang et al., 1990).

В основу методу покладено здатність молекул гідроген пероксиду вступати в реакцію з сорбітолом, у результаті чого утворюються пероксильні радикали. Останні в кислому середовищі ініціюють окиснення іонів двовалентного заліза (Fe^{2+}) до трьохвалентного (Fe^{3+}). Утворені іони Fe^{3+} формують стабільний забарвлений комплекс із металохромним індикатором ксиленоловим помаранчевим. Інтенсивність забарвлення цього комплексу є прямо пропорційною концентрації гідроген пероксиду у зразку та реєструється за рівнем поглинання світла у спектральному діапазоні 540–580 нм.

Для забезпечення стабільності результатів робочий розчин готували безпосередньо перед проведенням аналізу (*ex tempore*) шляхом змішування двох компонентів у співвідношенні 1:100:

Розчин А: 25 мМ сіль Мора $((\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$, розчинена у 2,5 М H_2SO_4 .

Розчин Б: 100 мМ сорбітолу та 125 мкМ ксиленолового помаранчевого.

Після змішування робочий реагент ретельно гомогенізували.

У хімічні пробірки вносили 50 мМ калій-фосфатний буферний розчин ($\text{pH} = 6,0$) та аліквоту синовіальної рідини, що містила 0,3 мг загального білка. Кінцевий об'єм досліджуваної проби з буфером становив 0,4 мл. Як контроль («холоста проба») використовували аналогічний об'єм буферного розчину (0,4 мл).

У кожную пробірку додавали по 2,0 мл свіжовиготовленого робочого розчину. Суміш енергійно перемішували та інкубували при кімнатній температурі упродовж 20 хвилин у захищеному від світла місці. Після завершення терміну інкубації проводили спектрофотометричне вимірювання екстинкції (E) зразків при довжині хвилі $\lambda = 560$ нм (максимум поглинання комплексу знаходиться в межах 540–580 нм) проти контрольної проби.

Кількісний вміст гідроген пероксиду визначали за попередньо побудованим калібрувальним графіком. Результати розраховували з урахуванням концентрації білка у зразку та виражали у $\mu\text{моль} \times \text{мг білка}^{-1}$.

2.10. Визначення концентрації дієнових кон'югатів та шиффових основ

Інтенсивність процесів ліпопероксидації у плазмі крові оцінювали за вмістом первинних молекулярних продуктів – дієнових кон'югатів та кінцевих продуктів – основ Шиффа (ОШ) або шиффових основ. Методика базується на вибірковій екстракції ліпідної фракції сумішшю органічних розчинників з подальшим спектрофотометричним та флуориметричним аналізом фаз (Corongiu & Banni, 1994; Shimasaki, 1994).

Етап 1. Екстракція ліпідів та розділення фаз.

Для ізоляції ліпідів застосовували метод гомогенізації у системі гептан-ізопропанол. У скляний гомогенізатор Поттера вносили 0,1 мл плазми крові та 5 мл екстрагуювальної суміші (гептан / ізопропанол у співвідношенні 1:1 за об'ємом). Проводили ретельну гомогенізацію протягом 10 хвилин для забезпечення повної екстракції ліпідних компонентів. Отриману суміш переносили у конічні пробірки з притертими пробками та центрифугували при 1000 g протягом 15 хвилин (кімнатна температура) для сепарації білкового осаду та розчинників.

До отриманого супернатанту додавали 0,5 мл дистильованої води для фазового розділення. Після інтенсивного струшування суміш розшаровувалася на верхню (гептанову) та нижню (ізопропілову) фази.

Етап 2. Визначення вмісту шиффових основ.

Шиффові основи, що є продуктами взаємодії малонового діальдегіду з аміногрупами білків та фосфоліпідів, визначали флуориметричним методом.

Для аналізу використовували гептанову фазу. Вимірювання інтенсивності флуоресценції проводили на флуориметрі за наступних параметрів: довжина хвилі збудження (λ_{ex}) – 360 нм, довжина хвилі емісії (λ_{em}) – 420 нм.

Розрахунок вмісту ОШ проводили за формулою:

$$C_{\text{ОШ}} = \frac{I \cdot V_{\text{екстр}}}{a} \quad (2.3)$$

де I — інтенсивність флуоресценції (відносні одиниці);

$V_{\text{екстр}}$ — об'єм екстракту;

a — вміст білка у пробі (мг).

Результати виражали в умовних одиницях (ум. од.) на літр синовіальної рідини (ум. од. $\times \text{л}^{-1}$).

Етап 3. Визначення концентрації дієнових кон'югатів.

Вміст дієнових кон'югатів, що характеризуються наявністю спряжених подвійних зв'язків у структурі жирних кислот, визначали за інтенсивністю поглинання в УФ-спектрі.

До 0,3 мл відібраної раніше гептанової фази додавали 1,5 мл 96% етанолу для стабілізації розчину. Вимірювання оптичної щільності (E) проводили на спектрофотометрі при $\lambda = 233$ нм.

Для кількісного розрахунку використовували молярний коефіцієнт екстинкції спряжених дієнів $\epsilon = 2,2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$.

Формула для розрахунку:

$$C_{\text{ДК}} = \frac{E_{233} \cdot K \cdot 10^6}{\epsilon \cdot a} \quad (2.4)$$

де E_{233} — екстинкція при 233 нм;

K — коефіцієнт розведення;

a — вміст білка у пробі (мг).

Концентрацію дієнових кон'югатів представляли у ммоль $\times \text{л}^{-1}$.

2.11. Визначення концентрації ТБК-активних продуктів

Інтенсивність процесів ліпопероксидації на стадії утворення вторинних продуктів оцінювали за рівнем ТБК-активних сполук (переважно малонового діальдегіду – МДА). Метод базується на здатності МДА взаємодіяти з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) у кислому середовищі при високій температурі з утворенням забарвленого триметинового комплексу (Rowley et al., 1984).

Конденсація однієї молекули малонового діальдегіду з двома молекулами тіобарбітурової кислоти призводить до формування стабільного хромогену (ТБК-МДА-комплексу), який характеризується максимумом спектрального поглинання в зеленій ділянці спектра при довжині хвилі 532 нм.

У хімічну пробірку вносили аліквоту плазми крові, що відповідала 0,5 мг загального білка. Для стабілізації середовища додавали інкубаційний буферний розчин (25 мМ трис-НСl, 175 мМ KCl, рН = 7,4). З метою виключення впливу білків плазми на оптичну щільність розчину проводили їх осадження шляхом додавання 0,2 мл 17% розчину ТХО. Суміш ретельно гомогенізували та центрифугували протягом 15 хвилин при прискоренні 1000 g за кімнатної температури.

Для подальшого аналізу здійснювали аліквотування отриманого супернатанту (надосадової рідини). У нові пробірки відбирали 0,5 мл депротеїнізованого фільтрату та додавали 0,25 мл 0,8% розчину тіобарбітурової кислоти.

Проби ретельно перемішували та витримували на киплячій водяній бані ($t = 100^{\circ}\text{C}$) протягом 15 хвилин. Даний етап є критичним для повної конденсації МДА з ТБК та розвитку характерного рожевого забарвлення. Після закінчення експозиції проби негайно охолоджували під проточною водою до кімнатної температури для стабілізації отриманого комплексу.

Вимірювання інтенсивності забарвлення розчинів проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі $\lambda = 532$ нм у кюветі з довжиною оптичного шляху 1 см відносно контрольної проби (де замість синовіальної рідини використовувався буферний розчин).

Кількісний вміст ТБК-активних продуктів розраховували з урахуванням молярного коефіцієнта екстинкції утвореного комплексу $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$.

Розрахункова формула:

$$C = \frac{E \cdot V_{total} \cdot 10^6}{\epsilon \cdot d \cdot a} \quad (2.5)$$

де: C – вміст ТБК-активних продуктів (нмоль $\times$ мг білка⁻¹);

E – екстинкція дослідної проби при 532 нм;

V_{total} – загальний об'єм реакційної суміші;

a – вміст білка у пробі (мг);

d – товщина шару кювети (см).

Результати представляли у нмоль $\times$ мг білка⁻¹ або, за умови перерахунку на об'єм синовіальної рідини, у ммоль $\times$ л⁻¹.

2.12. Визначення вмісту продуктів окисної модифікації білків

Ступінь окисної модифікації білкових компонентів синовіальної рідини як показник вільнорадикального дисбалансу оцінювали за вмістом карбонільних похідних амінокислот. Методика базується на реакції взаємодії альдегідних та кетонних угруповань окиснювально модифікованих білків із 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням специфічних сполук — динітрофенілгідразонів (Moreau & Issakidis-Bourguet, 2022).

В основі методу покладено здатність карбонільних груп (альдегідних та кетонних), що виникають внаслідок радикальної атаки на амінокислотні залишки (цистеїн, гістидин, аргінін, лізин), вступати в реакцію нуклеофільного приєднання з 2,4-ДНФГ. Утворені гідразони характеризуються специфічними

спектрами поглинання в ультрафіолетовій та видимій ділянках, що дозволяє диференціювати продукти окисної модифікації білків за їхнім хімічним характером (нейтральні або основні).

У дослідні пробірки вносили аліквоту синовіальної рідини, що відповідала 0,5 мг загального білка, та розчин 50 мМ фосфатного буфера (рН = 7,4). Суміш піддавали попередній інкубації у термостаті за температури 37°C протягом 15 хвилин. Після цього до реакційного середовища додавали 1,0 мл 0,1% розчину 2,4-динітрофенілгідразину (розчиненого у 2 М НСІ). Проби ретельно перемішували та повторно інкубували при 37°C протягом 45 хвилин для завершення реакції утворення гідразонів.

Для виділення модифікованих білків до суміші додавали 1,5 мл 20% розчину ТХО. Проби центрифугували протягом 15 хвилин при прискоренні 1000 g. Супернатант видаляли, а отриманий білковий осад піддавали ретельному промиванню сумішшю етанол-етилацетат (у співвідношенні 1:1) для екстракції ліпідів та видалення надлишку незв'язаного 2,4-ДНФГ. Промивання повторювали тричі до отримання безбарвного екстракту. Осад підсушували на повітрі при кімнатній температурі.

Очищений осад розчиняли у 2,0 мл 8 М розчину сечовини, що забезпечує повну денатурацію та перехід білків у розчинний стан. Для інтенсифікації розчинення проби витримували на киплячій водяній бані протягом 5 хвилин.

Спектрофотометричне вимірювання оптичної щільності (Е) здійснювали при чотирьох ключових довжинах хвиль, що відповідають максимумам поглинання різних типів карбонільних похідних:

$\lambda = 356$ нм: альдегідні похідні нейтрального характеру;

$\lambda = 370$ нм: кетонні похідні нейтрального характеру;

$\lambda = 430$ нм: альдегідні похідні основного характеру;

$\lambda = 530$ нм: кетонні похідні основного характеру.

Вміст продуктів окисної модифікації білків розраховували на одиницю білка з урахуванням коефіцієнта молярної екстинкції динітрофенілгідразонів

($\epsilon = 2,2 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$). Результати виражали в умовних одиницях на міліграм білка (ум. од. $\times \text{мг білка}^{-1}$).

2.13. Визначення вмісту загальних, білок-зв'язаних та небілкових сульфгідрильних груп

Стан тіол-дисульфідної ланки окисної модифікації білків у синовіальному середовищі оцінювали за вмістом сульфгідрильних (SH-) груп. Кількісну детекцію здійснювали за методом Елмана (Ellman, 1959), що базується на взаємодії тіолових сполук із реагентом ДТНБК (5,5'-дитіо-біс-2-нітробензойною кислотою).

В основу реакції покладено обмінну взаємодію між реактивом Елмана (ДТНБК) та SH-групами біологічного зразка, в результаті чого вивільняється еквівалентна кількість забарвленого тіонітрофенільного аніону. Інтенсивність жовтого забарвлення, яку реєструють спектрофотометрично при $\lambda = 412 \text{ нм}$, є прямо пропорційною сумарному вмісту сульфгідрильних груп у зразку.

Визначення загального вмісту SH-груп ($\text{SH}_{\text{заг}}$).

Для розкриття "захованих" білкових тіолових груп та нівелювання в'язкості синовіальної рідини використовували детергент – додецилсульфат натрію (ДСН).

У пробірку вносили 0,3 мл синовіальної рідини, 2,0 мл 30 мМ трис-НСІ буфера з 1 мМ ЕДТА ($\text{pH} = 8,0$) та 0,2 мл 1,25% розчину ДСН. Після 15-хвилинної інкубації при кімнатній температурі до суміші додавали 0,1 мл розчину ДТНБК. Спектрофотометрію проводили через 30 хвилин інкубації при $\lambda = 412 \text{ нм}$ проти контрольної ("холостої") пробки (буфер + ДСН + ДТНБК).

Визначення вмісту небілкових (низькомолекулярних) SH-груп ($\text{SH}_{\text{нб}}$).

Даний показник відображає рівень відновленого глутатіону, цистеїну та інших низькомолекулярних тіолів.

До 0,3 мл синовіальної рідини додавали 0,1 мл 10,5% розчину ТХО для осадження високомолекулярних білків. Суміш центрифугували протягом 15 хвилин при 1000 g. Відібраний супернатант (0,5 мл) нейтралізували 1М розчином NaOH, після чого додавали 2,1 мл трис-HCl буфера та 0,1 мл ДТНБК. Оптичну щільність вимірювали при 412 нм.

Розрахунок вмісту білок-зв'язаних SH-груп ($SH_{бз}$).

Вміст білкових тіолових груп розраховували за різницею між загальним та небілковим пулом за формулою:

$$SH_{бз} = SH_{заг} - SH_{нб} \quad (2.6)$$

Кількісний вміст розраховували за калібрувальним графіком (використовуючи стандартні розчини цистеїну або відновленого глутатіону) з урахуванням молярного коефіцієнта екстинкції ($\epsilon = 1,36 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$). Результати виражали у мкмоль на мг білка (мкмоль $\times$ мг білка⁻¹).

2.14. Визначення супероксиддисмутазної активності

Стан першої ланки ферментативного антиоксидантного захисту оцінювали за рівнем активності супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1). Визначення базувалося на здатності ферменту інгібувати реакцію відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) супероксидними аніон-радикалами, що генеруються в системі НАДН-феназинметасульфат (ФМС) (Durak et al., 1993).

В аеробних умовах взаємодія між НАДН та ФМС призводить до генерації супероксидного радикалу ($\bullet O_2^-$), який відновлює безбарвний НСТ до забарвленого диформазану (гідразинтетразолію). Фермент супероксиддисмутаза, присутній у синовіальній рідині, каталізує дисмутацію супероксидних радикалів, тим самим конкуруючи з НСТ за субстрат. Ступінь інгібування швидкості утворення диформазану є прямо пропорційним активності супероксиддисмутази у біологічному зразку.

У хімічну пробірку вносили аліквоту синовіальної рідини (об'ємом 0,05 мл, що відповідає 0,5 мг загального білка) та 2,0 мл реагенту I. Склад реагенту I: 0,15 М фосфатний буферний розчин з ЕДТА (рН = 7,8), що містив 57 мкМ НСТ та 16 мкМ ФМС. ЕДТА додавався для хелатування іонів металів змінної валентності, які можуть ініціювати неферментативну дисмутацію.

На спектрофотометрі реєстрували вихідну оптичну щільність (E_0) при довжині хвилі $\lambda = 540$ нм проти контролю (фосфатний буфер). Одразу після цього до проби додавали 0,1 мл реагенту II, який містив 98,5 мкМ НАДН на трис-ЕДТА буферному розчині (рН = 8,0).

Досліджувані проби ретельно перемішували та інкубували у термостаті при температурі 30°C протягом 10 хвилин у захищеному від світла місці.

Після закінчення терміну інкубації повторно вимірювали оптичну щільність (E_{10}) при $\lambda = 540$ нм. Паралельно проводили аналогічні вимірювання для контрольної проби (де замість синовіальної рідини вносили відповідний об'єм буфера), що демонструвала максимальне (100%) відновлення НСТ.

За одну умовну одиницю (ум. од.) активності супероксиддисмутази приймали таку кількість ферменту, яка викликає 50% інгібування швидкості відновлення НСТ за стандартних умов.

Розрахунок проводили за формулою:

$$A_{\text{СОД}} = \frac{\Delta E_{\text{нул}} - \Delta E_{\text{досл}}}{\Delta E_{\text{нул}}} \cdot \frac{100}{50} \cdot \frac{1}{a \cdot t} \quad (2.7)$$

де: $A_{\text{СОД}}$ – активність супероксиддисмутази (ум. од. $\times$ хв⁻¹ $\times$ мг білка⁻¹);

$\Delta E_{\text{нул}}$ – нульова екстинкція проби (до додавання НАДН);

$\Delta E_{\text{досл}}$ – екстинкція дослідної проби після 10 хвилин інкубації;

100/50 – коефіцієнт перерахунку на 50% інгібування реакції відновлення НСТ (прийнято за 1 одиницю активності);

a – вміст білка у пробі (мг);

t – час інкубації (10 хвилин).

Супероксиддисмутазну активність виражали в ум. од. $\times$ хв⁻¹ $\times$ мг білка⁻¹.

2.15. Визначення каталазної активності

Другу ланку ферментативного антиоксидантного захисту, відповідальну за деградацію токсичних пероксидів, оцінювали за рівнем активності каталази (КФ 1.11.1.6). Визначення базувалося на спектрофотометричній реєстрації швидкості розкладання гідроген пероксиду за методом (Goth, 1991).

Фермент каталаза каталізує реакцію розщеплення гідроген пероксиду (H_2O_2) до молекулярного кисню та води. Метод базується на здатності гідроген пероксиду, що не був розщеплений ферментом за час інкубації, взаємодіяти з солями молібдену з утворенням стійкого жовтого забарвленого комплексу пероксомолібдату. Інтенсивність забарвлення, яку вимірюють при $\lambda = 410$ нм, є обернено пропорційною активності каталази у біологічному зразку.

Дослідження проводили у трьох паралельних системах:

Дослідна проба: у пробірку вносили 2,0 мл 0,03% розчину гідроген пероксиду та додавали 0,1 мл синовіальної рідини.

Холоста проба: у пробірку вносили 2,0 мл 0,03% розчину гідроген пероксиду та 0,1 мл дистильованої води (визначає вихідну концентрацію субстрату).

Оптичний контроль: у пробірку вносили 2,1 мл дистильованої води (для калібрування приладу).

Всі зразки інкубували при кімнатній температурі (20–22°C) протягом 10 хвилин. Для припинення ферментативної реакції в кожную пробірку додавали 1,0 мл 4% розчину амонію молібдату.

Вимірювання оптичної щільності (E) проводили негайно після зупинки реакції на спектрофотометрі при довжині хвилі $\lambda = 410$ нм проти оптичного контролю.

Активність каталази розраховували за формулою:

$$A_{\text{КАТ}} = \frac{(E_{\text{хол}} - E_{\text{досл}}) \cdot V_{\text{total}} \cdot 10^3}{\epsilon \cdot d \cdot a \cdot t} \quad (2.8)$$

де: $A_{\text{КАТ}}$ – активність каталази ($\text{мкмоль} \times \text{хв}^{-1} \times \text{мг білка}^{-1}$);

$E_{\text{хол}}$ – екстинкція холостої проби;

$E_{\text{досл}}$ – екстинкція дослідної проби;

V_{total} – загальний об'єм реакційної суміші (3,1 мл);

ϵ – коефіцієнт мілімолярної екстинкції H_2O_2 у комплексі з молібдатом, що становить $22,2 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$;

d – довжина оптичного шляху кювети (1 см);

a – вміст білка у пробі (мг);

t – час інкубації (10 хвилин).

Результати виражали в $\text{мкмоль} \times \text{хв}^{-1} \times \text{мг білка}^{-1}$.

2.16. Визначення концентрації білка

Кількісне визначення вмісту загального білка у синовіальній рідині проводили за методом Лоурі (Lowry et al., 1951), який характеризується високою чутливістю ($10\text{--}100 \text{ мкг} \times \text{мл}^{-1}$) та специфічністю.

Метод базується на поетапному перебігу двох хімічних реакцій:

Біуретова реакція: взаємодія пептидних зв'язків білка з іонами двовалентної міді (Cu^{2+}) у лужному середовищі з утворенням мідно-білкового комплексу.

Реакція Фоліна–Чокальтеу: відновлення фосфомолібдат-фосфвольфрамового реагенту Фоліна ароматичними амінокислотами (тирозином та триптофаном), що входять до складу білка.

Результатом є формування стійкого інтенсивно-синього забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації білка та реєструється спектрофотометрично при $\lambda = 750$ нм.

Готували реактиви (*ex tempore*):

Реактив А: лужний розчин натрію карбонату (Na_2CO_3) та натрію гідроксиду (NaOH).

Реактив В: розчин купрум(II) сульфату ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) та натрію цитрату ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \times 2\text{H}_2\text{O}$).

Робочий реактив С: готували безпосередньо перед використанням шляхом змішування 10 мл реактиву А та 0,2 мл реактиву В.

Враховуючи високу в'язкість та вміст білка, синовіальну рідину попередньо розводили у 20 разів (1:19) ізотонічним розчином натрію хлориду або дистильованою водою.

Дослідна проба: у пробірку вносили 0,4 мл розведеної синовіальної рідини та 2,0 мл реактиву С.

Контрольна проба: 0,4 мл дистильованої води та 2,0 мл реактиву С.

Суміш ретельно перемішували та витримували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин.

Після первинної інкубації до кожної проби додавали по 0,2 мл робочого розчину реагенту Фоліна–Чокальтеу. Проби негайно перемішували та термостатували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин у темному місці для розвитку стабільного забарвлення. Спектрофотометрію проводили при $\lambda = 750$ нм проти контрольної проби.

Концентрацію білка у зразку визначали за попередньо побудованим калібрувальним графіком, використовуючи як стандарт розчини бичачого сироваткового альбуміну відомої концентрації.

Кінцевий розрахунок проводили з урахуванням ступеня попереднього розведення зразка. Концентрацію білка виражали у $\text{мкг} \times \text{мл}^{-1}$ або $\text{мг} \times \text{мл}^{-1}$ (у разі представлення результатів для розрахунку питомої активності ферментів).

2.17. Кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі

2.17.1. Екстракція загальної РНК

Виділення загальної РНК із біоптатів синовіальної оболонки проводили за методом Чомчинського та Саккі (Chomczynski & Sacchi, 1987) у модифікації, що забезпечує ефективний лізис сполучнотканинних елементів.

Метод базується на одночасному лізисі клітин та денатурації РНКаз під дією потужного хаотропного агента – гуанідин ізотіоціанату. Подальше розділення фаз за допомогою фенолу та хлороформу дозволяє ізолювати РНК у верхній водній фазі, відокремивши її від білків та ДНК, що переходять в інтерфазу та органічну фазу.

Зразки, що містили клітини синовіальної рідини, масою 30–50 мг негайно після відбору занурювали в 1 мл розчину D (4 М гуанідин ізотіоціанат; 25 мМ натрію цитрат, рН 7,0; 0,5% лаурилсаркозинат натрію; 0,1 М β -меркаптоетанол). Зразки піддавали ретельній механічній гомогенізації в скляному або тefлоновому гомогенізаторі до отримання однорідної суспензії.

Гомогенат переносили у мікропробірки типу «Еппендорф» та охолоджували на льоду. Послідовно додавали наступні реагенти з ретельним перемішуванням після кожного етапу:

- 0,1 мл 2 М ацетату натрію (рН 4,0);
- 1,0 мл водонасиченого кислого фенолу;
- 0,2 мл суміші хлороформ : ізоаміловий спирт (49:1).

Суспензію інтенсивно струшували протягом 20 с та інкубували на льоду 15 хвилин. Розділення фаз здійснювали центрифугуванням при 10 000 g протягом 20 хв ($t = +4\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Верхню водну фазу, що містить РНК, обережно переносили у нову мікропробірку. Додавали 1,0 мл холодного ізопропілового спирту та інкубували

зразки при температурі -20°C протягом 1 години для преципітації нуклеїнових кислот. РНК осаджували центрифугуванням (10 000 g, 20 хвилин).

Отриманий осад повторно розчиняли у 0,3 мл розчину D та знову осаджували рівним об'ємом ізопропанолу (1 год при -20°C). Після центрифугування осад промивали двічі: спочатку 2 мл 70% етилового спирту, потім 2 мл 96% етилового спирту для видалення залишків солей та хаотропних агентів. Кожне промивання завершувалося центрифугуванням при 10 000 g протягом 2–5 хвилин.

Після видалення спирту пробірки залишали відкритими протягом 5 хвилин для повного випаровування залишків розчинника (підсушування на повітрі). Осад загальної РНК розчиняли у 100 мкл деіонізованої автоклавованої води (RNase-free water).

Для тривалого зберігання до розчину додавали 0,25 мл 96% етилового спирту. Зразки зберігали у низькотемпературному морозильнику при -80°C (або -20°C для короткочасного зберігання).

2.17.2. Аналіз відносної експресії генів методом кількісної ПЛР у реальному часі

Для кількісної оцінки транскрипційної активності генів, залучених до патогенезу запально-деструктивних процесів у суглобі, використовували метод зворотної транскрипції, поєднаної з полімеразною ланцюговою реакцією в одному кроці (*one-step qRT-PCR*).

Дослідження проводили з використанням ампліфікатора (модель, "StepOne Real-Time PCR System", "Thermo Fisher Scientific", Waltham, Massachusetts, USA) та комерційної аналітичної системи «Verso SYBR Green 1-Step qRT-PCR ROX Mix» (*Thermo Scientific*, Литва). Вибір даної системи обумовлений високою специфічністю інтеркалюючого барвника SYBR Green I

та наявністю пасивного референтного барвника ROX для стабілізації флуоресцентного сигналу.

Параметри реакційної суміші.

Реакцію проводили у фінальному об'ємі 20 мкл. Кожна проба містила:
2 мкл матричної РНК (сумарна маса — 2 мкг);
0,4 мкмоль/л прямого та зворотного праймерів;
компоненти майстер-міксу (Verso Enzyme Mix, RT Enhancer, SYBR Green qPCR Mix).

Температурно-часовий протокол ампліфікації.

Програма термоциклування була оптимізована відповідно до рекомендацій виробника та специфіки відпалу використаних праймерів:

1. *Зворотна транскрипція:* 50°C – 30 хвилин (синтез кДНК на матриці РНК).

2. *Попередня денатурація:* 95°C – 15 хвилин (активація «Hot Start» ДНК-полімерази).

3. *Ампліфікація (40 циклів):*

- Денатурація: 95°C – 15 с.
- Гібридизація (відпал) праймерів: 50°C – 35 с.
- Елонгація (синтез): 72°C – 30 с.

4. *Заклучна елонгація:* 72°C – 5 хвилин.

Характеристика праймерів.

У роботі використано специфічні олігонуклеотидні послідовності для детекції генів білків хрящового матриксу (*ACAN*, *COL2A1*, *COMP*), регуляторів метаболізму та запалення (*FOXO1*, *LRP1*, *NFKB1*, *NOS2*, *OLR1*, *PTGS2*, *TGFB1*, *TLR2*, *TLR4*). Як референтний ген («housekeeping gene») обрано ген β-актину (*ACTB*) через його стабільну конститутивну експресію в клітинах синовіальної рідини (табл. 2.1).

Послідовності праймерів для qRT-PCR

Ген	Прямий праймер	Зворотний праймер
<i>ACAN</i>	CCTTTCTGCTTCCGAGGCATT	GCCACACCAGGAACCACTT
<i>COL2A1</i>	GCGGTGAGCCATGATTCG	TGCCAGCCTCCTGGACAT
<i>COMP</i>	AAGTGGGCTACATCA-GGGTG	GTGTCATTGCAGC-GGTAACG
<i>FOXO1</i>	GGCGGGCTGGAAGAATTCAAT	CTCTTGCCACCCTCTGGATTGA
<i>LRP1</i>	TGGCACAGACCGGAAGATTG	CGTTCCAAGCGGTAGACACT
<i>NFKB1</i>	TGGGAAGGCCTGAACAAATG	TGAAGGTATGGGCCATCTGT
<i>NOS2</i>	GTGTTCCACCAGGAGATGTTG	CTCCTGCCCCACTGACTTCGTC
<i>OLR1</i>	GTGACTGCTTCACTCTCTCATT	GGCACCACCATGGAGAGTAA
<i>PTGS2</i>	TGCTGTTCCAACCCATGTCA	TGTCAGAAACTCAGGCGTAGT
<i>TGFB1</i>	TTGAGCCGTGGAGGGGAAATT	AGGCCGGTTCATGCCATGAAT
<i>TLR2</i>	AGGTGACTGCTCGGAGTTCT	CCTGTCTTCCTGCCTTCACT
<i>TLR4</i>	CCCTGCGTGGAGACTTGG	ATGGAATCGGGGTGAAG
<i>ACTB</i>	CTTCCAGCTCCTCCCTGGAG	CCACAGGACTCCATGCCCAG

Контроль якості та валідація.

Для верифікації специфічності ампліфікації після кожного раунду ПЛР проводили аналіз кривих плавлення. Відсутність додаткових піків підтверджувала відсутність неспецифічних продуктів та димерів праймерів. Всі зразки аналізували у трьох технічних повторях (триплікатах).

Математична обробка результатів.

Розрахунок відносної експресії проводили за порівняльним методом $\Delta\Delta Ct$ (метод Лівака) (Livak & Schmittgen, 2001).

1. Спершу розраховували $\Delta Ct = Ct_{(\text{ген})} - Ct_{(\text{АСТВ})}$.
2. Далі обчислювали $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{(\text{дослід})} - \Delta Ct_{(\text{контроль})}$.
3. Кінцевий рівень експресії виражали як $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Ефективність ампліфікації (Ex) розраховували на основі нахилу калібрувальної кривої ($slope$):

$$Ex = (10^{-1/slope} - 1) \cdot 100\% \quad (2.9)$$

За результатами попередніх випробувань значення $slope$ становило -3,8, що відповідає ефективності реакції 83%. Всі отримані дані нормалізовані відносно експресії внутрішнього контролю ($ACTB$).

2.18. Статистична обробка результатів дослідження

Для об'єктивної оцінки, аналізу та інтерпретації результатів, отриманих у ході експериментальних досліджень, було застосовано комплекс методів варіаційної статистики. Обчислення проводилися з використанням спеціалізованого програмного забезпечення: OriginLab Origin Pro 9.1 та GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software Inc., США).

Алгоритм статистичного аналізу включав наступні етапи:

- Перевірка типу розподілу: для обрання адекватного критерію порівняння всі дані було протестовано на відповідність закону нормального розподілу за допомогою критерію Шапіро-Вілка.
- Вибір методу порівняння: оскільки було встановлено, що дані всіх груп донорів розподілені нормально, для оцінки міжгрупових відмінностей використовували параметричний однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA).

- Пост-хок аналіз: для проведення множинних попарних порівнянь та деталізації відмінностей між конкретними групами застосовували критерій Тукея (Tukey's multiple comparisons test).
- Представлення результатів: кількісні показники наведено у форматі середнього арифметичного значення (M) $\pm$ стандартного відхилення (SD).
- Критерій значущості: статистично значущими вважали результати при рівні ймовірності помилки $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Оцінка інтенсивності імунзапального процесу в синовіальній рідині пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV-2-інфекції

Починаючи з 2019 року, пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала домінуючим фактором ризику, що суттєво обтяжує перебіг хронічної патології (World Health Organization, 2022). Найбільш вразливою категорією пацієнтів виявилися особи з коморбідними станами, серед яких хвороби опорно-рухового апарату, зокрема остеоартрит, посідають одне з провідних місць за рівнем поширеності. Згідно з даними ВООЗ, рентгенологічні ознаки остеоартриту виявляються у 70–80% населення старше 65 років, причому у більшості випадків хвороба супроводжується маніфестною клінічною симптоматикою (Hunter D. J. & Bierma-Zeinstra S., 2019; Katz J. N. et al., 2021).

Окрім природних процесів старіння та метаболічних порушень (ожиріння, інсулінорезистентність), критичним тригером дестабілізації суглобового гомеостазу в сучасних умовах виступає вірус SARS-CoV-2 (Berenbaum F., 2013; Courties A. et al., 2017; Lauwers M. et al., 2022).

У постковідний період перебіг остеоартриту часто набуває агресивного характеру, що зумовлено здатністю вірусу провокувати системну та локальну імунну дисфункцію (Lauwers M. et al., 2022; Phetsouphanh C. et al., 2022). Патогенез остеоартриту базується на хронічному запаленні низької інтенсивності, яке веде до дегенерації структур суглоба, стійкого больового синдрому та інвалідизації пацієнтів (Abramoff B. & Caldera F. E., 2020; Berenbaum F., 2013; Hunter D. J. & Bierma-Zeinstra S., 2019).

Особливе значення в оцінці інтенсивності цього процесу має дослідження синовіального середовища – як безпосередньо синовіальної рідини, так і її клітинного пулу. Синовіальна рідина виступає інтегральним біохімічним дзеркалом, у якому відображаються продукти розпаду матриксу та

медіатори запалення. Водночас, клітини синовіальної рідини (синовіоцити, макрофаги, лімфоцити) є активними учасниками імунної відповіді, які під впливом SARS-CoV-2 можуть змінювати свій фенотип, переходячи в прозапальний та катаболічний стан (Boffa A. et al., 2021; Scanzello C. R. & Goldring S. R., 2012).

Запальна відповідь у суглобі реалізується через складну взаємодію прозапальних цитокінів та хемокінів, що синтезуються активованими клітинами синовію та хондроцитами. В умовах постковідного синдрому аномальна активація цих клітин призводить до надмірної експресії генів, відповідальних за апоптоз та деградацію хряща (Ciafffi J. et al., 2023; Lauwers M. et al., 2022; Thomas R. et al., 2021).

З огляду на це, для об'єктивізації ступеня ураження суглобів у пацієнтів після SARS-CoV-2, у даному розділі було проведено аналіз ключових лабораторних маркерів:

1. Концентрації С-реактивного білка у синовіальній рідині, як найбільш оперативного індикатора локальної гострофазової відповіді.
2. Вмісту молекул середньої маси, що дозволяє кількісно оцінити рівень ендогенної інтоксикації та глибину деструктивних процесів у тканинах суглоба.
3. Характеристики експресії ключових генів запалення (сімейств *TLR*, *NF-kB* та ферментів *PTGS2/NOS2*) у клітинах синовіальної рідини.

Комплексний підхід до вивчення цих показників дозволяє розкрити механізми обтяження остеоартриту в умовах пандемії та обґрунтувати необхідність персоналізованої діагностики.

3.1.1. Концентрація С-реактивного білка як маркер локальної запальної відповіді у синовіальній рідині пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV-2

С-реактивний білок (СРБ) є ключовим протеїном гострої фази, який виступає чутливим індикатором інтенсивності запальних процесів. Традиційно СРБ розглядають як продукт печінкового синтезу, проте сучасні дані свідчать про можливість його локальної продукції макрофагами, лімфоцитами та синовіоцитами безпосередньо у вогнищі ураження (Sproston N. R. & Ashworth J. J., 2018; Pepys M. B. & Hirschfield G. M., 2003).

У синовіальному середовищі нативний пентамерний СРБ під впливом запального мікрооточення здатний дисоціювати на мономерні форми (мСРБ), які мають виражену прозапальну активність, стимулюючи лейкоцити та посилюючи деструкцію хрящової тканини (Sproston N. R. & Ashworth J. J., 2018; Thiele J. R. et al., 2014; Slevin M. et al., 2015).

Згідно з даними сучасних досліджень, у здорових людей без патології опорно-рухового апарату рівень СРБ у синовіальній рідині є мінімальним і зазвичай не перевищує $0,1\text{--}0,5\text{ мг}\times\text{л}^{-1}$ (Ciubotaru et al., 2005; Haraden et al., 2019; Wang et al., 2016). Нами було встановлено, що у пацієнтів з остеоартритом II–III ступеня концентрація СРБ у синовіальній рідині становила $2,8\text{ мг}\times\text{л}^{-1}$ (рис. 3.1).

Порівняно з цими нормативними показниками, виявлений нами рівень у групі пацієнтів з остеоартритом свідчить про наявність персистувального запалення низької інтенсивності (*low-grade inflammation*), що є патогенетично характерним для хронічних дегенеративних захворювань суглобів. Однак найбільш клінічно значущим результатом стало виявлення майже двократного зростання (в 1,9 раза) рівня СРБ у синовіальній рідині пацієнтів, які перенесли COVID-19, порівняно з групою з ізольованим остеоартритом (рис. 3.1).

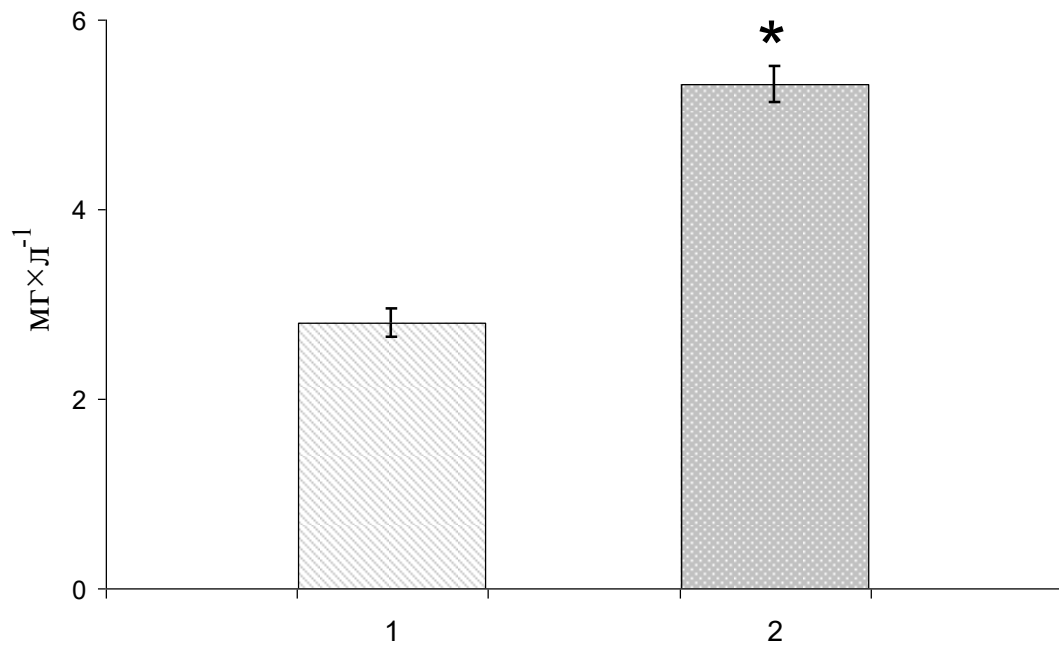


Рис. 3.1. Концентрація С-реактивного білка у синовіальній рідині дослідних груп: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

* – $p < 0,05$ відносно групи людей з остеоартритом

Це стрімке підвищення вказує на те, що інфекція SARS-CoV-2 виступає потужним стимулятором локальної імунної відповіді в суглобі. Якщо при класичному остеоартриті СРБ відображає лише інтенсивність дегенерації матриксу, то у постковідний період його накопичення в синовіальній рідині свідчить про глибоку активацію імунокомпетентних клітин синовіальної рідини (Gasparyan A. Y. et al., 2020; Lauwers M. et al., 2022).

Літературні дані підтверджують, що рівень СРБ корелює з клінічною симптоматикою остеоартриту, зокрема з інтенсивністю больового синдрому та обмеженням рухливості (Jin X. et al., 2015; Scurati-Manzoni E. et al., 2012). Проте, на відміну від системних показників крові, концентрація СРБ безпосередньо у синовіальній рідині є більш точним предиктором локальної деструкції (Boffa A. et al., 2021). Встановлене нами зростання цього маркера у пацієнтів після COVID-19 пояснює обтяжений клінічний перебіг хвороби у даної групи осіб.

Виявлена закономірність дозволяє припустити, що вірус SARS-CoV-2 ініціює каскад реакцій (включаючи активацію комплементу та вивільнення прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6), які трансформують млявий перебіг остеоартриту в активну фазу імунозапалення (Gasparyan A. Y. et al., 2020; Java A. et al., 2020). Таким чином, визначення СРБ у синовіальній рідині, а не лише у плазмі крові, є патогенетично обґрунтованим методом оцінки тяжкості постковідних ускладнень з боку опорно-рухового апарату.

3.1.2. Вміст молекул середньої маси як інтегральний показник деструкції та ендогенної інтоксикації у синовіальній рідині пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV-2

Важливим біохімічним параметром, що відображає прогресування деструктивно-запальних процесів у суглобах, є розвиток локальної ендогенної інтоксикації. Маркером інтенсивності таких порушень виступають молекули середньої молекулярної маси – гетерогенна група речовин молекулярною масою від 500 до 5000 Дальтон. До складу молекул середньої молекулярної маси входять проміжні та кінцеві продукти метаболізму: білкові сполуки (пептиди, глікопептиди та фрагменти інсуліну, глюкагону й ангіотензину), нуклеїнові компоненти (нуклеопептиди й олігонуклеотиди), вуглеводні аміноцукри, азотовмісні поліаміни, а також ліпідні структури у вигляді токсичних продуктів перекисного окиснення. Близько 80% пулу цієї групи молекул складають продукти аномального білкового обміну та деструкції тканин, що мають високу біологічну активність і здатність блокувати клітинні рецептори, інгібувати ферменти та пригнічувати процеси анаболізму (Das M. et al., 2020; Welhaven H. D. et al., 2024).

Оскільки в нашій роботі група здорових людей не формувалася, для порівняльної оцінки отриманих результатів ми використовували референтні значення вмісту молекул середньої молекулярної маси у синовіальній рідині,

наведені в сучасній науковій літературі (Синяченко та ін., 2020; Zhang et al., 2024). Згідно з даними літератури, у здорових осіб рівень молекул середньої молекулярної маси у синовіальній рідині є мінімальним і зазвичай не перевищує $0,18\text{--}0,22$ ум. од. $\times$ мг білка⁻¹ (за довжини хвилі 254 нм) та $0,24\text{--}0,28$ ум. од. $\times$ мг білка⁻¹ (за 280 нм).

Нами було встановлено, що у пацієнтів з остеоартритом II–III стадії вміст молекул середньої молекулярної маси (254 нм) у синовіальній рідині становив $0,43$ ум. од. $\times$ мг білка⁻¹, а молекул середньої молекулярної маси (280 нм) – $0,52$ ум. од. $\times$ мг білка⁻¹ (рис. 3.2). Порівняно з референтними літературними показниками норми, це свідчить про стабільний розвиток ендотоксикозу в суглобовому середовищі при хронічному дегенеративному процесі.

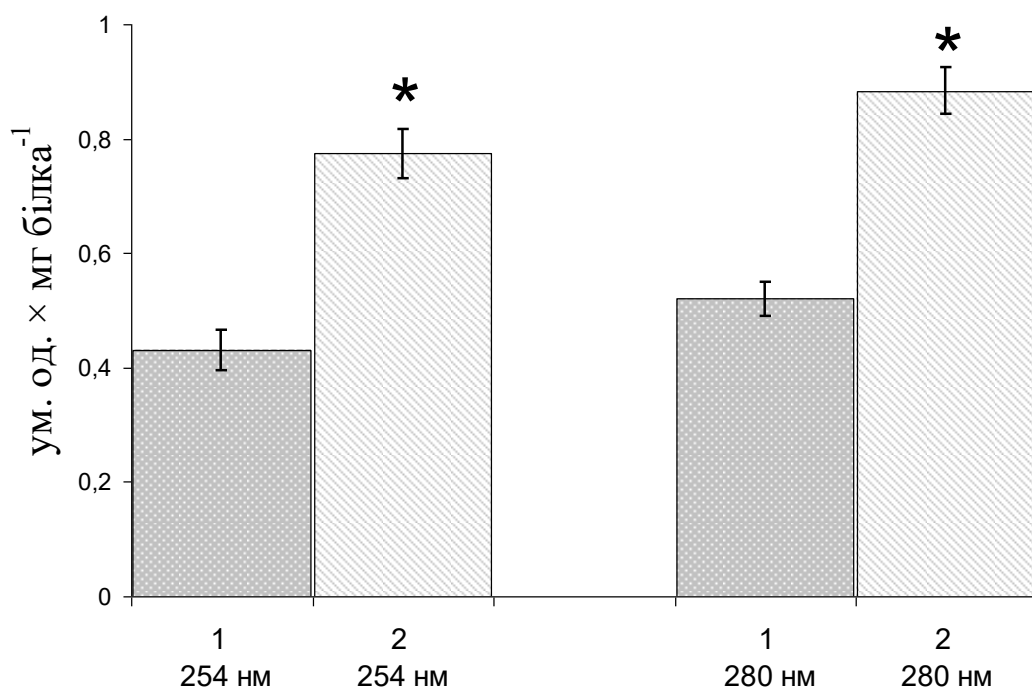


Рис. 3.2. Вміст молекул середньої молекулярної маси у синовіальній рідині дослідних груп: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

* – $p < 0,05$ відносно групи людей з остеоартритом

Проте найбільш виражені зміни зафіксовано у групі пацієнтів з остеоартритом, які перенесли COVID-19. У цієї категорії хворих спостерігалось зростання вмісту молекул середньої молекулярної маси (254 нм) у 1,8 раза, а середніх молекул (280 нм) – у 1,7 раза відносно групи з ізольованим остеоартритом (рис. 3.2).

Таке інтенсивне накопичення середньомолекулярних сполук у синовіальній рідині після інфекції SARS-CoV-2 свідчить про глибокий метаболічний дисбаланс. Надмірна концентрація молекул середньої молекулярної маси у вогнищі ураження є наслідком посиленого розпаду білкових та ліпідних структур (фрагментів колагену, продуктів деградації фібріногену), а також накопичення токсичних активних форм кисню (Lambert C. et al., 2021; Lepetsos P. & Papavassiliou A. G., 2016; Scurat V. et al., 2020). На відміну від системного кровотоку, висока концентрація молекул середньої молекулярної маси безпосередньо в синовіальній рідині створює умови для локальної цитотоксичності, що блокує мембранний транспорт іонів у хондроцитах та викликає вторинну імунодепресію на місцевому рівні (Gasparyan A. Y. et al., 2020; Mobasheri A. et al., 2019; Vavilin V. A. et al., 2021).

Таким чином, виявлене нами зростання рівня молекул середньої молекулярної маси у пацієнтів після COVID-19 підтверджує перехід остеоартриту в стадію агресивного ендотоксикозу, що зумовлює прискорення деструкції суглобових тканин та потребує корекції терапевтичних підходів.

3.1.3. Особливості експресії генів прозапальних медіаторів та рецепторів (*PTGS2*, *NOS2*, *NFKB1*, *TLR2*, *TLR4*) у клітинах синовіальної рідини пацієнтів з остеоартритом, які перехворіли SARS-CoV2

Наступний етап нашої наукової роботи був спрямований на детальне з'ясування складних молекулярно-генетичних механізмів, що лежать в основі дестабілізації суглобового гомеостазу в пацієнтів з остеоартритом, особливо у

групі осіб, які перенесли SARS-CoV-2-інфекцію. Розуміючи, що системне запалення, ініційоване вірусом, залишає тривалий «епігенетичний слід», ми акцентували увагу на вивченні транскрипційної активності ключових генів-регуляторів безпосередньо у вогнищі патології (Netea M. G. et al., 2020; Phetsouphanh C. et al., 2022).

Об'єктом дослідження було обрано ядерні клітини синовіальної рідини (синовіоцити, макрофаги та лімфоцити), оскільки саме їхній функціональний та генетичний профіль визначає баланс між анаболічними та катаболічними процесами в суглобі. У межах цього підходу було проведено комплексну кількісну оцінку рівнів експресії наступних генів-кандидатів:

TLR2 та TLR4 (Toll-подібні рецептори 2 та 4 типу). Дослідження цих генів мало стратегічне значення, оскільки рецептори TLR2 та TLR4 є первинними сенсорами «сигналів небезпеки»: DAMPs та PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) у суглобі. Їхня активація у відповідь на продукти розпаду хряща або залишки вірусних протеїнів SARS-CoV-2 запускає ініціацію всього запального каскаду. Зростання експресії цих генів свідчить про підвищену чутливість суглобового середовища до патогенних чинників, що є пусковим механізмом для хронізації синовіту (Kyburz D. et al., 2003; Sohn K. M. et al., 2020; Zheng M. et al., 2021).

NFKB1 (ядерний фактор каппа В). Вивчення цього регуляторного фактора є ключовим для розуміння трансдукції сигналу від рецепторів до ядра клітини. NF-κB виступає головним молекулярним «перемикачем», що інтегрує сигнали від TLR2/4 та прозапальних цитокінів. Саме рівень експресії *NFKB1* визначає масштаб подальшої транскрипції генів «другої хвилі», відповідальних за розвиток «цитокінового шторму» на локальному рівні та стійку деградацію колагенового матриксу після перенесеного COVID-19 (Hariharan A. et al., 2021; Rigoglou S. & Papavassiliou A. G., 2013; Su C. M. et al., 2021).

PTGS2 (простагландин-ендопероксидсинтаза 2). Аналіз транскрипційної активності цього гена дозволив оцінити інтенсивність простаноїдного шляху запалення. Будучи індукцибельним ферментом, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), яка

є продуктом гена *PTGS2*, різко підвищується у відповідь на активацію NF-κB. Це призводить до надмірної продукції простагландинів, що зумовлює не лише маніфестацію гострого больового синдрому, а й посилює катаболічні процеси в суглобовому хрящі (Ricciotti E. & FitzGerald G. A., 2011; Thomas R. et al., 2021).

NOS2 (індуцибельна синтаза оксиду азоту). Вивчення експресії цього гена було необхідним для верифікації глибини нітрозативного стресу. Гіперекспресія *NOS2* веде до неконтрольованого синтезу оксиду азоту (NO), який у високих концентраціях виступає потужним цитотоксичним фактором. Це спричиняє оксидативне пошкодження білків синовіальної рідини та ініціює апоптоз хондроцитів, що є критичним для прогресування остеоартриту у постковідний період (Abramson S. B., 2008; Henrotin Y. E. et al., 2003; Hwang H. S. & Kim H. A., 2015).

Центральною ланкою імунопатологічних змін, що визначають агресивність перебігу остеоартриту у постковідний період, є ядерний фактор NFκB1 (NF-κB). Активація NF-κB сигналіngu є тією «критичною точкою» та фундаментальним молекулярним перемикачем, після якого запускається неконтрольована секреція прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-6) та матриксних металопротеїназ (зокрема, ММП-13), що сукупно може призвести до незворотної деградації колагенового матриксу та протеогліканів хряща (Oeckinghaus A. & Ghosh S., 2009; Rigoglou S. & Papavassiliou A. G., 2013; Su C. M. et al., 2021).

Нами встановлено, що у хворих на остеоартрит колінних суглобів, які перенесли SARS-CoV-2, експресія гена *NFKB1* у ядерних клітинах синовіальної рідини збільшувалася у 5 разів порівняно з референтними даними літератури (Cao & Li, 2025) та в 1,4 раза порівняно з пацієнтами з ізольованим остеоартритом без вірусного анамнезу (рис. 3.3).

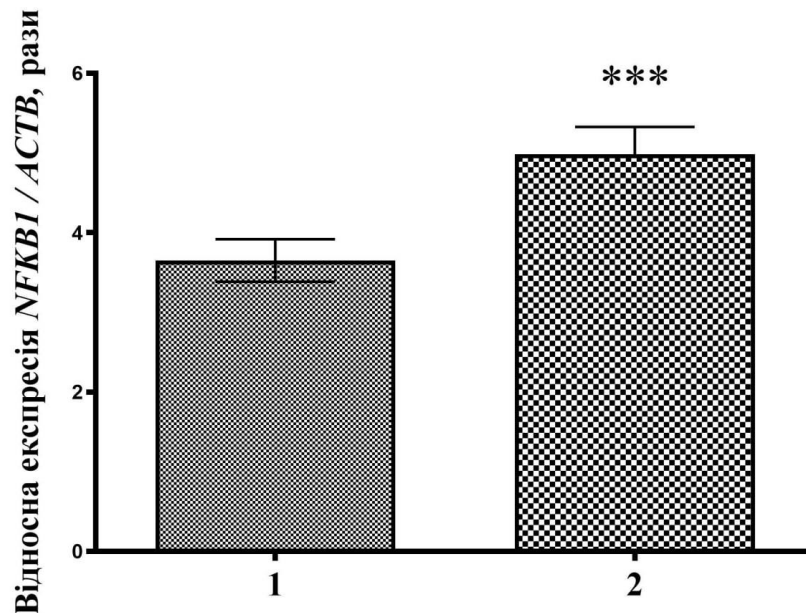


Рис. 3.3. Рівень експресії гена *NFKB1* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

*** – $p < 0,001$ відносно групи людей з остеоартритом

Така гіперекспресія свідчить про глибоку репрограмованість генетичного апарату синовіальних клітин у бік стійкого прозапального фенотипу. Ініціація цього потужного NF-κB-залежного каскаду значною мірою зумовлена активацією рецепторного апарату клітин, зокрема Toll-подібних рецепторів TLR2 та TLR4. Ці рецептори виконують роль молекулярних сенсорів, що розпізнають як патоген-асоційовані молекулярні патерни (PAMPs), так і ендогенні сигнали небезпеки (DAMPs) — «аларміни», що вивільняються при пошкодженні суглобових тканин. У нормі ці продукти елімінуються, але при остеоартриті та після вірусної інвазії вони тривалий час затримуються в лакунах хондроцитів, створюючи систему позитивного зворотного зв'язку. Вірус SARS-CoV-2, виступаючи як патоген-асоційований молекулярний патерн (PAMP), додатково сенсibiliзує TLR4, що призводить до розвитку вторинного синовіту та стійкого больового синдрому навіть після одужання від основної інфекції (Netea M. G. et al., 2020; Phetsouphanh C. et al., 2022; Sohn K. M. et al., 2020; Zheng M. et al., 2021).

Нами встановлено, що у хворих на остеоартрит колінних суглобів, рівні експресії генів *TLR2* та *TLR4* у ядерних клітинах синовіальної рідини збільшувалися у 2,8 та 3,4 раза відповідно порівняно з даним показником у здорових осіб (Barreto et al., 2017). Згідно з нашими результатами, рівень транскрипційної активності генів *TLR2* та *TLR4* у групі пацієнтів після COVID-19 також зростав. Встановлено, що у клітинах синовіальної рідини пацієнтів з остеоартритом після SARS-CoV-2 експресія гена *TLR2* збільшується в 1,4 раза порівняно з групою осіб з остеоартритом (рис. 3.4).

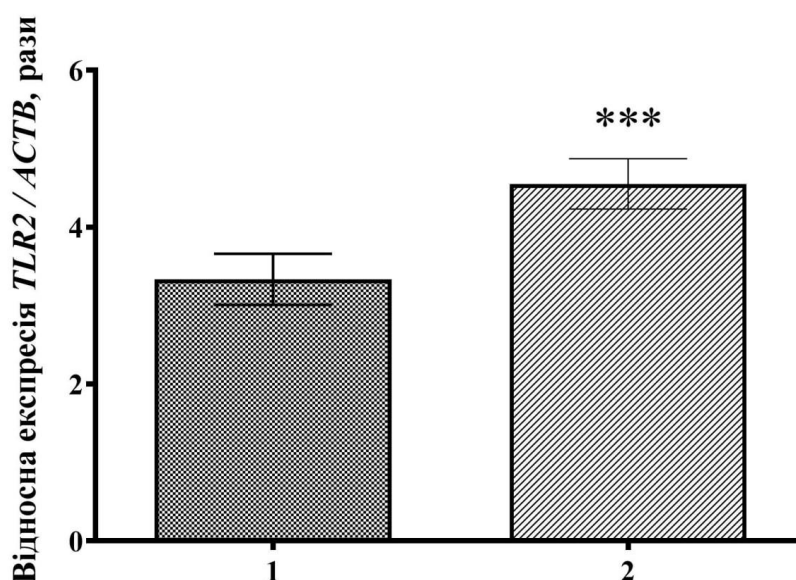


Рис. 3.4. Рівень експресії гена *TLR2* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

*** – $p < 0,001$ відносно групи людей з остеоартритом

Аналіз експресії генів рецепторного апарату клітин синовіальної рідини дозволив встановити статистично значуще зростання експресії гена *TLR4* у пацієнтів із постковідним остеоартритом. Зокрема, рівень мРНК даного рецептора у 1,3 раза перевищував аналогічні показники групи осіб із ізольованим перебігом остеоартриту (рис. 3.5).

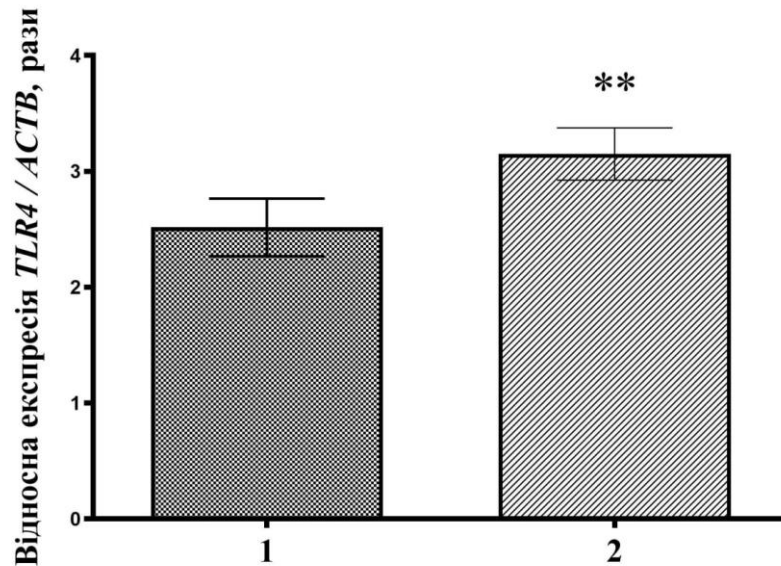


Рис. 3.5. Рівень експресії гена *TLR4* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

** – $p < 0,01$ відносно групи людей з остеоартритом

Отримані результати дозволяють спрогнозувати низку несприятливих патогенетичних наслідків для організму хворих на остеоартрит у постковідний період. Оскільки SARS-CoV-2 виступає потужним епігенетичним та імунологічним тригером, він ініціює стійку сенсibilізацію рецепторів розпізнавання образів (PRRs), зокрема Toll-подібних рецепторів 2-го та 4-го типів. Сформований феномен «молекулярної пам'яті» синовіальних клітин детермінує стабільний прозапальний профіль суглобового середовища (Netea M. G. et al., 2020; Seydzadeh S. et al., 2023; Zheng M. et al., 2021).

Гіперекспресія генів *TLR2* та *TLR4* створює умови для персистувальної стимуляції ядерного фактора NF- κ B, яка не припиняється навіть після повної елімінації вірусу. Це перетворює суглоб на саморегульовану патологічну систему: активовані рецептори розпізнають ендогенні продукти розпаду матриксу (аларміни) як постійний сигнал небезпеки, що підтримує хронічне запалення без зовнішнього інфекційного агента. Саме ця тривала транскрипційна активність зумовлює активацію виконавчих ланок запального

каскаду (Lambert C. et al., 2021; Scanzello C. R. et al., 2008; Sohn K. M. et al., 2020).

Тому для розуміння молекулярно-генетичних процесів патогенезу та деструкції суглобових тканин нами було проведено аналіз рівнів експресії ключових генів-ефекторів імунзапальної відповіді – *PTGS2* та *NOS2* – у ядерних клітинах синовіальної рідини.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що у хворих на остеоартрит колінних суглобів рівні експресії генів *PTGS2* та *NOS2* у ядерних клітинах синовіальної рідини характеризувалися суттєвим зростанням – у 4,7 та 4,3 рази відповідно — відносно референтних значень для здорових осіб, наведених у сучасній науковій літературі (Caric et al., 2021; Leng et al., 2018). Нами встановлено, що у хворих на остеоартрит, які перенесли COVID-19, рівень експресії *PTGS2* у клітинах синовіальної рідини збільшувався в 1,4 рази порівняно з пацієнтами з ізольованим остеоартритом (рис. 3.6).

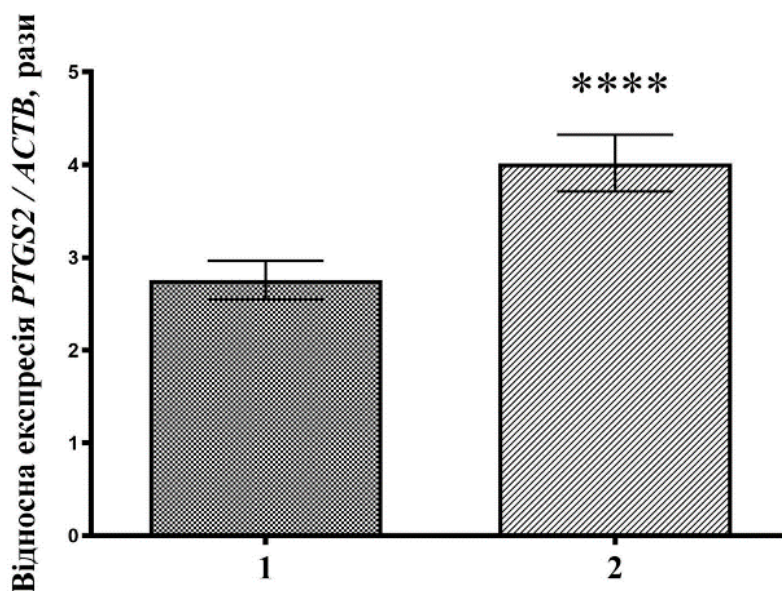


Рис. 3.6. Рівень експресії гена *PTGS2* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

**** – $p < 0,0001$ відносно групи людей з остеоартритом

Відомо, що в нормі ЦОГ-2 практично не виявляється, але виявлена нами гіперекспресія гена *PTGS2* свідчить про глибоку індукцію прозапального каскаду під впливом вірусу. Ген *PTGS2* відіграє роль фундаментального біокаталізатора в каскаді арахідонової кислоти. Його продукт, ЦОГ-2 є лімітуючою ланкою біосинтезу простагландинів – ліпідних медіаторів, що мають широкий спектр прозапальної та проалогенної дії (Ricciotti E. & FitzGerald G. A., 2011). Важливою патофізіологічною особливістю ЦОГ-2 є її індукцибельний характер: за умов фізіологічної норми експресія цього ферменту в більшості тканин та біологічних рідин організму, включаючи синовіальне середовище, практично не детектується. Проте під впливом цитокінів (особливо ІЛ-1 β та ФНП- α) або антигенного стимулювання рівень мРНК *PTGS2* стрімко зростає (Fu Z. et al., 2012; Schwarz B. et al., 2021; Thomas R. et al., 2021).

Активация цього гена в клітинах синовіальної рідини призводить до масивного вивільнення простагландинів, що зумовлює не лише маніфестацію больового синдрому, а й стимулює синтез матриксних металопротеїназ, які безпосередньо руйнують колагеновий каркас хряща. Саме тому ЦОГ-2 залишається пріоритетною фармакологічною мішенню для НПЗП, що застосовуються в консервативній терапії остеоартриту. Наше дослідження показало, що постковідний стан створює умови для гіперекспресії *PTGS2*, що може пояснювати знижену ефективність стандартних доз НПЗП у даної категорії пацієнтів (Ciaffi J. et al., 2020; Martel-Pelletier J. et al., 2003).

Паралельно з аналізом простаноїдного шляху, нами було досліджено транскрипційну активність гена *NOS2*, який відповідає за синтез індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS). У пацієнтів після COVID-19 рівень експресії *NOS2* зростав у 1,2 рази відносно групи осіб з остеоартритом (рис. 3.7).

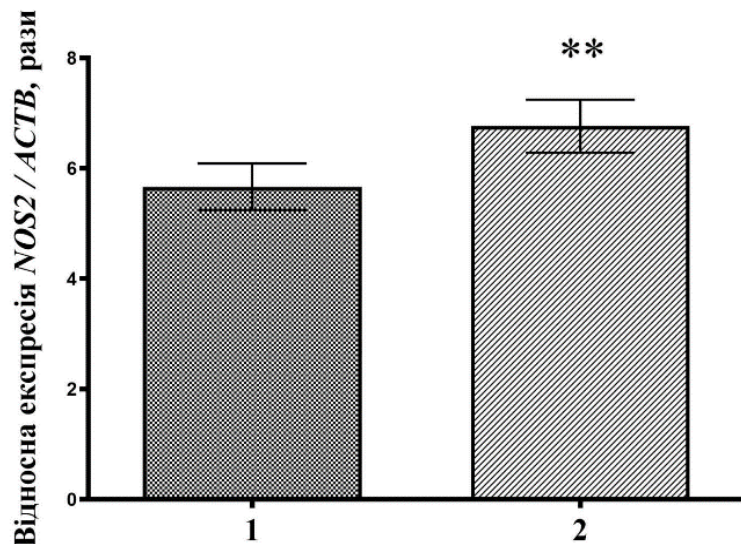


Рис. 3.7. Рівень експресії гена *NOS2* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

** – $p < 0,01$ відносно групи людей з остеоартритом

Індуцибельна синтаза оксиду азоту є критичним учасником опосередкування клітинної проліферації, процесів апоптозу та інтенсифікації окисного стресу. Накопичений масив наукових даних свідчить про те, що оксид азоту (NO) виступає одним із найбільш агресивних медіаторів запалення при остеоартриті. Його надмірне продукування хондроцитами та макрофагами синовіальної рідини є одним із провідних факторів руйнування хряща. Гіперпродукція NO ініціює цілу низку патологічних ефектів: від інгібування синтезу протеогліканів до активації механізмів програмованої загибелі клітин хряща. Оскільки синтез NO у вогнищі запалення каталізується саме формою iNOS (продуктом гена *NOS2*), рівень експресії цього гена виступає прецизійним параметром для оцінки глибини нітрозативного стресу та вільнорадикального пошкодження структур суглоба (Abramson S. B., 2008; Hwang H. S. & Kim H. A., 2015; Schiffrin E. L. et al., 2020).

Зростання рівня експресії гена *NOS2* після перенесеної коронавірусної інфекції свідчить про зміну метаболічного профілю синовіального середовища. Цей поствірусний ефект зумовлює пролонговану генерацію цитотоксичних радикалів, що сприяє хронізації деструктивних процесів у суглобі. Це

перетворює синтазу оксиду азоту на надзвичайно привабливу терапевтичну мішень, блокада якої може сповільнити постковідну деградацію суглобів (Amin A. R. et al., 1995; Ciaffi J. et al., 2020; Phetsouphanh C. et al., 2022; Thomas R. et al., 2021).

Таким чином, вивчення експресії генів *PTGS2* та *NOS2* у клітинах синовіальної рідини дозволяє не лише констатувати факт запалення, а й розкрити можливі механізми переходу остеоартриту в більш агресивну, деструктивну фазу під впливом наслідків коронавірусної хвороби.

Узагальнюючи результати проведеного етапу роботи, можна стверджувати, що комплексний аналіз експресії генів *TLR2*, *TLR4*, *NFKB1*, *PTGS2* та *NOS2* дозволив нам реконструювати цілісну модель патогенетичного каскаду в суглобах пацієнтів із постковідним остеоартритом. Цей ланцюг охоплює всі критичні етапи імунopatологічної відповіді: від первинного розпізнавання сигналів небезпеки Toll-подібними рецепторами (*TLR*) та подальшої трансляції сигналу через головний ядерний фактор (*NF-κB*) до активації ефекторних ферментів (*PTGS2*, *NOS2*), що безпосередньо реалізують програму запалення та деструкції матриксу.

Встановлене синергічне зростання транскрипційної активності вказаних генів свідчить про радикальну модифікацію молекулярного профілю синовіальної рідини та формування стійкого прозапального й катаболічного фенотипу її ядерних клітин. Така генетична репрограмованість пояснює перехід остеоартриту в агресивну фазу, яка характеризується резистентністю до класичних схем терапії та стійким ендотоксикозом. На тлі зниження в'язкопружних властивостей синовіального середовища ці зміни створюють передумови для деградації хряща та прискореної інвалідазації пацієнтів (Farisoğulları B. et al., 2022; Mobasheri A. et al., 2022; Seydzadeh S. et al., 2023; Vavilin V. A. et al., 2021; Zhang F. et al., 2019).

Особливе значення у цьому патологічному процесі має гіперекспресія гена *NOS2*, що вказує на інтенсивну індукцію синтезу оксиду азоту та інших реактивних субстанцій безпосередньо у вогнищі ураження. Оскільки активовані

виконавчі ланки запального каскаду нерозривно пов'язані з гіперпродукцією вільних радикалів, постає необхідність глибшого вивчення біохімічного статусу суглоба. Аномальна експресія генів-ефекторів є лише фундаментом, на якому розгортається подальша руйнівна дія оксидативного та нітрозативного стресу.

3.2. Стан системи «вільнорадикальне окиснення – антиоксидантний захист» у синовіальній рідині за умов постковідного синдрому

Для більш повного розкриття біохімічних механізмів постковідного пошкодження суглобів та визначення інтенсивності метаболічних порушень, наступним кроком нашого дослідження став поглиблений аналіз стану окисно-антиоксидантної системи безпосередньо у синовіальному середовищі. Встановлена нами раніше гіперекспресія прозапальних генів, зокрема *NOS2* та *PTGS2*, створює генетичний фундамент для неконтрольованої генерації активних форм кисню та азоту, що потребує детальної біохімічної оцінки.

Вивчення даної системи дозволить оцінити реальний ступінь метаболічного дисбалансу та з'ясувати, наскільки потужним є біохімічний відгук на ідентифіковані генетичні зміни за умов постковідного синдрому. У цьому контексті особливу увагу приділено визначенню рівнів первинних радикалів та активних молекул, таких як супероксидний аніон-радикал та гідроген пероксид, що виступають ініціаторами деструктивних процесів у суглобі (Delgado-Roche L. & Mesta F., 2020; Laforge M. et al., 2020; Lepetsos P. & Papavassiliou A. G., 2016).

Оцінка інтенсивності оксидативної деструкції біомолекул здійснювалася через вимірювання вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, що безпосередньо відображають ступінь ушкодження клітинних мембран та позаклітинного матриксу хряща. Водночас, для характеристики адаптаційного потенціалу суглобового середовища, було

проаналізовано активність ключових антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази.

Такий комплексний підхід дозволить не лише констатувати наявність оксидативного стресу, а й розкрити характер порушень антиоксидантного буфера синовіальної рідини, що є критично важливим для розуміння причин прискореної деградації суглобів у пацієнтів, які перенесли SARS-CoV-2 (Delgado-Roche L. & Mesta F., 2020; Halliwell B. & Gutteridge J. M., 2015; Ziskoven C. et al., 2010).

3.2.1. Вміст активних форм кисню у синовіальній рідині

Першочерговим етапом оцінки вільнорадикального статусу суглобового середовища став аналіз концентрації ініціаторів оксидативного стресу – супероксидного аніон-радикала ($\bullet\text{O}_2^-$) та гідроген пероксиду (H_2O_2). Ці активні форми кисню (АФК) відіграють ключову роль у деградації компонентів синовіальної рідини та деструкції хондроцитів (Halliwell B. & Gutteridge J. M., 2015; Henrotin Y. E. et al., 2003; Lepetsos P. & Papavassiliou A. G., 2016; Ziskoven C. et al., 2010).

Аналіз прооксидантного статусу дозволив встановити, що у хворих на остеоартрит колінних суглобів концентрація супероксидного аніон-радикала та гідроген пероксиду у синовіальній рідині зростала у 2,9 та 3,2 раза відповідно відносно показників фізіологічного контролю, наведених у наукових джерелах (Biernond et al., 1984; Blake et al., 1981).

В ході проведених нами досліджень встановлено, що у синовіальній рідині пацієнтів із типовим перебігом остеоартриту концентрація супероксидного аніон-радикала становила $0,37 \pm 0,03$ мкмоль ХТТ-формазану $\times$ мг білка⁻¹ (табл. 3.1). При вивченні даного показника у групі осіб, які перенесли SARS-CoV-2-інфекцію на тлі основного захворювання, було зафіксовано інтенсифікацію генерації цього радикалу. Зокрема, встановлено, що у

постковідний період концентрація супероксидного радикалу в синовіальній рідині зростала в 1,6 раза відносно показників групи з ізольованим остеоартритом (табл. 3.1).

Така динаміка вказує на потужну активацію киснезалежних механізмів пошкодження, що, ймовірно, є наслідком встановленої нами раніше гіперекспресії генів *TLR2/4* та *NFKB1*, білкові продукти яких опосередковують стимуляцію НАДФН-оксидазної активності ядерних клітин синовії (Delgado-Roche L. & Mesta F., 2020; Rigoglou S. & Papavassiliou A. G., 2013; Vermot A. et al., 2021).

Таблиця 3.1

Вміст активних форм кисню у синовіальній рідині дослідних груп, (M±m)

Показник \ Групи людей	Остеоартрит (n = 22)	Остеоартрит + COVID-19 (n = 20)
Супероксидний радикал, мкмоль ХТТ-формазау × мг білка ⁻¹	0,37 ± 0,03	0,61 ± 0,05*
Гідроген пероксиду, мкмоль × мг білка ⁻¹	0,19 ± 0,01	0,34 ± 0,03*

* – $p < 0,05$ відносно групи людей з остеоартритом

Паралельно було проаналізовано вміст гідроген пероксиду (H_2O_2) – молекулярного продукту дисмутації супероксиду, що має високу проникаючу здатність та бере участь у формуванні більш токсичних радикалів (зокрема, гідроксильного радикалу у реакціях Фентона). Показано, що в синовіальній рідині хворих на остеоартрит базальна концентрація гідроген пероксиду становила $0,19 \pm 0,01$ мкмоль × мг білка⁻¹ (табл. 3.1). Проведення порівняльної оцінки у групі пацієнтів, які перенесли легку та середньотяжку форму COVID-19, виявило ще більш виражений метаболічний зсув: концентрація гідроген

пероксиду в синовіальній рідині зростала в 1,8 раза відносно групи хворих на остеоартрит без вірусного анамнезу (табл. 3.1).

Надмірне накопичення H_2O_2 у постковідному суглобовому середовищі свідчить про глибоке порушення рівноваги між швидкістю генерації АФК та потужністю ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Зростання рівнів супероксидного радикала та гідроген пероксиду створює умови для незворотної окисної модифікації гіалуронової кислоти, що призводить до втрати в'язкопружних властивостей синовіальної рідини та прискореної дегенерації суглобового хряща (Henrotin Y. E. et al., 2003; Soltés L. et al., 2006; Ziskoven C. et al., 2010).

3.2.2. Концентрація продуктів перекисного окиснення ліпідів у синовіальній рідині

Розвиток і прогресування остеоартриту нерозривно пов'язані з розвитком системного та локального оксидативного стресу, що супроводжується надлишковою генерацією АФК. За умов фізіологічного гомеостазу АФК виконують роль важливих вторинних месенджерів, регулюючи внутрішньоклітинні сигнальні каскади, темпи старіння та апоптозу хондроцитів, а також процеси оновлення позаклітинного матриксу. Однак за умов патології неконтрольоване продукування радикалів ініціює синовіальне запалення та деструкцію субхондральної кістки (Sies H. & Jones D. P., 2020; Zheng L. et al., 2021).

Ключовим біохімічним наслідком оксидативного вибуху є окисна деструкція біологічних макромолекул. Серед них особливе місце посідає перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – ланцюговий процес, продукти якого слугують надійними маркерами інтенсивності вільнорадикального ушкодження. У синовіальному середовищі ліпопероксидація відіграє критичну роль у посиленні запальної відповіді та ініціації передчасного старіння

хондроцитів (Ayala A. et al., 2014; Mobasheri A. et al., 2022; Ziskoven C. et al., 2010).

В ході проведеного дослідження нами було вивчено динаміку накопичення продуктів ПОЛ на різних стадіях їх утворення. Згідно з даними літератури аналіз інтенсивності ліпопероксидації в порожнині суглоба показав, що при остеоартриті концентрація первинних (дієнових кон'югатів), проміжних (ТБК-активних сполук) та кінцевих (шиффових основ) продуктів ПОЛ у синовіальній рідині була вищою за норму у 2,3, 3,1 та 3,8 раза відповідно (Ziskoven C. et al., 2010; Lepetsos P. & Papavassiliou A. G., 2016; Mazzetti I. et al., 2001). Така динаміка свідчить про глибоку деструкцію мембран клітин синовіальної рідини.

При визначенні первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів встановлено, що у пацієнтів із ізольованим остеоартритом їх концентрація у синовіальній рідині становила $11,24 \pm 1,08$ ммоль $\times$ л⁻¹ (табл. 3.2). При дослідженні даного показника у осіб, які перенесли SARS-CoV-2, зафіксовано суттєву інтенсифікацію початкових стадій ліпопероксидації: рівень дієнових кон'югатів збільшувався в 1,7 раза відносно групи порівняння. Це свідчить про масивну атаку радикалів на ненасичені жирні кислоти фосфоліпідів мембран безпосередньо у постковідний період.

При дослідженні вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-активних сполук (в основному малонового діальдегіду), що характеризують глибину деструкції ліпідів, виявлений подібний напрямок змін у бік їх підвищення. У синовіальній рідині хворих на остеоартрит їх концентрація становила $2,71 \pm 0,25$ ммоль $\times$ л⁻¹ (табл. 3.2). У пацієнтів, які перенесли легку та середньотяжку форму COVID-19, спостерігалось зростання цього показника в 1,5 раза, що підтверджує перехід вільнорадикальних процесів у стадію глибокої деструкції біомолекул.

Наступним етапом нашої роботи став аналіз кінцевих продуктів ПОЛ – шиффових основ, які є незворотними продуктами окиснення, що накопичуються в тканинах і призводять до їх функціональної деградації. У групі пацієнтів з остеоартритом цей показник дорівнював $1,19 \pm 0,98$

ум. од. $\times$ л⁻¹. У постковідній групі концентрація шиффових основ збільшувалася в 1,3 раза порівняно з групою остеоартритом без вірусного анамнезу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Концентрація продуктів перекисного окиснення ліпідів у синовіальній рідині дослідних груп, (M $\pm$ m)

Групи людей Показник	Остеоартрит (n = 22)	Остеоартрит + COVID-19 (n = 20)
Дієнові кон'югати, ммоль $\times$ л ⁻¹	11,24 $\pm$ 1,08	18,83 $\pm$ 1,72*
ТБК-активні продукти, ммоль $\times$ л ⁻¹	2,71 $\pm$ 0,25	4,02 $\pm$ 0,36*
Шиффові основи, ум. од. $\times$ л ⁻¹	1,19 $\pm$ 0,09	1,57 $\pm$ 0,14*

* – p < 0,05 відносно групи людей з остеоартритом

Отримані нами результати свідчать про масивне накопичення продуктів ліпідної пероксидації у синовіальній рідині хворих на остеоартрит, які перенесли SARS-CoV-2. Це об'єктивно підтверджує глибоке порушення окисно-антиоксидантної рівноваги та формування стійкого оксидативного стресу безпосередньо у вогнищі патології. Патогенетичне значення виявленої ліпопероксидації є багатогранним і реалізується через кілька взаємопов'язаних механізмів (Ayala A. et al., 2014; Delgado-Roche L. & Mesta F., 2020).

По-перше, інтенсифікація ПОЛ призводить до накопичення агресивних проміжних метаболітів (альдегідів, кетонів), які виступають вторинними медіаторами пошкодження інших біомолекул. Зокрема, встановлено, що малоновий діальдегід (МДА), будучи високоеактивною сполукою, здатний взаємодіяти з ДНК, формуючи специфічні ДНК-аддукти, що ініціює

генотоксичний стрес у хондроцитах (Marnett L. J., 1999; Niedernhofer L. J. et al., 2003). Крім того, МДА активно реагує з ϵ -NH₂-групами лізину та N-кінцевими амінокислотами білків, а також із фосфоліпідами та глікозаміногліканами. Результатом такої взаємодії є формування внутрішньо- та міжмолекулярних «містків» з утворенням шиффових основ, що призводить до незворотної втрати структурно-функціональної цілісності протеїнового матриксу (Ayala A. et al., 2014; Stadtman E. R. & Levine R. L., 2003). Даний механізм узгоджується з даними літератури щодо здатності МДА окиснювати білки хрящового матриксу, радикально змінюючи біохімічні та біофізичні властивості суглобової тканини (Sell D. R. & Monnier V. M., 2012; Stadtman E. R. & Levine R. L., 2003).

По-друге, ліпідні радикали та продукти їх розпаду виступають потужними прозапальними тригерами. Вони стимулюють набряк синовіальної оболонки та активують простаноїдний шлях запалення (Ayala A. et al., 2014; Ziskoven C. et al., 2010). Встановлена нами раніше гіперекспресія гена *PTGS2* (ЦОГ-2) знаходить своє біохімічне підтвердження у наростанні оксидативного стресу: надлишок АФК стимулює синтез простагландину E₂. Останній є ключовим медіатором вазодилатації, екстравазації рідини та формування стійкого больового синдрому (Bolduc J. A. et al., 2019; Ricciotti E. & FitzGerald G. A., 2011; Syx D. et al., 2021). Більше того, простагландин E₂ виступає критичним чинником розвитку ерозій суглобового хряща та резорбції навколосуглобової кістки, що обґрунтовує використання інгібіторів ЦОГ-2 як золотого стандарту терапії (Bannuru R. R. et al., 2019; Goldring S. R., 2012; Yuan X. L. et al., 2014).

Розвиток оксидативного дисбалансу в синовіальній рідині при остеоартриті було описано низкою дослідників (Ziskoven C. et al., 2010; Lepetsos P. & Papavassiliou A. G., 2016; Mazzetti I. et al., 2001), проте в нашому дослідженні показано, що SARS-CoV-2 виступає додатковим каталізатором цих процесів. Якщо при класичному остеоартриті спостерігається помірна інтенсифікація ПОЛ на тлі пригнічення ферментативного захисту

(супероксиддисмутази, каталази), то постковідний синдром характеризується «вибуховим» зростанням рівнів радикалів (H_2O_2 , $\bullet\text{O}_2^-$). Це призводить до критичного рівня апоптозу та некрозу хондроцитів, що корелює з тяжкістю перенесеної вірусної інвазії (Delgado-Roche L. & Mesta F., 2020; Laforge M. et al., 2020; Thomas R. et al., 2021).

Отже, результати демонструють, що перенесена інфекція SARS-CoV-2 спричиняє радикальну молекулярну перебудову суглобового середовища. Послідовне зростання рівнів первинних, вторинних та кінцевих продуктів ПОЛ вказує на формування агресивного оксидативного фону, який не лише пошкоджує клітинні мембрани, а й викликає окисну модифікацію ліпідів синовіальної рідини. Це неминуче погіршує її лубрикантні (змащувальні) властивості, знижує в'язкопружність та прискорює механічне зношування хряща, трансформуючи хронічний остеоартрит у фазу швидкого прогресування.

3.2.3. Вміст продуктів окисної модифікації білків у синовіальній рідині

Наступним критичним етапом ланцюга вільнорадикального пошкодження за умов постковідного синдрому є деградація білкових макромолекул. У живих системах саме білки виступають одними з основних первинних мішеней для активних форм кисню та азоту. Радикальна атака відбувається по всій довжині поліпептидного ланцюга, що призводить до глибокої дезорганізації не лише первинної, а й вторинної та третинної структур білка. Наслідком таких змін є неконтрольована агрегація або фрагментація білкових молекул, що є характерною ознакою дегенерації хрящової тканини (Davies M. J., 2016; Ziskoven C. et al., 2010).

Інтенсивність окисної модифікації білків детермінується особливостями їхнього амінокислотного складу. Роль специфічних акцепторних груп, здатних перехоплювати електрони при взаємодії з АФК та утворювати аніон-радикали,

виконують дисульфідні, сульфгідрильні, карбонільні, карбоксильні та аміногрупи білків (Verrastro I. et al., 2015; Davies M. J., 2016). Молекулярні наслідки такої модифікації є катастрофічними для архітекtonіки суглоба:

1. *Конформаційні зміни*: підвищення гідрофільності бічних ланцюгів та розгортання білкової глобули (Stadtman E. R. & Levine R. L., 2003).
2. *Структурна деструкція*: фрагментація основного та бічного ланцюгів поліпептидів (Berlett B. S. & Stadtman E. R., 1997).
3. *Аномальна агрегація*: формування патологічних ковалентних поперечних зв'язків та посилення гідрофобних взаємодій (Sell D. R. & Monnier V. M., 2012).
4. *Функціональна неспроможність*: порушення взаємодії білків із біологічними партнерами та зміна швидкості їх метаболічного обміну (Loeser R. F., 2009).

Накопичення таких структурно змінених протеїнів безпосередньо корелює з прогресуванням остеоартриту (Stadtman & Levine, 2003; Ziskoven et al., 2010). Окиснення білків посідає центральне місце у розвитку біологічного пошкодження, оскільки білки колагенового матриксу та протеоглікани синовіальної рідини забезпечують механічну міцність і амортизаційні властивості суглоба (Loeser, 2009; Sell & Monnier, 2012).

Враховуючи виявлену нами раніше гіперекспресію гена *NOS2* та зростання концентрації гідроген пероксиду, можна стверджувати, що у пацієнтів після COVID-19 окисна модифікація білків набуває агресивного характеру. Модифіковані білки не лише втрачають свою опорну функцію, а й самі стають джерелом вторинних радикалів, підтримуючи персистувальне запалення та прискорюючи деградацію хряща. Таким чином, оцінка інтенсивності окисної модифікації білків є необхідним інструментом для визначення глибини деструктивних процесів у суглобовому середовищі на молекулярному рівні (Bolduc et al., 2019; Henrotin et al., 2003).

Для об'єктивізації ступеня деструкції протеїнового матриксу синовіальної рідини нами було проведено аналіз вмісту окиснених білкових

продуктів. В ході проведених досліджень встановлено, що у пацієнтів із постковідним остеоартритом спостерігається інтенсивне накопичення карбонільних похідних амінокислот, що свідчить про глибоку структурну дезорганізацію білкових компонентів суглобового середовища (табл. 3.3).

Нами було проаналізовано динаміку накопичення окремих фракцій окисно модифікованих білків, що різняться за своїми спектральними характеристиками та хімічною природою. Показано, що у хворих на остеоартрит колінних суглобів вміст продуктів окисної модифікації білків у синовіальній рідині характеризувався статистично значущим зростанням: рівні нейтральних фракцій збільшувалися приблизно в 2,5 раза, а основних фракцій – у 3 раза порівняно з референтними показниками здорових осіб, наведеними у літературних джерелах (Ahmed et al., 2016; Awan et al., 2025; Xie et al., 2021).

Нейтральні фракції (ранні маркери окисної модифікації білків). У пацієнтів, які перенесли SARS-CoV-2, зафіксовано суттєве зростання вмісту аліфатичних альдегідних та кетонних похідних. Зокрема, рівень нейтральних альдегідних продуктів (максимум абсорбції при 356 нм) збільшувався в 1,3 раза, а нейтральних кетонних продуктів ($E_{\text{max}} = 370$ нм) – в 1,5 раза порівняно з групою хворих на ізольований остеоартрит. Зростання цих показників свідчить про ініціацію процесів агрегації білкових молекул на ранніх етапах оксидативної атаки.

Основні фракції (пізні маркери окисної модифікації білків). Найбільш виражені зміни було виявлено при аналізі основних карбонільних похідних, які часто асоціюються з незворотною деструкцією білка. Встановлено, що у синовіальній рідині пацієнтів після легкої та середньотяжкої форми COVID-19 вміст основних альдегідних продуктів (максимум поглинання при 430 нм) збільшувався в 1,6 раза відносно групи пацієнтів з остеоартритом. Водночас вміст основних кетонних продуктів ($E_{\text{max}} = 530$ нм), що відображають глибоку фрагментацію поліпептидних ланцюгів, зростав у 1,4 раза порівняно з пацієнтами без вірусного анамнезу (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Вміст продуктів окисної модифікації білків у синовіальній рідині колінних суглобів дослідних груп, ум.од. × мг білка⁻¹ (M ± m)

Групи людей		Остеоартрит (n = 22)	Остеоартрит + COVID-19 (n = 20)
Показник			
Продукти нейтрального характеру	356 нм, альдопохідні	0,521 ± 0,049	0,672 ± 0,065*
	370 нм, кетопохідні	0,376 ± 0,037	0,556 ± 0,052*
Продукти основного характеру	430 нм, альдопохідні	0,224 ± 0,021	0,362 ± 0,033*
	530 нм, кетопохідні	0,115 ± 0,011	0,158 ± 0,014*

* – p < 0,05 відносно групи людей з остеоартритом

Виявлений дисбаланс фракцій окисної модифікації білків вказує на те, що постковідний синдром провокує не просто кількісне зростання модифікованих білків, а зміщення процесу в бік формування найбільш токсичних та структурно дефектних форм. Зростання рівнів карбонільних груп є біохімічним підтвердженням раніше встановленої нами гіперекспресії гена *NOS2*, оскільки надлишок оксиду азоту та пероксинітриту є провідним чинником нітрозативно-оксидативної модифікації протеїнів (Bolduc et al., 2019; Davies, 2016; Radi, 2018).

Такі зміни неминуче призводять до порушення функціональної взаємодії білків із біологічними партнерами та патологічного порушення балансу між синтезом і деградацією компонентів хрящового матриксу. Це формує молекулярне підґрунтя для хронічного синовіального запалення та

прогресуючої втрати амортизаційних властивостей суглоба (Bolduc et al., 2019; Davies, 2016; Mobasheri et al., 2019; Radi, 2018).

Важливим критерієм оцінки глибини білкової деструкції та виснаження адаптаційних резервів суглобового середовища є рівень окиснення сульфгідрильних (SH-) груп. Ці угруповання є критично важливими компонентами як високомолекулярних протеїнів (білок-зв'язані SH-групи), так і низькомолекулярних тіолів (небілкові SH-групи), представлених переважно відновленим глутатіоном та цистеїновими залишками (Forman et al., 2009; Stadtman, 2004; Turell et al., 2013).

Біохімічна значущість SH-груп полягає в їхній здатності виконувати роль «першої лінії оборони»: саме сульфгідрильні групи першими підлягають окисній атаці, що на початкових етапах оберігає інші функціональні групи амінокислот та нуклеїнових кислот від незворотної руйнації (Forman et al., 2009; Turell et al., 2013). Процеси їхньої модифікації можуть протікати як шляхом прямої взаємодії з АФК, так і ферментативно, зокрема у глутатіонпероксидазній реакції за участю гідропероксидів ліпідів (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013).

Згідно з даними наукової літератури, у хворих на остеоартрит колінних суглобів спостерігається суттєве пригнічення тіолової ланки антиоксидантного захисту: вміст білок-зв'язаних SH-груп та низькомолекулярних тіолів у синовіальній рідині знижувався у 1,9 та 2,2 раза відповідно порівняно з референтними показниками здорових осіб (Ertürk et al., 2020; Gul et al., 2021).

В ході нашого дослідження виявлено суттєве виснаження тіолового резерву в синовіальній рідині пацієнтів, які перенесли COVID-19. Встановлено наступні закономірності (табл. 3.4): вміст небілкових SH-груп (переважно низькомолекулярних антиоксидантів) знижувався в 1,3 раза відносно групи з ізольованим остеоартритом. Рівень білкових та загальних SH-груп продемонстрував ще більш виражене падіння – в 1,4 раза порівняно з групою осіб з остеоартритом (табл. 3.4).

Вміст сульфгідрильних (SH-) груп у синовіальній рідині колінних суглобів дослідних груп, мкмоль $\times$ мг білка⁻¹ ($M \pm m$)

Показник \ Групи людей	Остеоартрит (n = 22)	Остеоартрит + COVID-19 (n = 20)
Небілкові SH-групи	0,28 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02*
Білкові SH-групи	3,15 $\pm$ 0,29	2,19 $\pm$ 0,18*
Загальні SH-групи	3,43 $\pm$ 0,32	2,41 $\pm$ 0,21*

* – $p < 0,05$ відносно групи людей з остеоартритом

Таке статистично значуще зниження концентрації сульфгідрильних груп у постковідний період свідчить про інтенсивне накопичення патологічних ковалентних зв'язків (дисульфідних містків) за участю цистеїну та метіоніну. Це призводить до незворотної конформаційної перебудови білків синовіальної рідини та втрати ними біологічної активності (Davies, 2016; Ertürk et al., 2020).

Більше того, дефіцит вільного тіолового пулу вказує на нездатність локальної антиоксидантної системи компенсувати оксидативний «вибух», ініційований вірусною інфекцією. Це формує передумови для переходу вільнорадикального пошкодження на рівень системної дезорганізації метаболізму суглоба (Tuzcu et al., 2019).

Узагальнюючи отримані дані, можна стверджувати, що перенесена інфекція SARS-CoV-2 ініціює в синовіальному середовищі потужний оксидативний сплеск, що призводить до превалювання вільнорадикальних процесів над антиоксидантним потенціалом суглоба. Виявлене нами критичне зростання маркерів окисної модифікації білків у пацієнтів після COVID-19 є

прямим наслідком надмірної генерації активних форм кисню та азоту (Delgado-Roche & Mesta, 2020).

Цей феномен, імовірно, зумовлений «респіраторним вибухом» активованих нейтрофілів та макрофагів, які масивно мігрують у суглобову порожнину у відповідь на вірусний тригер та цитокіновий дисбаланс (Laforge et al., 2020; Liao et al., 2020). Взаємодія радикалів із поліпептидними ланцюгами формує специфічний профіль молекулярного пошкодження: у синовіальній рідині накопичуються продукти окиснення амінокислотних залишків, такі як метіонінсульфоксид, дитирозин та N-формілкінуренін (Davies, 2016; Stadtman & Levine, 2003).

Встановлена нами інтенсифікація окисної модифікації білків детермінує низку критичних патогенетичних наслідків для хворих на остеоартрит (Davies, 2016; Hawkins & Davies, 2019):

1. *Дестабілізація протеому суглоба.* Окисна модифікація призводить до глибокого порушення просторової організації білків, зміни електростатичного заряду молекул та їхньої конфігурації. Це спричиняє часткову або повну втрату функціональної активності білків – від структурних компонентів матриксу до ферментів, рецепторів та сигнальних молекул (Davies, 2016; Stadtman & Levine, 2003).

2. *Аберація протеолітичного гомеостазу.* Окиснені білки стають значно чутливішими до дії матриксних металопротеїназ. Формування пулу модифікованих протеїнів створює умови для неконтрольованого протеолізу, що лавиноподібно прискорює деструкцію хрящової тканини (Rose & Kooyman, 2016; Shringarpure et al., 2001).

3. *Прооксидантна ампліфікація.* Важливо підкреслити, що самі окиснені білки здатні виступати вторинними джерелами вільних радикалів. Це виснажує локальні запаси ключових антиоксидантів (глутатіону, аскорбінової кислоти), замикаючи «хибне коло» вільнорадикального пошкодження (Brandl et al., 2011; Simpson et al., 1992).

4. *Тканинне ремоделювання*. На молекулярному рівні ці процеси провокують деструкцію колагенового каркаса, що є фундаментом для прогресуючого синовіального запалення та патологічного ремоделювання субхондральної кістки (Li et al., 2013; Mobasheri et al., 2019).

Таким чином, постковідна інтенсифікація окисної модифікації білків виступає потужним чинником, що трансформує перебіг остеоартриту в агресивну форму з високим деструктивним потенціалом. Це обґрунтовує необхідність подальшого вивчення активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту для визначення здатності організму протидіяти виявленим порушенням.

3.2.4. Рівні експресії генів, залучених до регуляції оксидативного стресу та транспорту ліпідів у клітинах синовіальної рідини

Наступним етапом нашої роботи стало вивчення молекулярно-генетичних маркерів, що пов'язують порушення ліпідного гомеостазу з інтенсифікацією деструктивних процесів у суглобах. Зокрема, нами було визначено рівні експресії генів *LRPI* та *OLRI* у ядерних клітинах синовіальної рідини пацієнтів із ізольованим остеоартритом та хворих на остеоартрит, що розвинувся на тлі постковідного синдрому.

Ген *OLRI* (або *LOXI*) кодує рецептор окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ox-LDL), що належить до надродини лектинів С-типу. Активація цього рецептора окисненими ліпідами ініціює прозапальний каскад, стимулює синтез прозапальних цитокінів та активує ядерний фактор *NFKB1*. Дослідження експресії *OLRI* є надзвичайно важливим у постковідний період, оскільки встановлений нами раніше високий рівень оксидативного стресу сприяє утворенню лігандів (ox-LDL) для цього рецептора, що може виступати додатковим чинником хронічного запалення (Kume & Kita, 2001; Loffredo & Violi, 2020; Simopoulou et al., 2007).

Ген *LRP1* кодує багатофункціональний білок 1, подібний до рецептора ліпопротеїнів низької щільності (також відомий як рецептор $\alpha 2$ -макроглобуліну або рецептор аполіпопротеїну E). У контексті остеоартриту *LRP1* відіграє критичну роль у захисті хрящової тканини, оскільки він забезпечує ендоцитоз та подальшу деградацію матриксних металопротеїназ (ММП-13) та агреканаз. Таким чином, аналіз експресії цього гена дозволяє оцінити стан ендogenous механізмів кліренсу деструктивних ферментів (Lillis et al., 2008).

Вивчення відносних рівнів експресії генів *OLR1* та *LRP1* дозволить нам встановити ступінь порушення балансу між захисними (антикатаболічними) та руйнівними (прозапальними) механізмами на рівні системного кровотоку, що відображає особливості метаболічного профілю пацієнтів після перенесеної інфекції SARS-CoV-2.

Згідно з референтними даними літератури, при остеоартриті колінних суглобів спостерігається патологічна інверсія експресії генів-рецепторів у клітинах синовіальної рідини. Зокрема, встановлено зростання рівнів експресії гена *OLR1* у 3,4 раза на тлі пригнічення експресії гена *LRP1* у 2,3 раза відносно показників фізіологічної норми (Chou et al., 2020; Wu et al., 2025).

Враховуючи встановлену нами інтенсифікацію процесів ліпопероксидації та накопичення продуктів окисної модифікації білків, особливий інтерес становило вивчення рецепторної ланки, відповідальної за розпізнавання модифікованих ліпідів. У результаті подальших експериментів встановлено, що у пацієнтів із остеоартритом колінних суглобів, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, спостерігається статистично значуще зростання транскрипційної активності гена *OLR1* (кодує лектиноподібний рецептор окислених ліпопротеїнів низької щільності, LOX-1). Згідно з отриманими даними, рівень експресії гена *OLR1* у ядерних клітинах синовіальної рідини цієї групи пацієнтів зростав у 1,3 раза порівняно з групою хворих на ізольований остеоартрит без вірусного анамнезу (рис. 3.8).

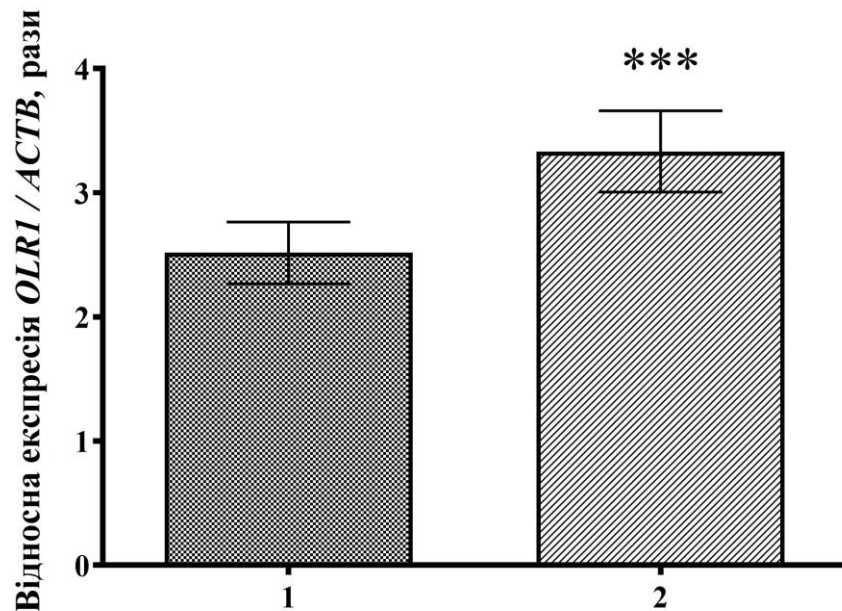


Рис. 3.8. Рівень експресії гена *OLR1* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

*** – $p < 0,001$ відносно групи людей з остеоартритом

Гіперекспресія *OLR1* у постковідний період має важливе прогностичне значення. Оскільки цей рецептор є ключовим сенсором окислених ліпопротеїнів (ox-LDL), його активація ініціює каскад внутрішньоклітинних реакцій, що призводять до додаткової стимуляції ядерного фактора NF- κ B, посилення продукції прозапальних цитокінів та хемокінів та індукції апоптозу хондроцитів і активації матриксних металопротеїназ (Libby et al., 2002).

Таким чином, зростання експресії *OLR1* свідчить про формування «порочного кола»: оксидативний стрес, спричинений COVID-19, веде до появи окислених ліпідів, які через рецептор LOX-1 підтримують хронічне запалення та деградацію хряща навіть після елімінації вірусу. Це підтверджує роль *OLR1* як важливого молекулярного тригера агресивного перебігу постковідного остеоартриту (Kirou & Goulielmos, 2024; Loffredo & Violi, 2020; Simopoulou et al., 2007).

Паралельно з аналізом прозапальної активації, принципово важливим етапом нашого дослідження стало вивчення стану ендогенних механізмів захисту хрящового матриксу. З цією метою було оцінено рівень експресії гена

LRP1 (білок 1, подібний до рецептора ліпопротеїнів низької щільності), який за фізіологічних умов забезпечує кліренс агресивних протеолітичних ферментів із синовіального середовища (Lillis et al., 2008).

У результаті проведених експериментів встановлено, що у пацієнтів із постковідним остеоартритом спостерігається суттєве пригнічення транскрипційної активності даного гена. Зокрема, рівень експресії *LRP1* у ядерних клітинах синовіальної рідини пацієнтів, які перенесли COVID-19, знижувався в 1,4 раза порівняно з групою хворих на ізолюваний остеоартрит (рис. 3.9).

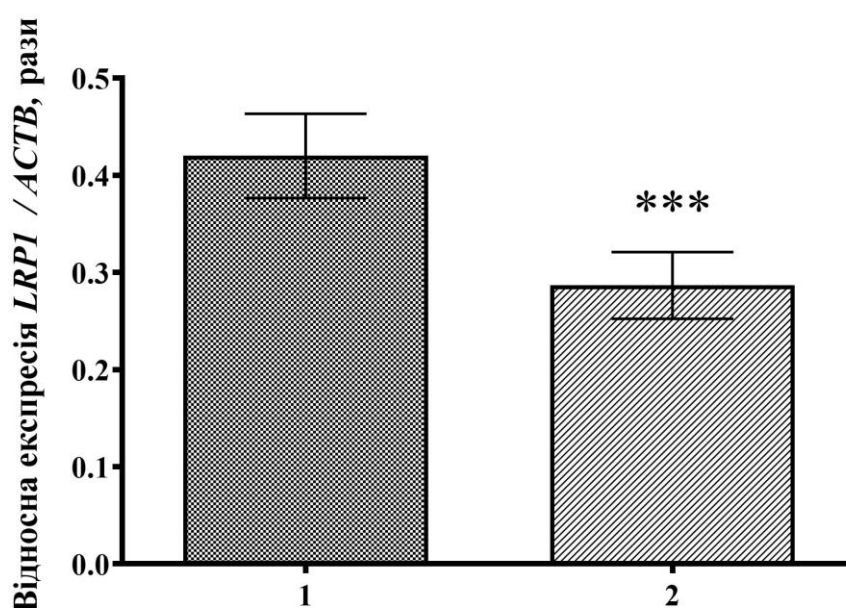


Рис. 3.9. Рівень експресії гена *LRP1* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

*** – $p < 0,001$ відносно групи людей з остеоартритом

Рецептор LRP1 є унікальним муьтилігандним акцептором, що інтегрує широкий спектр біологічних процесів: від системного метаболізму ліпідів до тонкої регуляції клітинної адгезії, міграції та апоптозу. Його функціональна активність охоплює катаболізм екзогенних та ендогенних протеаз, активацію лізосомальних ферментів, а також модуляцію судинного тонуусу та проникності

бар'єрних тканин (Boucher & Herz, 2011; Gonias & Campana, 2014; Lillis et al., 2008; Yamamoto et al., 2013).

Системна значущість LRP1 зумовлена його здатністю розпізнавати понад 100 структурно гетерогенних лігандів. До них належать транспортні білки та ліпіди (аліпопротеїни, α 2-макроглобулін), компоненти позаклітинного матриксу (фібронектин, гепарансульфат-протеоглікани, амілоїд- β), цитокіни та фактори росту (тканинний активатор плазміногену, лептин, трансформуючий фактор росту, фактор росту сполучної тканини (Campana, 2014; Emonard et al., 2005; Gonias & Lillis et al., 2008).

Окрім прямого зв'язування лігандів, LRP1 виступає потужним молекулярним скафолдом, взаємодіючи з цитоплазматичними адапторними білками та іншими трансмембранними рецепторами (інтегринами, рецепторними тирозинкіназами, рецепторами BMP та TGF- β). Така синергія дозволяє LRP1 виступати майстер-регулятором ключових внутрішньоклітинних каскадів, включаючи сигнальні шляхи PAI-1, PDGF та VEGF (Boucher & Herz, 2011; Gonias & Campana, 2014; Wu et al., 2025).

Сучасні дослідження підкреслюють критичну вазопротекторну роль LRP1, що робить його перспективною терапевтичною мішенню для купірування системного запалення та підтримки судинного гомеостазу. На сьогодні природні (α 1-антитрипсин, антитромбін III) та синтетичні (SP16) агоністи LRP1 проходять стадії клінічних випробувань для корекції кардіоваскулярних катастроф, що підтверджує стратегічну важливість підтримання функціональної активності цього рецептора (Boucher et al., 2007; Potere et al., 2019).

У контексті остеоартриту особливе значення має участь LRP1 у регуляції катаболізму агрекану. Рецептор виступає головним модулятором позаклітинної активності ADAMTS-5 (адамалізін-подібної металопротеїнази з тромбоспондиновими мотивами 5) – провідного ферменту, відповідального за деградацію агреканового каркаса хряща (Yamamoto et al., 2013). Здатність LRP1

до швидкого ендоцитозу та нейтралізації протеаз визначає антикатаболічний потенціал синовіального середовища (Yamamoto et al., 2013).

Враховуючи вищевикладене, виявлене нами зниження експресії гена *LRP1* у пацієнтів із постковідним остеоартритом свідчить про серйозну компрометацію захисних механізмів. Втрата рецепторного контролю над ADAMTS-5 та іншими металопротеїназами створює умови для неконтрольованого руйнування хрящової тканини та персистенції запального процесу, що пояснює агресивну трансформацію захворювання після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 (Thomas et al., 2021; Yamamoto et al., 2013; Yamamoto et al., 2016).

Отримані результати мають критичне патогенетичне значення. Оскільки білок LRP1 є основним рецептором, що відповідає за ендоцитоз та подальшу деградацію матриксних металопротеїназ (зокрема ММП-13) та агреканаз, його дефіцит призводить до неконтрольованого накопичення цих ферментів у порожнині суглоба (Yamamoto et al., 2016).

Узагальнюючи результати генетичних досліджень, можна стверджувати, що виявлене нами зниження транскрипційної активності гена *LRP1* на тлі раніше встановленої гіперекспресії *OLR1*, *NFKB1* та *PTGS2* свідчить про формування критичного молекулярного дисбалансу у синовіальному середовищі.

Така дисоціація експресійних профілів вказує на те, що постковідний синдром реалізує свій деструктивний потенціал через два паралельних вектори:

1. Активація ефекторів агресії: індукція прозапальних каскадів та синтез медіаторів деградації матриксу (через шлях OLR1/NF-κB/PTGS2) (Xu et al., 2013).

2. Декомпенсація систем захисту: виснаження природних антидеструктивних резервів організму, зокрема через дефіцит рецептора LRP1, що унеможливорює ефективний кліренс агресивних протеаз (Yamamoto et al., 2013).

Саме ця синергічна комбінація патологічних змін – одночасне посилення «стимулів руйнування» та ослаблення «механізмів відновлення» – пояснює агресивну трансформацію остеоартриту після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Стрімке прогресування дегенеративно-дистрофічних процесів у суглобах таких пацієнтів та їхня виражена резистентність до стандартних схем протизапальної та хондропротекторної терапії зумовлені формуванням стійкого патогенетичного фону, який потребує нових підходів до корекції.

3.2.5. Стан системи антиоксидантного захисту у синовіальній рідині

Важливу роль у детоксикації вільних радикалів та підтримці редокс-гомеостазу суглобового середовища відіграють специфічні антиоксидантні ферменти. Першу лінію активного біохімічного захисту організму формує спряжена система супероксиддисмутази та каталази, злагоджена робота яких запобігає неконтрольованому накопиченню агресивних інтермедіатів кисню (Ighodaro & Akinloye, 2018).

Біологічна роль супероксиддисмутази полягає у каталітичній дисмутації супероксид-аніон радикалів ($\bullet\text{O}_2^-$), що дозволяє підтримувати їхню концентрацію на фізіологічно низькому рівні та запобігати утворенню ще більш токсичного гідроксильного радикала. Проте продуктом реакції супероксиддисмутази є гідроген пероксид (H_2O_2), нейтралізацію якого забезпечує каталаза, розщеплюючи його до молекулярного кисню та води. Спільне функціонування цих ензимів є ключовим параметром, що визначає здатність синовіальної рідини протидіяти оксидативній деструкції хряща (Demirci-Çekiç et al., 2022).

Згідно з даними наукової літератури, у хворих на остеоартрит колінних суглобів спостерігається пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту: супероксиддисмутазна та каталазна активності у синовіальній рідині знижувалися у 2,5 та 1,9 раза відповідно порівняно з референтними

показниками здорових осіб (Cai et al., 2006; Koike et al., 2015, 2024; Surapaneni & Venkataramana, 2007; Zhuang et al., 2020).

Аналіз ключових ланок антиоксидантного захисту у синовіальному середовищі дозволив виявити суттєве пригнічення ензиматичного потенціалу у пацієнтів із постковідним остеоартритом (табл. 3.5). Особливу увагу привертає стан супероксиддисмутази – ферменту, що становить першу лінію оборони проти АФК. В ході дослідження встановлено, що супероксиддисмутазна активність у синовіальній рідині пацієнтів, які перенесли COVID-19, знижувалася у 1,4 раза порівняно з групою ізольованого остеоартриту, де цей показник становив $1,99 \pm 0,17$ ум. од. $\times$ хв⁻¹ $\times$ мг білка⁻¹ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Активність антиоксидантних ферментів у синовіальній рідині колінних суглобів дослідних груп, (M $\pm$ m)

Групи людей Показник	Остеоартрит (n = 22)	Остеоартрит + COVID-19 (n = 20)
Супероксиддисмутаза, ум. од. $\times$ хв ⁻¹ $\times$ мг білка ⁻¹	$1,99 \pm 0,17$	$1,38 \pm 0,12^*$
Каталаза, мкмоль $\times$ хв ⁻¹ $\times$ мг білка ⁻¹	$5,38 \pm 0,51$	$3,34 \pm 0,32^*$

* – $p < 0,05$ відносно групи людей з остеоартритом

Порівняльний аналіз отриманих результатів із даними наукової літератури свідчить про глибокий ступінь декомпенсації антиоксидантної системи у постковідний період. Згідно з дослідженнями (Cai et al., 2006), референтні значення активності СОД у синовіальній рідині умовно здорових осіб зазвичай коливаються в межах 4-6 ум. од. $\times$ хв⁻¹ $\times$ мг білка⁻¹. Таким чином, виявлений нами рівень активності ферменту у хворих на остеоартрит після

SARS-CoV-2 є значно нижчим не лише за показники контрольної групи, а й за загальноприйняті фізіологічні норми.

Таке різке падіння супероксиддисмутази вказує на виснаження адаптаційних ресурсів суглоба. У літературі описано, що подібний дефіцит супероксиддисмутази є характерним для термінальних стадій дегенерації хряща (Koike et al., 2024), проте у нашому випадку він спостерігається на тлі перенесеної вірусної інфекції, що може бути чинником прискореної «хронологічної деградації» суглоба. Нездатність системи антиоксидантного захисту ефективно дисмутувати супероксидний аніон-радикал створює передумови для подальшої активації прозапальних сигнальних шляхів та незворотної окисної модифікації білків матриксу (Henrotin et al., 2003).

Ще більш виражена негативна динаміка при оцінці антиоксидантного статусу спостерігалася під час аналізу швидкості розкладання гідроген пероксиду каталазою. Якщо у хворих на остеоартрит без вірусного анамнезу (група порівняння) активність каталази становила $5,38 \pm 0,51 \text{ мкмоль} \times \text{хв}^{-1} \times \text{мг білка}^{-1}$, то у пацієнтів, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, цей показник статистично значуще зменшувався в 1,6 раза (табл. 3.5).

Для об'єктивізації глибини виявлених порушень нами було проведено зіставлення отриманих результатів із даними наукової літератури. Згідно з дослідженнями (Koike et al., 2015; Zhuang et al., 2020), референтні значення активності каталази у синовіальній рідині здорових осіб (умовно здоровий контроль) знаходяться в межах $8,5 - 10,2 \text{ мкмоль} \times \text{хв}^{-1} \times \text{мг білка}^{-1}$. Таким чином, навіть при класичному перебігу остеоартриту спостерігається майже дворазове зниження активності ферменту, що відображає хронічне виснаження антиоксидантних ресурсів при дегенерації хряща.

Проте встановлений нами рівень каталазної активності у постковідний період (який, за нашими розрахунками, становить $3,34 \text{ мкмоль} \times \text{хв}^{-1} \times \text{мг білка}^{-1}$) свідчить про стан критичної декомпенсації. Падіння активності в

1,6 рази відносно групи остеоартриту вказує на фактичну неспроможність ензиматичної ланки нейтралізувати гідроген пероксид (H_2O_2).

Такий дефіцит каталази має низку небезпечних наслідків:

1. *Ініціація реакції Фентона*: надлишок H_2O_2 у присутності іонів перехідних металів (заліза) призводить до утворення ультраагресивного гідроксильного радикала ($\cdot\text{OH}$), який спричиняє незворотну деструкцію колагенового матриксу (Henrotin et al., 2003; Shahab et al., 2012).

2. *Посилення апоптозу*: високі концентрації гідроген пероксиду є прямим тригером апоптозу хондроцитів, що прискорює втрату клітинності хряща (Lo & Kim, 2004).

3. *Синергія з дефіцитом супероксиддисмутази*: оскільки раніше нами було встановлено зниження активності супероксиддисмутази, накопичення супероксидних радикалів разом із неможливістю утилізації H_2O_2 створює умови для тотального оксидативного ураження синовіальної оболонки (Scott et al., 2010).

Виявлене нами синхронне зниження активності обох ключових ферментів свідчить про виснаження антиоксидантних ресурсів безпосередньо у вогнищі патології. Брак супероксиддисмутази на тлі раніше встановленого нами «респіраторного вибуху» фагоцитів призводить до надмірного накопичення супероксидних радикалів. Водночас ще більш суттєве падіння активності каталази створює умови для персистенції високих концентрацій H_2O_2 , що виступає тригером каскадних вільнорадикальних перетворень, які не лише посилюють окисну модифікацію білків матриксу, а й інтенсифікують процеси пероксидації ліпідів клітинних мембран (Husum et al., 2022; Liu et al., 2022; Wu et al., 2016).

Узагальнюючи отримані дані, можна стверджувати, що перенесена інфекція SARS-CoV-2 виступає потужним дестабілізуючим чинником, який трансформує помірний оксидативний стрес, характерний для класичного перебігу остеоартриту, у фазу неконтрольованої вільнорадикальної агресії. Цей процес зумовлений не лише інтенсифікацією генерації АФК, а й вираженою

неспроможністю ферментативної ланки антиоксидантного захисту протидіяти окисній деструкції. Виявлений глибокий дисбаланс між прооксидантними стимулами та виснаженим ензиматичним резервом стає критичним патогенетичним фактором, що зумовлює хронізацію запального процесу та стрімку, агресивну деградацію хрящової тканини у постковідний період (Delgado-Roche & Mesta, 2020; Henrotin et al., 2003; Liu et al., 2022).

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити, що перенесена інфекція SARS-CoV-2 виступає потужним тригером метаболічної дезорганізації синовіального середовища у хворих на остеоартрит. Встановлено, що ключовим механізмом агресивного перебігу захворювання є розбалансування системи «окислативна агресія – антиоксидантний захист».

На первинному етапі патогенезу спостерігається надмірна генерація супероксидного радикала та гідроген пероксиду, що є наслідком «респіраторного вибуху» активованих фагоцитів. Це ініціює ланцюгові реакції перекисного окиснення ліпідів, що підтверджується послідовним накопиченням дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та кінцевих метаболітів – шиффових основ. Паралельно із ліпідною деструкцією відбувається окисна модифікація білків матриксу, про що свідчить зростання вмісту нейтральних та основних альдо- та кетопохідних.

Окисна атака призводить до виснаження тіолового пулу синовіальної рідини: рівень білкових та небілкових SH-груп знижується, що позбавляє суглоб «першої лінії» хімічного захисту. Ці біохімічні зсуви відбуваються на тлі глибокої генетичної перебудови рецепторного апарату клітин. Зокрема, встановлена гіперекспресія гена *OLR1* свідчить про активне розпізнавання окиснених ліпідів та запуск хронічного запального каскаду через NF-κB. Водночас спостерігається пригнічення експресії гена *LRP1*, що вказує на ослаблення механізмів антикатаболічного захисту та втрату контролю над протеолітичними ферментами (ММП-13, ADAMTS-5).

Таким чином, синергічне поєднання вільнорадикальної агресії, накопичення продуктів протеотоксичності та молекулярно-генетичного

дисбалансу формує умови для прискореної деградації хряща (Henrotin et al., 2003; Riegger et al., 2023). Виявлені порушення пояснюють високу резистентність постковідного остеоартриту до стандартної терапії та обґрунтовують необхідність включення антиоксидантних та мембраностабілізуючих засобів у протоколи лікування таких пацієнтів.

3.3. Молекулярно-генетичні маркери метаболізму хрящової тканини у клітинах синовіальної рідини

3.3.1. Стан анаболічних та регуляторних процесів у синовіальному середовищі за рівнем експресії генів *TGFβ1* та *FOXO1*

Розвиток і прогресування остеоартриту в постковідний період визначається не лише інтенсивністю запальної агресії, а й спроможністю суглобових тканин до регенерації та підтримання метаболічного гомеостазу. Важливою складовою патогенезу дегенеративно-дистрофічних змін у пацієнтів, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, є порушення балансу між процесами катаболізму та анаболізму у хрящовій тканині (Goldring & Berenbaum, 2004; Patel et al., 2025).

Ключову роль у регуляції відновлення міжклітинного матриксу відіграє трансформуючий фактор росту β (TGF- β), який виконує роль центрального координатора анаболічних процесів у суглобових тканинах. Він не лише стимулює синтез колагену II типу та агрекану хондроцитами, а й активно пригнічує активність протеолітичних ферментів, забезпечуючи структурну цілісність хряща (Van der Kraan et al., 2009; Wu et al., 2024). Ефективність реалізації захисних ефектів факторів росту та виживання клітин в умовах вираженого оксидативного стресу безпосередньо залежить від функціонування внутрішньоклітинних регуляторних механізмів, зокрема транскрипційного фактора FOXO1. Цей білок сімейства Forkhead box інтегрує метаболічні

сигнали та виступає критичною ланкою, що забезпечує стійкість хондроцитів до апоптозу та підтримує їхній автофагічний потенціал (Ding et al., 2021; Liu et al., 2024).

Зниження транскрипційної активності генів *TGFBI* та *FOXO1* може свідчити про глибоке виснаження регенераторних резервів суглоба та перехід патологічного процесу у фазу незворотної деструкції (Du et al., 2023; Yue et al., 2022). Враховуючи виявлену нами раніше активацію прозапальних генів та інтенсифікацію вільнорадикальних процесів, аналіз рівнів експресії цих регуляторних маркерів є необхідним для розуміння причин стрімкого прогресування постковідної артропатії. Оцінка стану анаболічної ланки дозволяє встановити ступінь декомпенсації захисних систем організму.

Аналіз регенераторного потенціалу суглобових тканин дозволив виявити суттєве пригнічення анаболічної ланки у пацієнтів із постковідним остеоартритом. Згідно з результатами проведених досліджень, рівень експресії гена *TGFBI* у клітинах синовіальної рідини пацієнтів, які перенесли COVID-19, знижувався в 1,5 раза відносно показників групи порівняння з ізольованим остеоартритом (рис. 3.10).

Для об'єктивізації ступеня декомпенсації анаболічних процесів ми провели порівняльний аналіз отриманих даних із показниками контрольної групи здорових осіб, наведеними у сучасній літературі (Zahan et al., 2020; Zhuang et al., 2020). Встановлено, що при класичному перебігу остеоартриту експресія *TGFBI* вже є зниженою приблизно у 1,8–2,2 раза порівняно з фізіологічною нормою здорових людей. Проте виявлене нами додаткове падіння цього показника у постковідний період свідчить про критичний дефіцит трансформаційного фактора росту, що сумарно становить майже трикратне зниження відносно значень здорового контролю.

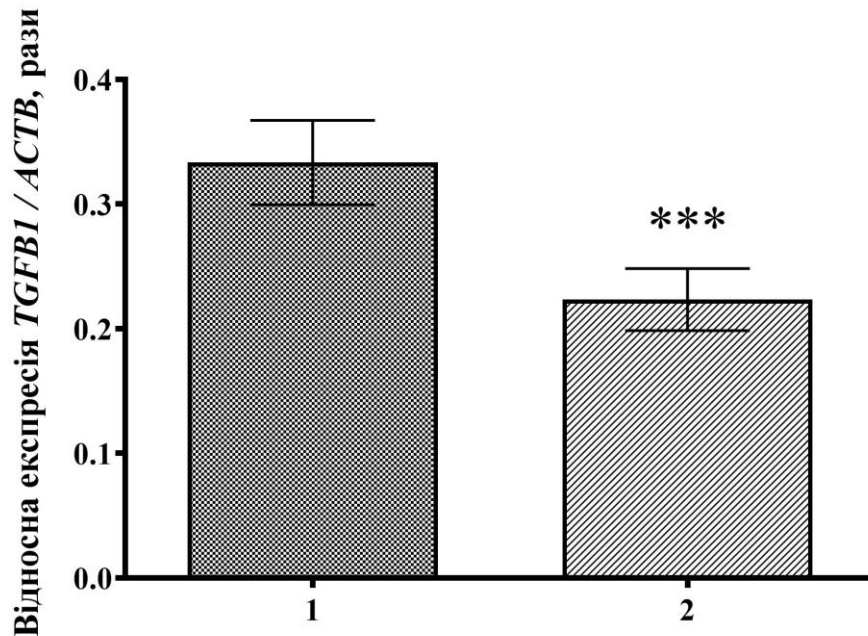


Рис. 3.10. Рівень експресії гена *TGFBI* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

*** – $p < 0,001$ відносно групи людей з остеоартритом

Можливими наслідками пригнічення анаболічного потенціалу за рівнем експресії *TGFBI* у синовіальній рідині може бути:

1. *Втрата хондропротекторного сигналу.* Ген *TGFBI* кодує головний анаболічний цитокін, який стимулює синтез колагену II типу та агрекану. Його дефіцит унеможлиблює адекватну репарацію мікропошкоджень матриксу, спричинених запаленням (Van der Kraan et al., 2009).

2. *Розблокування катаболізму.* В нормі TGF- β виступає природним антагоністом матриксних металопротеїназ. Зниження його експресії «знімає блок» із руйнівних ферментів, що пояснює агресивну деградацію хряща у досліджуваної групи хворих (Du et al., 2023; Goldring & Berenbaum, 2004).

3. *Вплив SARS-CoV-2.* Така виражена супресія гена може бути наслідком системної імунної дисрегуляції після коронавірусної інфекції, коли ресурси організму виснажуються внаслідок цитокінового дисбалансу, залишаючи суглобові тканини без необхідної трофічної підтримки (Lauwers et al., 2022; Thomas et al., 2021).

Таким чином, виявлене пригнічення транскрипційної активності *TGFBI* є маркером неспроможності регенераторних механізмів, що зумовлює стрімке прогресування артропатії та резистентність до традиційних методів терапії.

На наступному етапі нашої роботи було проаналізовано експресію гена *FOXO1*, який є критичним регулятором виживання хондроцитів та підтримання клітинного гомеостазу (Qin et al., 2025). В ході експериментальних досліджень встановлено, що у клітинах синовіальної рідини пацієнтів з остеоартритом, які перенесли COVID-19, рівень транскрипційної активності *FOXO1* знижувався в 1,4 раза відносно групи хворих на ізольований остеоартрит (рис. 3.11).

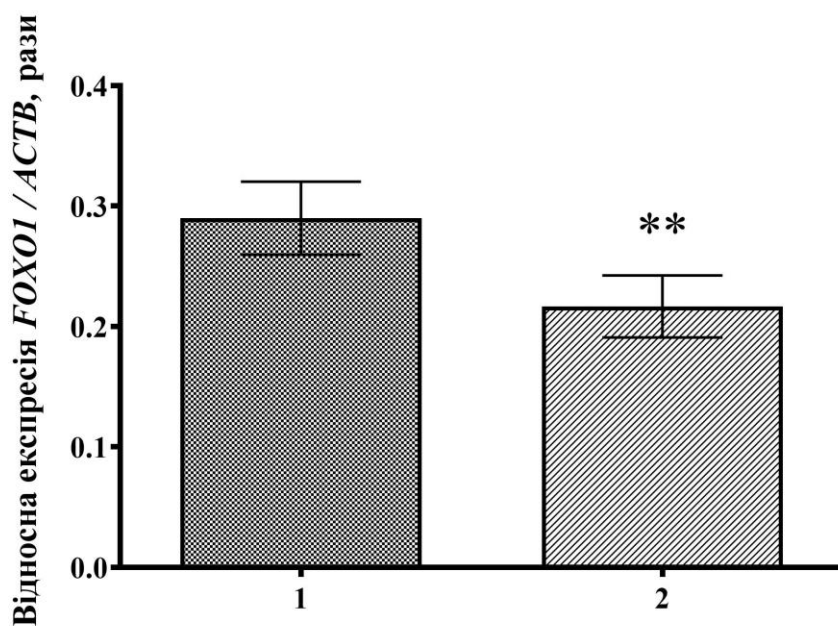


Рис. 3.11. Рівень експресії гена *FOXO1* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

** – $p < 0,01$ відносно групи людей з остеоартритом

Для глибшого розуміння ступеня виявлених порушень ми зіставили отримані результати з даними наукової літератури щодо контрольних показників здорових осіб (Akasaki et al., 2014; Luo et al., 2024). Відомо, що при класичному остеоартриті експресія *FOXO1* уже зазнає суттєвого пригнічення (приблизно у 1,5–2,0 рази) порівняно з фізіологічною нормою, що корелює із віковими змінами та дегенерацією матриксу. Проте встановлене нами

додаткове зниження цього показника у постковідний період свідчить про критичну декомпенсацію механізмів клітинного захисту, що фактично позбавляє хондроцити здатності протидіяти системному запаленню та оксидативному стресу.

Дефіцит експресії гена *FOXO1* у синовіальній рідині може виступати предиктором таких патологічних змін:

1. *Компрометація автофагії.* Ген *FOXO1* є ключовим активатором автофагії – процесу «самоочищення» клітин від пошкоджених органел та окислених білків. Зниження його експресії призводить до накопичення внутрішньоклітинного «сміття», що прискорює старіння та загибель хондроцитів (Akasaki et al., 2014; Lotz & Caramés, 2011).

2. *Зниження резистентності до стресу.* *FOXO1* регулює експресію антиоксидантних ферментів (зокрема супероксиддисмутази та каталази). Таким чином, виявлена нами раніше неспроможність ферментативної ланки захисту безпосередньо корелює із пригніченням транскрипційної активності цього гена (Akasaki et al., 2014; Kim et al., 2026; Qin et al., 2025).

3. *Активация апоптозу.* Недостатність сигналу *FOXO1* «розблоковує» каскади програмованої клітинної загибелі, що веде до прогресуючого зменшення кількості життєздатних клітин у хрящовій тканині та втрати її регенераторного потенціалу (Li et al., 2024; Thomas et al., 2021).

Отже, встановлена супресія гена *FOXO1* у пацієнтів після COVID-19 є маркером молекулярної нестабільності, що зумовлює прискорену деградацію суглоба через втрату клітинної стійкості хондроцитів до агресивних факторів постковідного періоду.

Встановлене нами поєднане пригнічення експресії генів *TGFBI* та *FOXO1* свідчить про декомпенсацію анаболічного та регуляторного потенціалу синовіального середовища у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Супресія цих ключових маркерів у постковідний період призводить до втрати контролю над синтезом компонентів матриксу та механізмами клітинного виживання, що на

тлі виснаження антиоксидантного захисту формує молекулярне підґрунтя для незворотної та прискореної деградації суглобового хряща.

3.3.2. Характеристика експресії генів основних структурних компонентів матриксу (*ACAN*, *COL2A1*) та неколагенових білків (*COMP*)

Фундаментальною основою функціонування суглобового хряща є унікальна архітектоніка його екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), яка забезпечує стійкість до механічних навантажень та еластичність суглобових поверхонь. Провідну роль у підтримці цієї структури відіграють колаген II типу та агрекан, що синтезуються хондроцитами і формують міцну молекулярну сітку. Стан метаболічного гомеостазу хряща безпосередньо залежить від балансу між постійним оновленням цих компонентів та їхньою деградацією під впливом протеолітичних ферментів. У патогенезі остеоартриту ключовим моментом є порушення транскрипційної активності генів, що відповідають за біосинтез структурних протеїнів (Batushansky et al., 2022; Fujii et al., 2022).

Ген *COL2A1* кодує основний фібрилярний білок хряща – колаген II типу, який формує каркас тканини та забезпечує її резистентність до розтягнення (Wu et al., 2021). Водночас ген *ACAN* відповідає за синтез агрекану – найбільшого протеоглікана, здатного утримувати молекули води, створюючи осмотичний тиск для протидії компресійним навантаженням (Roughley & Mort, 2014; Uchimura et al., 2019). Важливим регулятором організації матриксу є також матриксний олігомерний білок хряща (*COMP*), що належить до родини тромбоспондинів і кодується однойменним геном *COMP*. *COMP* відіграє критичну роль у стабілізації колагенової мережі та взаємодії між різними компонентами ЕЦМ, виступаючи чутливим маркером інтенсивності деструктивних процесів (Cui & Zhang, 2022).

Перенесена інфекція SARS-CoV-2, як системний прозапальний стимул, може суттєво модифікувати біосинтетичну активність хондроцитів,

пригнічуючи їхній регенераторний потенціал. Встановлене нами раніше виснаження антиоксидантного захисту та гіперекспресія прозапальних цитокінів створюють передумови для транскрипційної супресії генів анаболічного ряду. Так, зниження рівнів мРНК *ACAN* та *COL2A1* у синовіальному середовищі може свідчити про глибоку компрометацію структурної цілісності хряща на молекулярному рівні. Крім того, зміна експресії неколагенового білка *COMP* може відображати стадію дезорганізації матриксу та швидкість його розпаду під дією оксидативного стресу (Lambova et al., 2024; Rapp & Zauske, 2023; Xu et al., 2023).

Вивчення рівнів експресії цих генів дозволить об'єктивізувати глибину метаболічних порушень у пацієнтів у постковідний період та встановити молекулярні причини швидкої втрати хрящової маси. Аналіз взаємозв'язків між зниженням синтезу структурних білків та активацією генів деструкції дає можливість сформулювати цілісну модель постковідної дегенерації суглобів. Таким чином, характеристика транскрипційного профілю генів *ACAN*, *COL2A1* та *COMP* є необхідною ланкою для патогенетичного обґрунтування стратегій хондропротекторної корекції у даній категорії хворих.

Оцінка стану структурного каркаса хрящової тканини у пацієнтів базувалася на дослідженні експресії гена *COL2A1*, що кодує основний фібрилярний білок матриксу. У результаті проведених нами досліджень встановлено, що рівень транскрипційної активності *COL2A1* у клітинах синовіальної рідини осіб, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, знижувався в 1,3 раза порівняно з групою пацієнтів з ізольованим остеоартритом (рис. 3.12).

Для об'єктивізації глибини виявленого дефіциту ми зіставили отримані результати з референтними значеннями здорових осіб, наведеними у сучасній літературі (Muncie & Weaver, 2018; Wu et al., 2021). Згідно з даними дослідників, при маніфестації остеоартриту експресія *COL2A1* вже є зниженою у 1,6–2,1 раза відносно фізіологічної норми здорового контролю. Проте встановлене нами додаткове пригнічення цього показника у постковідний період свідчить про критичну супресію колагеносинтезуючої функції, що

сумарно призводить до майже триразового дефіциту мРНК колагену II типу порівняно з даним показником у здорових суглобах.

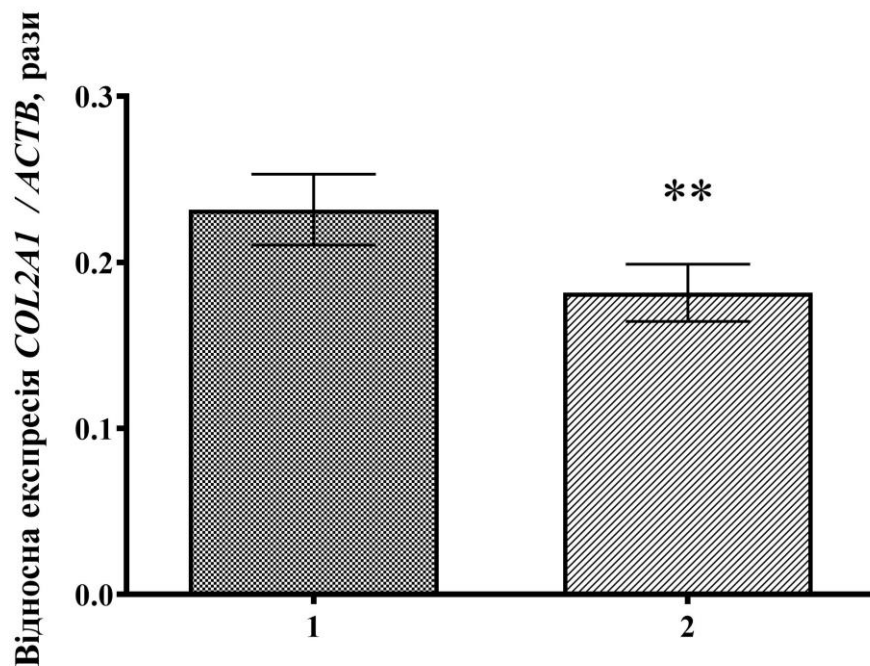


Рис. 3.12. Рівень експресії гена *COL2A1* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

** – $p < 0,01$ відносно групи людей з остеоартритом

Зниження експресії *COL2A1* може призводити до формування таких патологічних порушень:

1. *Дестабілізація каркаса матриксу.* Колаген II типу забезпечує механічну міцність та опір хряща розтягненню. Виражене зниження експресії *COL2A1* унеможливорює адекватну репарацію колагенової сітки, що призводить до незворотної втрати пружних властивостей суглобової поверхні (Gupta & Maffulli, 2025).

2. *Вплив постковідного запалення.* Така транскрипційна недостатність може бути зумовлена тривалим впливом прозапальних цитокінів (зокрема ІЛ-1 β та ФНП- α), рівень яких залишається підвищеним після перенесеної інфекції. Ці цитокіни є прямими інгібіторами експресії *COL2A1*,

перемикаючи метаболізм хондроцитів на шлях катаболізму (Thomas et al., 2021).

3. *Фенотип "стресового старіння"*. Поєднання оксидативного стресу та вірусної агресії індукує перехід клітин до дегенеративного фенотипу, при якому синтез основних структурних білків блокується на генетичному рівні (Liu et al., 2022; Xie et al., 2021).

Таким чином, виявлене нами пригнічення гена *COL2A1* є фундаментальним патогенетичним чинником, що пояснює швидку "втрату хряща" та низьку ефективність стандартних схем лікування у пацієнтів після COVID-19.

Наступним етапом нашої роботи стало вивчення експресії гена *ACAN*, який кодує коровий білок основного протеоглікана хрящового матриксу – агрекана, відповідального за гідратацію та амортизаційні властивості тканини (Krawetz et al., 2022). У результаті проведених досліджень встановлено, що у клітинах синовіального середовища пацієнтів з остеоартритом, які перенесли COVID-19, рівень експресії *ACAN* знижувався в 1,3 раза порівняно з групою хворих на ізольований остеоартрит (рис. 3.13).

Для об'єктивізації ступеня виявлених порушень ми зіставили отримані дані з показниками здорових осіб, наведеними у фахових джерелах (Dudek et al., 2016; Roughley & Mort, 2014). Згідно з літературними даними, при типовому перебігу остеоартриту транскрипційна активність *ACAN* уже зазнає суттєвого пригнічення (у 1,5–1,8 раза) порівняно з фізіологічною нормою. Таким чином, виявлене нами додаткове падіння експресії у постковідній групі свідчить про глибоке виснаження біосинтетичного резерву хондроцитів, що сумарно призводить до критичного дефіциту агрекану в матриксі.

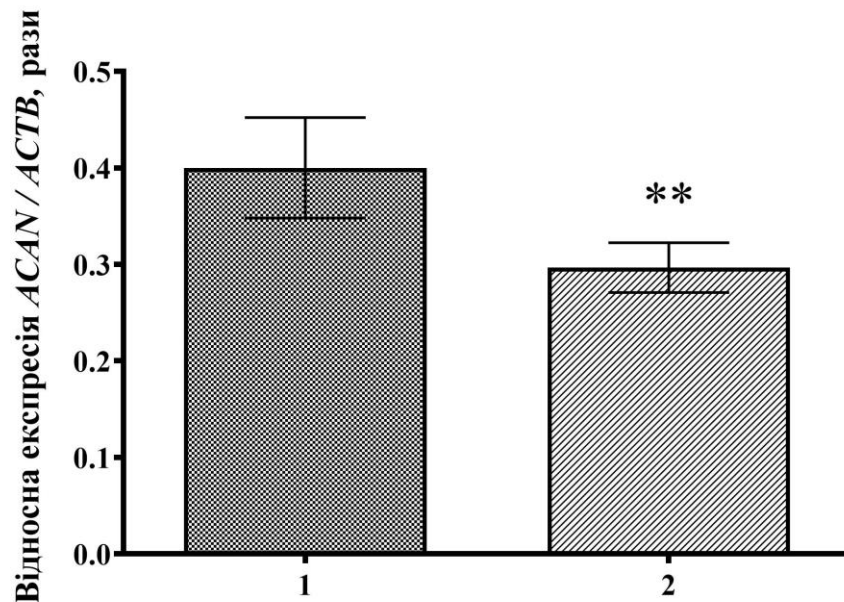


Рис. 3.13. Рівень експресії гена *ACAN* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

** – $p < 0,01$ відносно групи людей з остеоартритом

Супресія транскрипційної активності гена *ACAN* виступає предиктором таких структурно-функціональних відхилень:

1. *Втрата гідродинамічної резистентності.* Агрекан забезпечує здатність хряща чинити опір компресійним навантаженням за рахунок утримання молекул води. Зниження його синтезу призводить до «дегідратації» матриксу, роблячи хрящ крихким та вразливим навіть до звичайних механічних впливів (Krawetz et al., 2022).

2. *Дезорганізація молекулярної сітки.* Оскільки агрекан взаємодіє з гіалуриновою кислотою та колагеном II типу, його дефіцит порушує цілісність усієї архітекτονіки хряща, що ми спостерігали паралельно із пригніченням гена *COL2A1* (Bay-Jensen et al., 2022).

3. *Вплив «цитокінового сліду».* Супресія експресії *ACAN* є прямим наслідком тривалої персистенції прозапальних медіаторів після COVID-19. Високі рівні ІЛ-1 β та ІЛ-6 не лише активують агреканазу (ADAMTS), що руйнують уже наявний білок, а й блокують зчитування гена *ACAN* на транскрипційному рівні (Roughley & Mort, 2014).

Таким чином, встановлене пригнічення анаболічної активності за маркером *ACAN* є ключовою ланкою декомпенсації регенераторних процесів, що зумовлює швидку втрату висоти суглобового хряща та прогресування больового синдрому у постковідних пацієнтів (Hodax et al., 2019; Thomas et al., 2021).

Завершальним етапом аналізу структурно-функціонального стану матриксу стало визначення експресії гена *COMP*, який кодує ключовий неколагеновий білок, відповідальний за архітекtonіку та стабілізацію колагенової мережі (Cui & Zhang, 2022; Smith & Melrose, 2025). У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що у клітинах синовіальної рідини пацієнтів з остеоартритом, які перенесли COVID-19, рівень експресії гена *COMP* знижувався в 1,4 раза порівняно з групою хворих на ізольований остеоартрит (рис. 3.14).

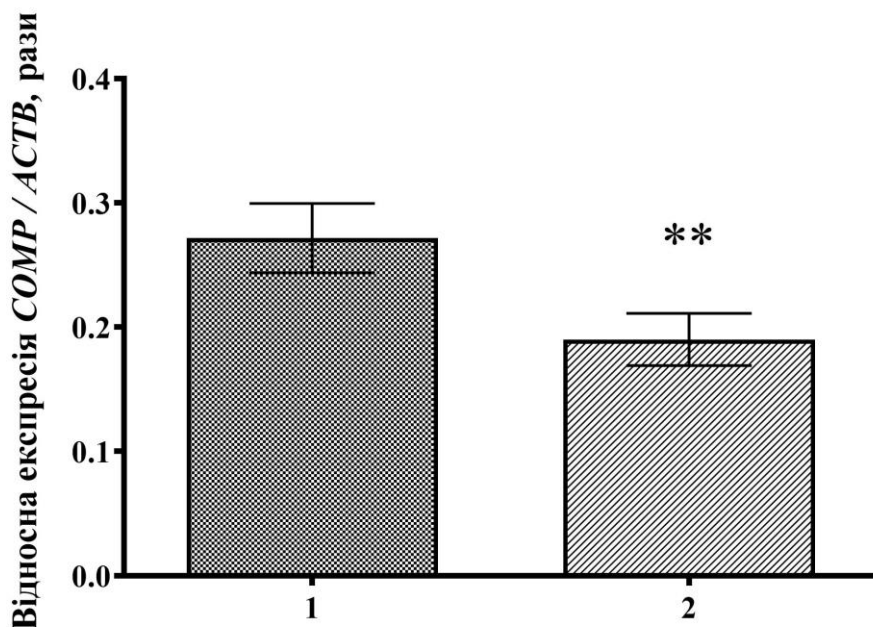


Рис. 3.14. Рівень експресії гена *COMP* у клітинах синовіальної рідини хворих на остеоартрит: 1 – остеоартрит; 2 – остеоартрит + COVID-19;

** – $p < 0,01$ відносно групи людей з остеоартритом

Для об'єктивізації виявлених порушень ми зіставили отримані результати з контрольними показниками здорових осіб, описаними у фаховій літературі (Gawron, 2016; Wang et al., 2025). Відомо, що при класичному остеоартриті експресія *COMP* може мати двофазний характер: на ранніх етапах вона компенсаторно зростає, а при прогресуванні дегенерації – знижується у 1,4–1,7 раза відносно норми. Однак встановлене нами додаткове падіння цього показника у постковідній групі свідчить про глибоку дезорганізацію молекулярної збірки матриксу та виснаження адаптаційних механізмів хондроцитів під впливом системного запалення.

Дефіцит експресії гена *COMP* у синовіальному середовищі виступає тригером молекулярної дестабілізації хряща. Цей патогенетичний механізм охоплює такі ключові аспекти:

1. *Порушення цілісності колагенового каркаса.* Білок *COMP* виступає «молекулярним містком», що зв'язує фібрили колагену II типу та протеоглікани. Зниження його експресії призводить до розпушення колагенової сітки, роблячи її вразливою до протеолітичного розщеплення, навіть за умови збереження відносної кількості самого колагену (Cui & Zhang, 2022).

2. *Маркер метаболічного виснаження.* Оскільки *COMP* бере участь у регуляції проліферації та диференціювання хондроцитів, пригнічення його гена вказує на перехід клітин у стан старіння, де регенерація матриксу стає практично неможливою (Cui & Zhang, 2022; Kirnes et al., 2020).

3. *Роль постковідного стресу.* Виявлена супресія може бути наслідком негативного впливу вірусних протеїнів або цитокінового дисбалансу на сигнальні шляхи, що контролюють збірку позаклітинного матриксу, що суттєво прискорює деградацію хряща порівняно з віковим остеоартритом (De Groot et al., 2025; Smith & Melrose, 2025).

Таким чином, встановлене пригнічення транскрипційної активності гена *COMP* є критичним фактором дестабілізації хрящової тканини, що пояснює агресивний перебіг постковідної артропатії та швидку деструкцію суглобових поверхонь.

Узагальнюючи результати дослідження транскрипційної активності ключових генів матриксу (*COL2A1*, *ACAN*, *COMP*), можна констатувати депресію біосинтетичного потенціалу хрящової тканини у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Виявлене нами статистично значуще зниження експресії цих генів відносно групи з ізольованим остеоартритом свідчить про те, що перенесена коронавірусна інфекція виступає потужним тригером молекулярної дезорганізації суглобового середовища.

Молекулярними механізмами реалізації встановлених порушень може стати:

Вірус-індукована супресія. Виявлене в попередніх розділах системне запалення («цитокіновий слід» SARS-CoV-2) призводить до стійкої гіперактивації прозапальних шляхів (зокрема NF-κB), які є прямими інгібіторами транскрипції генів *COL2A1* та *ACAN*. Це блокує можливість адекватної репарації колагенового каркаса та протеогліканового наповнення матриксу.

Оксидативний стрес як інгібітор. Високий рівень вільнорадикального окиснення, встановлений нами раніше, не лише руйнує готові білкові структури, а й пошкоджує регуляторні ділянки генів, що додатково пригнічує експресію *COMP*. Втрата цього неколагенового білка критично порушує «збірку» матриксу, роблячи його беззахисним перед агресивними ферментами.

Незворотність деградації. Поєднання низького анаболічного фону з виснаженням антиоксидантного захисту формує порочне коло: клітини хряща переходять у стан незворотної метаболічної дисфункції за типом клітинного старіння, за якого синтез нових структурних компонентів практично припиняється на фоні їх прискореного розпаду.

Таким чином, у постковідний період остеоартрит набуває ознак агресивної дегенеративної патології, де головним чинником прогресування є генетично детермінована неспроможність матриксу до самовідновлення, зумовлена наслідками вірус-індукованого запалення.

РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кінець 2019 року ознаменувався глобальним викликом для системи охорони здоров'я – спалахом пандемії, спричиненої новим коронавірусом SARS-CoV-2, що призвів до масового поширення коронавірусної хвороби. Завдяки високому рівню контагіозності та поліорганному тропізму вірусу, захворювання швидко набуло масштабів світової епідемії, супроводжуючись у значної частини популяції розвитком критичних ускладнень: від гострого респіраторного дистрес-синдрому до стійких системних імунопатологічних розладів (Alizon & Sofonea, 2025; Uraki et al., 2026; World Health Organization, 2023).

Україна стала однією з країн, що зазнала суттєвого дестабілізуючого впливу пандемії на демографічні та медико-соціальні показники. Офіційний відлік поширення інфекції в нашій державі розпочався у березні 2020 року, коли в місті Чернівці було верифіковано першого («нульового») пацієнта. Стрімкий розвиток епідемічного процесу призвів до реєстрації першого летального випадку вже 13 березня 2020 року (Коронавірус в Україні, б.д.; Podavalenko et al., 2023).

За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я України та Центру громадського здоров'я, за період пандемії (до моменту скасування карантинних обмежень у 2023 році) було зафіксовано понад 5,5 мільйонів підтверджених випадків інфікування. Рівень смертності перевищив позначку в 112 тисяч осіб, що вивело Україну в перелік країн із вагомим тягарем втрат від COVID-19 (Коронавірус в Україні, б. д.; ЦГЗ МОЗ України, 2024). Важливо зазначити, що статистичні показники останніх років (2022–2024) ускладнюються обмеженням доступом до діагностики на тимчасово окупованих територіях, що дає підстави припускати ще вищі реальні цифри захворюваності та летальності (Iaruchyk et al., 2025).

Сучасні клінічні дані свідчать, що вірус SARS-CoV-2 характеризується вираженим мультиорганим тропізмом, викликаючи не лише гострі респіраторні порушення, а й дестабілізуючи роботу імунної, серцево-судинної та скелетно-м'язової систем (Au et al., 2024; Mortezaee & Majidpoor, 2022; Nappi & Avtaar Singh, 2023; Shabbir et al., 2021; Van Tin et al., 2024). Особливу групу ризику становлять пацієнти з коморбідними патологіями, серед яких остеоартрит посідає одне з провідних місць за рівнем поширеності та соціальної значущості. Патогенез остеоартриту, що базується на прогресуючій дегенерації хряща та хронічному синовіті, створює сприятливе підґрунтя для негативного впливу вірусного навантаження, яке виступає потужним тригером декомпенсації суглобового гомеостазу (Borodin et al., 2022).

Згідно з результатами масштабних мета-аналізів, проведених у 2022–2024 роках, ознаки ураження опорно-рухового апарату виявляються у 15–35% пацієнтів, що перенесли COVID-19 (O'Mahoney et al., 2023). Спектр цих порушень варіює від транзиторних міалгій та артралгій до розвитку реактивного артрити, ентезитів та маніфестації раніше латентних форм остеоартриту (Dombret et al., 2022; Fu et al., 2023; Lauwers et al., 2022; Ruiz-Del-Valle et al., 2022). Сучасні концепції «Post-COVID-19 Syndrome» (Long-COVID) наголошують, що персистенція прозапальних цитокінів («цитокіновий шлейф») призводить до стійкого підвищення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α , які є ключовими інгібіторами анаболізму хондроцитів та активаторами агреканиз (ADAMTS) і матриксних металопротеїназ (Davis et al., 2023; Fu et al., 2023; Hasan et al., 2021).

Незважаючи на накопичений клінічний досвід, молекулярні механізми взаємозв'язку між SARS-CoV-2 та прискореною деградацією хрящового матриксу все ще залишаються предметом дискусій. Більшість досліджень мають епізодичний характер, що не дозволяє повною мірою оцінити віддалені наслідки інфекції для кістково-м'язової системи. У цьому контексті вивчення особливостей перебігу остеоартриту у осіб, які перенесли інфікування SARS-CoV-2, є критично актуальним питанням, що має фундаментальне значення для

розробки нових діагностичних критеріїв та персоналізованих стратегій реабілітації пацієнтів у постковідному періоді.

Методологічна концепція нашої роботи базувалася на принципах системного підходу та комплексного порівняльного аналізу багатокomпонентних патофізіологічних зсувів у суглобовому середовищі. Стратегія дослідження передбачала одночасну оцінку трьох взаємопов'язаних векторів патогенезу: імунзапальної відповіді, інтенсивності вільнорадикальної деструкції та стану молекулярно-генетичних маркерів метаболізму екстрацелюлярного матриксу. Досліджувані групи включали осіб із верифікованим діагнозом остеоартрит як ізольованою патологією, так і реконвалесцентів, які перенесли коронавірусну хворобу на фоні наявного дегенеративного ураження суглобів.

Вибір синовіальної рідини як основного об'єкта дослідження був зумовлений її унікальною діагностичною цінністю (Liu et al., 2023; Oliviero & Mandell, 2023). Будучи безпосереднім внутрішнім середовищем суглоба, синовіальна рідина виступає лакмусовим папірцем метаболічних змін у хрящовій тканині. Аналіз цієї рідини дає змогу з високою точністю відстежувати стан локального гомеостазу, оцінювати рівень протеолітичної активності та фіксувати початкові ознаки руйнування матриксу ще до того, як відповідні патологічні зміни відобразяться у системному кровотоці (Ge et al., 2025; Peters et al., 2025). Таким чином, синовіальна рідина є найбільш репрезентативним біологічним матеріалом для вивчення патофізіологічних зсувів безпосередньо у вогнищі ураження.

Первинний етап нашого дослідження був зосереджений на ідентифікації параметрів, що детермінують розвиток і хронізацію запальних процесів. Сучасна парадигма розглядає остеоартрит не лише як механічний знос хряща, а як складне імунозалежне захворювання, де локальний синовіт тісно переплетений із системною запальною відповіддю організму (Knights et al., 2023; Robinson et al., 2016; Sanchez-Lopez et al., 2022). Прогресування патології відбувається за принципом «порочного кола»: первинне пошкодження

компонентів матриксу ініціює імунну відповідь, що призводить до вивільнення медіаторів запалення, які, своєю чергою, ще більше поглиблюють деструкцію тканин (Hunter & Bierma-Zeinstr, 2019).

Ситуація критично ускладнюється за умов інфікування вірусом SARS-CoV-2. Згідно з актуальними науковими даними, коронавірусна інфекція провокує розвиток тривалого системного запалення, відомого як «цитокіновий шлейф». Надмірна продукція прозапальних цитокінів у постковідному періоді (зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α) ініціює каскад структурно-функціональних розладів у хондроцитах (Azeez et al., 2026; Phetsouphanh et al., 2022). Це не лише прискорює катаболізм хряща через активацію матриксних металопротеїназ, а й суттєво обтяжує стан кісткової тканини суглоба, трансформуючи хронічний дегенеративний процес у фазу активної агресивної деструкції (Tuharov et al., 2023).

Детальне вивчення інтенсивності запальних процесів у синовіальній рідині у пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2, дозволило верифікувати стан метаболічної дезорганізації суглобового середовища. Встановлено статистично значуще зростання концентрації С-реактивного білка та молекул середньої молекулярної маси, що свідчить про формування стійкого ендотоксикозу та інтенсивного локального запалення. Однак найбільш вагомим результатом даного етапу роботи стало виявлення значного підвищення рівня експресії генів ключових прозапальних медіаторів та рецепторів (*TLR2*, *TLR4*, *NFKB1*, *PTGS2*, *NOS2*) у ядерних клітинах синовіальної рідини порівняно з групою ізольованого остеоартриту (Бородін та ін., 2023; Huet et al., 2025).

Узагальнюючи отримані дані, ми реконструювали цілісну модель патогенетичного каскаду, який описує перехід остеоартриту в агресивну «постковідну» фазу. Цей механізм базується на синергічній взаємодії наступних ланок:

1. *Сенсорна ланка (TLR2, TLR4)*: гіперекспресія генів Toll-подібних рецепторів вказує на підвищення чутливості клітин синовіальної рідини до

сигналів біологічної небезпеки. У постковідному періоді ці рецептори розпізнають не лише фрагменти вірусних протеїнів, а й асоційовані з ушкодженням молекулярні патерни (DAMPs), які включають як уламки дегенеративно зміненого матриксу хряща, так і стрес-індуковані молекули-аларміни. Це створює умови для безперервної активації імунної відповіді за типом «замкненого кола» (Aboudounya & Heads, 2021; Asaba et al., 2024; Meffre & Akkaya, 2023; Stolberg-Stolberg et al., 2022).

2. *Трансляційна ланка (NFKB1)*: зростання експресії гена головного ядерного фактора NF-κB є критичною точкою патогенезу. Активованій NF-κB переміщується в ядро хондроцитів та синовіоцитів, де запускає транскрипцію десятків генів агресії, що включають ферменти деградації матриксу (ММП1, ММП3, ММП13, ADAMTS4, ADAMTS5), прозапальні цитокіни та хемокіни (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α, CCL2, CXCL8), ефектори запалення та оксидативного стресу (PTGS2, NOS2), а також рецептори зворотного зв'язку (TLR2, TLR4) та маркери клітинного старіння (CDKN2A). Даний каскад зумовлює фенотипове перепрограмування клітин синовіального середовища, внаслідок чого вони стають основним джерелом гіперпродукції прозапальних цитокінів (Chen et al., 2022; Mukherjee & Das, 2024; Sun et al., 2025; Tian et al., 2024).

3. *Ефекторна ланка (PTGS2, NOS2)*: підвищення транскрипційної активності генів циклооксигенази-2 (*PTGS2*) та індукцибельної NO-синтази (*NOS2*) є фінальним етапом реалізації руйнівної програми. Гіперекспресія *PTGS2* призводить до надлишкового синтезу простагландинів, що зумовлює виражений больовий синдром та вазодилатацію. Особливе значення має активація гена *NOS2*, що вказує на масивну продукцію оксиду азоту безпосередньо у вогнищі ураження. Високі концентрації NO діють як потужний цитотоксичний фактор, що блокує синтез колагену та агрекану, прискорюючи апоптоз хондроцитів (Akaraphutiporn et al., 2021; Chang et al., 2021; Jiang et al., 2023; Liu et al., 2021).

Встановлене нами синергічне зростання транскрипційної активності вказаних генів свідчить про радикальну модифікацію молекулярного профілю

синовіальної рідини та формування стійкого катаболічного фенотипу її клітин. Така генетична трансформація пояснює клінічну резистентність постковідного остеоартриту до стандартних схем терапії: класичні протизапальні засоби часто не здатні нівелювати наслідки тотальної генетичної активації NF-κB-залежних шляхів.

Крім того, на тлі зниження в'язкопружних властивостей синовіальної рідини (через деградацію гіалуронової кислоти вільними радикалами), ці зміни створюють передумови для стрімкої механічної та хімічної деструкції хряща (Berdiaki et al., 2023; Tamer, 2013). Аномальна експресія генів-ефекторів, зокрема *NOS2*, є фундаментом, на якому розгортається подальша руйнівна дія оксидативного та нітрозативного стресу (Lepetsos & Papavassiliou, 2016; Vuolteenaho et al., 2007).

Наступний етап нашого дослідження був присвячений аналізу ролі вільнорадикальних процесів у патологічній трансформації синовіального середовища при остеоартриті та оцінці їхнього внеску в прогресування хвороби після перенесеної інфекції SARS-CoV-2.

У сучасній біохімії вільні радикали розглядаються як молекули з дуалістичною біологічною природою. За фізіологічних умов вони виступають невід'ємними учасниками клітинного метаболізму, виконуючи роль вторинних месенджерів у сигнальних шляхах, що регулюють проліферацію, диференціювання та апоптоз. Окрім того, контрольована генерація АФК імункомпетентними клітинами є критично важливою ланкою неспецифічного імунного захисту, спрямованого на елімінацію інфекційних агентів (Averill-Bates, 2024; Jakubczyk et al., 2020; Lennicke & Cochemé, 2021).

Однак у патологічних умовах, зокрема при постковідному стані, спостерігається зрив регуляторних механізмів, що призводить до неконтрольованої гіперпродукції АФК. Хронічне запалення та мітохондріальна дисфункція, індуковані вірусними протеїнами, перетворюють вільні радикали на чинник масивної руйнації біологічних макромолекул (Bolduc et al., 2019; Lee et al., 2025; Yu et al., 2023). Надмірна продукція АФК (зокрема супероксидного

аніон-радикала, гідроксильного радикала та гідроген пероксиду) ініціює каскад перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, що зумовлює дезорганізацію клітинних мембран хондроцитів та пряме пошкодження колагенових фібрил і агрекану.

Особливе значення в патогенезі остеоартриту має здатність АФК виступати тригерами больового синдрому через активацію ноцицепторів та провокувати ендотеліальну дисфункцію судин синовіальної оболонки, що погіршує трофіку хряща. У пацієнтів, які перенесли COVID-19, цей процес набуває характеру «окисного вибуху», оскільки цитокіновий дисбаланс стимулює NADPH-оксидазну активність, замикаючи «порочне коло» запалення та дегенерації (Yang et al., 2023; Zhang et al., 2024).

Оскільки стійке порушення окисно-антиоксидантного гомеостазу є фундаментальним чинником прогресування суглобової патології (Liu et al., 2022; Riegger et al., 2023), нами було проведено дослідження маркерів, що характеризують інтенсивність вільнорадикальних процесів та функціональну спроможність ферментативної ланки антиоксидантного захисту безпосередньо у синовіальній рідині. Комплексна оцінка прооксидантного статусу та активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази) дозволила визначити глибину нітрозативного та оксидативного стресу, який у постковідному періоді стає основним чинником генетичного та структурного «виснаження» хрящової тканини.

Аналіз окисно-антиоксидантної рівноваги у синовіальній рідині пацієнтів із постковідним остеоартритом дозволив виявити стан метаболічного дисонансу. Нами зафіксовано інтенсифікацію вільнорадикальних процесів, що проявляється зростанням продукції АФК, зокрема супероксидного аніон-радикала та гідроген пероксиду. Ця прооксидантна агресія супроводжується накопиченням продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів, ТБК-активних сполук та шиффових основ, а також маркерів окисної модифікації білків, представлених нейтральними та основними альдегідними і кетонними похідними (Бородін та ін., 2022, 2023; Borodin et al., 2022).

Важливою молекулярно-генетичною ознакою встановлених порушень стало статистично значуще зростання рівня експресії гена *OLRI* (рецептора окиснених ліпопротеїнів низької щільності) на тлі пригнічення експресії гена *LRPI* (Huet et al., 2023). Такий дисбаланс свідчить про активацію проатерогенних та прозапальних шляхів у синовіоцитах, що посилює поглинання окиснених молекул клітиною та стимулює подальшу деградацію матриксу. Паралельно з цим спостерігається виснаження антиоксидантного резерву: зниження концентрації білкових, небілкових та загальних сульфгідрильних (SH-) груп, а також падіння активності ключових ферментів захисту — супероксиддисмутази та каталази (Borodin et al., 2022).

Встановлені зміни свідчать про формування агресивного оксидативного та нітрозативного стресу, який у осіб, що перенесли COVID-19, має значно вираженіший характер порівняно з пацієнтами з ізольованим остеоартритом. Механізм руйнівної дії вільних радикалів у постковідному періоді реалізується через кілька паралельних шляхів:

1. *Пряма деструкція макромолекул*: АФК безпосередньо атакують колагенові волокна та агреканові агрегати, викликаючи їх фрагментацію та втрату структурної цілісності (Bolduc et al., 2019; Liu et al., 2022).

2. *Посилення запальної відповіді*: органічні перекиси ліпідів діють як хемоатрактанти та стимулятори синтезу простагландинів (зокрема через шлях ЦОГ-2), що обтяжує набряк синовіальної оболонки та підсилює больовий синдром (Lu et al., 2024; Yao et al., 2025).

3. *Порочне коло «запалення-оксидация»*: виявлена нами на системному рівні (у крові) гіперцитокінемія (надлишок ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α) у постковідному періоді виступає потужним дистанційним стимулом для хондроцитів (Huet et al., 2025; Krenytska et al., 2023). Це ініціює локальну активацію НАДФН-оксидаз та генерацію АФК безпосередньо у суглобовому середовищі. Оксидативний стрес, що виникає, повторно активує внутрішньоклітинний прозапальний шлях NF- κ B, який запускає транскрипцію

матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9), замикаючи цикл безперервної деградації матриксу (Han et al., 2019; Taylor & Tse, 2021; Violi et al., 2020).

Таким чином, вільнорадикальні та запальні процеси у постковідному суглобовому середовищі перебувають у стані синергічної взаємозалежності, де кожен процес виступає одночасно і причиною, і мішенню для іншого. Це створює умови для незворотної деградації хрящової тканини, оскільки оксидативний стрес не лише руйнує існуючий матрикс, а й блокує генетичні механізми його відновлення, що зумовлює швидку втрату функціональності суглобів та прискорену інвалідизацію пацієнтів.

На заключному етапі нашої роботи було проведено комплексне дослідження маркерів метаболізму хрящової тканини безпосередньо у синовіальному середовищі. Отримані результати дозволили встановити, що інфекція SARS-CoV-2 виступає потужним інгібітором анаболічних процесів, викликаючи молекулярну дезорганізацію суглоба.

Ключовим результатом стало виявлення у клітинах синовіальної рідини реконвалесцентів COVID-19 поєднаного пригнічення експресії генів *TGFBI* та *FOXO1*. Трансформуючий фактор росту бета-1 (TGF- β 1) є головним стимулятором синтезу компонентів матриксу, тоді як транскрипційний фактор FoxO1 відповідає за виживання хондроцитів та їхній захист від оксидативного стресу. Синергічна супресія цих генів свідчить про втрату регуляторного потенціалу синовіального середовища. Фактично, клітини хряща втрачають здатність адекватно реагувати на пошкодження, що переводить патологічний процес у стан незворотної дегенерації за типом передчасного клітинного старіння (Matsuzaki et al., 2018; Thielen et al., 2019).

На тлі дефіциту регуляторних факторів нами зафіксовано зниження транскрипційної активності основних структурних генів матриксу – *COL2A1*, *ACAN* та *COMP* — порівняно з групою осіб з ізольованим остеоартритом (Бородін та ін., 2024; Huet et al., 2023, 2025). Молекулярні механізми цієї супресії можна пояснити наступним чином:

1. *Дефіцит COL2A1*: зниження експресії гена колагену II типу вказує на блокування репарації колагенового каркаса. Це призводить до втрати механічної міцності хряща та його підвищеної вразливості до протеолітичних ферментів (Lambert et al., 2029; Li et al., 2021; Shin et al., 2026).

2. *Супресія ACAN*: падіння рівня мРНК агрекану зумовлює дегідратацію матриксу. Оскільки агрекан утримує воду в хрящі, його дефіцит позбавляє суглоб амортизаційних властивостей, що прискорює руйнування суглобових поверхонь при фізичному навантаженні (Bay-Jensen et al., 2022; Krawetz et al., 2022; Wang et al., 2023).

3. *Маркер виснаження COMP*: пригнічення гена білка олігомерної матриці хряща (*COMP*) є критичним показником метаболічного виснаження. Оскільки *COMP* стабілізує взаємодію між колагеновими волокнами, його дефіцит призводить до розпаду цілісної архітекτονіки матриксу, роблячи його «пухким» та схильним до швидкої ерозії (Cui & Zhang, 2022; El-Arman et al., 2010; Udomsinprasert et al., 2024).

Узагальнюючи дані молекулярно-генетичного аналізу, можна стверджувати, що постковідний остеоартрит характеризується станом «транскрипційного блоку» регенерації. Виявлена нами супресія генів анаболізму на тлі гіперактивації прозапальних шляхів (NF- κ B) пояснює агресивний перебіг хвороби та її резистентність до традиційної терапії. Це обґрунтовує необхідність розробки нових підходів до лікування, спрямованих на відновлення TGF- β 1/FoxO1-сигналіngu та активацію синтетичної функції хондроцитів у пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію.

Узагальнюючи результати дисертаційної роботи, можна стверджувати, що перенесена коронавірусна інфекція SARS-CoV-2 виступає потужним тригером декомпенсації та обтяження перебігу хронічних патологій опорно-рухового апарату, зокрема остеоартриту. Нами доведено, що постковідний період характеризується формуванням специфічного патобіохімічного фону, який радикально прискорює дегенеративні процеси у суглобовому хрящі.

Виявлене синергічне підсилення імунозапальних реакцій (через активацію сигнального шляху NF-κB) та вільнорадикальної агресії (нітрозативний та оксидативний стрес) в організмі реконвалесцентів COVID-19 створює умови для тотальної молекулярної дезорганізації матриксу. Це проявляється не лише механічним руйнуванням колагенового каркаса, а й генетично детермінованим пригніченням анаболічної функції хондроцитів (супресія генів *COL2A1*, *ACAN*, *COMP*). Такі зміни неминуче призводять до клінічної маніфестації агресивних форм артропатій, що характеризуються інтенсивним больовим синдромом та швидкою втратою функціональної мобільності суглобів.

Враховуючи вищезазначене, пацієнти з остеоартритом, які перенесли COVID-19, потребують особливої уваги з боку ревматологів та ортопедів. Необхідним є впровадження алгоритмів ретельного моніторингу стану суглобів у постковідному періоді та розробка персоніфікованих терапевтичних тактик. Останні мають бути спрямовані не лише на купірування симптомів, а й на патогенетичну корекцію «цитокінового шлейфу», нівелювання оксидативного стресу та стимуляцію регенераторного потенціалу хрящової тканини.

Встановлені нами відмінності у молекулярному профілі синовіальної рідини та рівні експресії ключових генів у реконвалесцентів після COVID-19 мають високу діагностичну цінність. Виявлені показники (зокрема динаміка рівнів експресії генів *COMP*, *NFKB1* та *NOS2*) доцільно використовувати як прогностичні біомаркери. Це дозволить на ранніх етапах ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком стрімкої деградації хряща, об'єктивно оцінювати швидкість прогресування патофізіологічного процесу та здійснювати прецизійний контроль ефективності специфічної хондропротекторної та протизапальної терапії.

Таким чином, результати дослідження закладають фундамент для створення нових протоколів медичного супроводу осіб із постковідною патологією суглобів, що дозволить мінімізувати ризики незворотної

інвалідизації та покращити якість життя пацієнтів у сучасних епідеміологічних умовах.

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження свідчать, що перенесена інфекція SARS-CoV-2 у пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів ініціює перехід латентного патологічного процесу в активну фазу імунзапалення з вираженим ендотоксикозом. У синовіальній рідині активуються процеси вільнорадикального окиснення ліпідів і білків на тлі дефіциту тіолового резерву та зниження антиоксидантного захисту. Виявлені порушення супроводжуються змінами у транскрипційних активностях генів-регуляторів імунзапалення, оксидативного стресу та деградації матриксу хрящової тканини у клітинах синовіальної рідини. Таким чином, SARS-CoV-2-інфекція виступає тригером інтенсифікації деструктивних процесів у суглобовому хрящі при остеоартриті.

2. Виявлено, що у синовіальній рідині реконвалесцентів після COVID-19 посилюється локальне запалення та ендогенна інтоксикація, що підтверджується зростанням концентрацій С-реактивного білка – в 1,9 раза та фракцій молекул середньої молекулярної маси (MCM₂₅₄ та MCM₂₈₀) – в 1,8 раза та 1,7 раза відповідно порівняно з показниками пацієнтів із ізольованим остеоартритом.

3. Встановлено, що у клітинах синовіальної рідини пацієнтів після SARS-CoV-2-інфекції відбувається активація генів прозапальної відповіді та рецепторів-сенсорів молекулярних маркерів пошкодження, що підтверджується зростанням рівнів експресії генів *PTGS2* – у 1,4 раза, *NOS2* – у 1,2 раза та *NFKB1* – у 1,4 раза на тлі підвищення рівнів експресії генів *TLR2* та *TLR4* – у 1,4 та 1,3 раза відповідно, що свідчить про ініціацію імунзапального каскаду внаслідок персистуючої системної відповіді на перенесену інфекцію.

4. Визначено, що розвиток остеоартриту за умов постковідного синдрому супроводжується дисбалансом метаболічного контролю, що детермінується зростанням експресії прооксидантного гена *OLR1* – у 1,3 раза при зниженні рівня гена захисного рецептора *LRP1* – у 1,4 раза, та реалізується

накопиченням у синовіальній рідині продуктів окиснення ліпідів та білків на тлі виснаження тілового статусу відносно показників групи пацієнтів із ізольованим остеоартритом.

5. Показано, що у синовіальній рідині реконвалесцентів після SARS-CoV-2-інфекції спостерігається пригнічення антиоксидантного захисту: супероксиддисмутаза та каталазна активності знижуються в 1,4 та 1,6 рази відповідно порівняно з групою ізольованого остеоартриту, що створює передумови для персистенції високих концентрацій вільних радикалів.

6. Виявлено, що у реконвалесцентів після COVID-19 пригнічується анаболічний та регенераторний потенціал хряща, що проявляється зниженням експресії регуляторних генів *TGFB1* – у 1,5 рази та *FOXO1* – у 1,4 рази порівняно з групою ізольованого остеоартриту. Встановлено, що такі зміни детермінують супресію синтезу ключових компонентів матриксу: зниження рівнів експресії генів структурних білків хряща *COL2A1* та *ACAN* – у 1,3 рази, а також неколагенового стабілізуючого білка *COMP* – у 1,4 рази, що формує умови для незворотної деструкції суглоба.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналіз ефективності вакцинації проти COVID-19 в Україні: запобігання важким випадкам та летальності / Центр громадського здоров'я МОЗ України. Київ : ЦГЗ, 2022. URL: phc.org.ua
2. Бородін С., Короткий О., Юет А., Дворщенко К. Перекисне окиснення ліпідів у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка серія «Біологія»*, 2022, 3(90):5-8, doi: 10.17721/1728.2748.2022.90.5-8
3. Бородін С., Дворщенко К. Окисна модифікація білків у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка серія «Біологія»*, 2023. 93(2): 5-9, doi: 10.17721/1728.2748.2023.93.5-9
4. Бородін С., Юет А., Дворщенко К. Експресія генів PTGS2 та NOS2 у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка серія «Біологія»*, 2023, 3(94):11-16, doi: 10.17721/1728.2748.2023.94.10-14
5. Бородін С., Юет А., Дворщенко К. Експресія генів структурних білків хряща хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія*, 2024, 97(2):5-9, doi: 10.17721/1728.2748.2024.97.5-9
6. Коронавірус в Україні. [Електронний ресурс]. – <https://covid19.com.ua/>
7. Киричек А. Й. Пункції суглобів: техніка та інтерпретація результатів : посібник для лікарів. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. 132 с.
8. Кузін, І. В., & Бондаренко, О. В. (2022). Еволюція епідемічного процесу COVID-19 в Україні: від «уханського» штаму до Omicron. *Український медичний часопис*, 3(149).

9. Мінфін. [Електронний ресурс]. –
<https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>
10. Синяченко О. В., Єрмолаєва М. В., Алієва Т. Ю., Лівенцова К. В., Верзілов С. М., Синяченко Т. Ю. (2020) Рівень молекул середньої маси в синовіальній рідині хворих на ревматоїдний артрит *Травма*. Том 21, № 6, 2020. doi: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.21.2020.223884>
11. ЦГЗ МОЗ України, 2024; Коронавірус в Україні. [Електронний ресурс]. –<https://covid19.com.ua/>
12. Центр громадського здоров'я МОЗ України. <https://www.phc.org.ua/news/za-minuliy-tizhden-epidemichnogo-sezonu-20242025-zareestrovano-150-864-vipadki-grvi-ta-gripu>
13. Центр громадського здоров'я МОЗ України. (2024). Щотижневий епідеміологічний моніторинг COVID-19 в Україні: підсумки 2023–2024 рр. *Київ: ЦГЗ*. URL: phc.org.ua
14. Able, A. J., Guest, D. I., & Sutherland, M. W. (1998). Use of a new tetrazolium-based assay to study the production of superoxide radicals by tobacco cell cultures challenged with avirulent zoospores of *Phytophthora parasitica* var *nicotianae*. *Plant Physiology*, 117(2), 491–499. doi: 10.1104/pp.117.2.491
15. Abramoff, B., & Caldera, F. E. (2020). Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics of North America*, 104(2), 293–311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007
16. Abramson, S. B. (2008). Nitric oxide in inflammation and pain associated with osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 10(Suppl 2), S2.. doi: 10.1186/ar2463
17. Aboudounya, M. M., & Heads, R. J. (2021). COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing hyperinflammation. *Mediators of Inflammation*, 2021, 8874339. doi: 10.1155/2021/8874339
18. Ahmed, U., Anwar, A., Savage, R. S., Thornalley, P. J., & Rabbani, N. (2016). Protein oxidation, nitration and glycation biomarkers for early-stage

diagnosis of osteoarthritis of the knee and typing and progression of arthritic disease. *Arthritis Research & Therapy*, 18(1), Article 250. doi: 10.1186/s13075-016-1154-3

19. Akaraphutiporn, E., Sunaga, T., Bwalya, E. C., Yanlin, W., Carol, M., & Okumura, M. (2021). An insight into the role of apoptosis and autophagy in nitric oxide-induced articular chondrocyte cell death. *Cartilage*, 13(2_suppl), 826S–838S. doi: 10.1177/1947603520976035

20. Akasaki, Y., Alvarez-Garcia, O., Saito, M., Caramés, B., Iwamoto, Y., & Lotz, M. K. (2014). FoxO transcription factors support oxidative stress resistance in human chondrocytes. *Arthritis & Rheumatology*, 66(12), 3349–3358. doi: 10.1002/art.38868

21. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens*. 2020 Apr 29;9(5):331. doi: 10.3390/pathogens9050331

22. Alhazzani, W., Möller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dzierba, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Nightingale, S., Koh, Y., Monchi, M., Khanna, A. K., Ng, A., L’Her, E., Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*, 46(5), 854–887, DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5

23. Alizon, S., & Sofonea, M. T. (2025). SARS-CoV-2 epidemiology, kinetics, and evolution: A narrative review. *Virulence*, 16(1), 2480633. doi: 10.1080/21505594.2025.2480633

24. Alhassan, E., Siaton, B., Hochberg, M. (2022). Did COVID-19 impact osteoarthritis - clinical perspective? *Curr Opin Rheumatol*. Jan 1;34(1):68-72. doi: 10.1097/BOR.0000000000000851

25. Amin, A. R., Vyas, P., Attur, M., Leszczynska-Piziak, J., Gadangi, P., Ferrans, V. J., Antman, E. M., & Abramson, S. B. (1995). The expression and regulation of nitric oxide synthase in human osteoarthritis-affected chondrocytes: Evidence for up-regulated neuronal nitric oxide synthase. *Journal of Experimental Medicine*, 182(6), 2097–2102. doi: 10.1084/jem.182.6.2097

26. António Santos, C., Trigueiros, F., & Machado Leite, I. (2025). Reactive arthritis. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 12(5), 005350. doi: 10.12890/2025_005350
27. Arevalo-Rodriguez, I., Buitrago-Garcia, D., Simancas-Racines, D., Zambrano-Achig, P., Del Campo, R., Ciapponi, A., Sued, O., Martinez-García, L., Rutjes, A., Low, N., Bossuyt, P., Perez-Molina, J., Zamora, J. (2020). False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. Dec 10;15(12):e0242958. doi: 10.1371/journal.pone.0242958
28. Asaba, C. N., Ekabe, C. J., Ayuk, H. S., Gwanyama, B. N., Bitazar, R., & Bukong, T. N. (2024). Interplay of TLR4 and SARS-CoV-2: Unveiling the complex mechanisms of inflammation and severity in COVID-19 infections. *Journal of Inflammation Research*, 17, 5077–5091. doi: 10.2147/JIR.S474707
29. Antia, R., & Halloran, M. E. (2021). Transition to endemicity: Understanding COVID-19. *Immunity*, 54(10), 2172–2176. doi: 10.1016/j.immuni.2021.09.019
30. Au, M. T., Ni, J., Tang, K., Wang, W., Zhang, L., Wang, H., Zhao, F., Li, Z., Luo, P., Lau, L. C., Chan, P. K., Luo, C., Zhou, B., Zhu, L., Zhang, C. Y., Jiang, T., Lauwers, M., Chan, J. F., Yuan, S., & Wen, C. (2024). Blockade of endothelin receptors mitigates SARS-CoV-2-induced osteoarthritis. *Nature Microbiology*, 9(10), 2538–2552. doi: 10.1038/s41564-024-01802-x
31. Averill-Bates, D. A. (2024). Reactive oxygen species and cell signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1871(2), 119573. doi: 10.1016/j.bbamcr.2023.119573
32. Awan, U. N., Waraich, R. S., Noor, S. S., Siddiqui, I. A., & Nangrejo, R. (2025). Correlation of radiographic and histopathological changes with IL-17 and advanced oxidation protein products in knee osteoarthritic individuals with metabolic syndrome. *Innovative Surgical Sciences*, 10(4), 231–240. doi: 10.1515/iss-2024-0037
33. Awosanya, O. D., Dadwal, U. C., Imel, E. A., Yu, Q., & Kacena, M. A. (2022). The impacts of COVID-19 on musculoskeletal health. *Current Osteoporosis Reports*, 20(4), 213–225. doi: 10.1007/s11914-022-00734-x

34. Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxynonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, Article 360438. doi: 10.1155/2014/360438
35. Azeez, O. M., Olaniyi, H., Oyovwi, J. O., Oyovwi, M. I., Okafor, C. P., Folasole, A., Okeoma, O. I., & Olaniyi, A. O. (2026). Role of inflammatory cytokines and endocrine dysregulation in pain-related cardiovascular and metabolic dysfunction: A narrative review. *Cureus*, 18(2), e103034. doi: 10.7759/cureus.103034
36. Bannuru, R. R., Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., Arden, N. K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Kraus, V. B., Lohmander, L. S., Abbott, J. H., Hinman, R. S., & McAlindon, T. E. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(11), 1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
37. Barreto G, Sandelin J, Salem A, Nordström DC, Waris E. Toll-like receptors and their soluble forms differ in the knee and thumb basal osteoarthritic joints. *Acta Orthop*. 2017 Jun;88(3):326-333. doi: 10.1080/17453674.2017.1281058
38. Batushansky, A., Zhu, S., Komaravolu, R. K., South, S., Mehta-D'souza, P., & Griffin, T. M. (2022). Fundamentals of OA: An initiative of Osteoarthritis and Cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis and Cartilage*, 30(4), 501–515. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.013
39. Bay-Jensen, A. C., Mobasheri, A., Thudium, C. S., Kraus, V. B., & Karsdal, M. A. (2022). Blood and urine biomarkers in osteoarthritis - an update on cartilage associated type II collagen and aggrecan markers. *Current Opinion in Rheumatology*, 34(1), 54–60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000845
40. Berdiaki, A., Neagu, M., Spyridaki, I., Kuskov, A., Perez, S., & Nikitovic, D. (2023). Hyaluronan and reactive oxygen species signaling—Novel cues from the matrix? *Antioxidants*, 12(4), 824. doi: 10.3390/antiox12040824
41. Berlett, B. S., & Stadtman, E. R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(33), 20313–20316. doi: 10.1074/jbc.272.33.20313

42. Berenbaum, F. (2011). Diabetes-induced osteoarthritis: From a new paradigm to a new phenotype. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(8), 1354–1356. doi: 10.1136/ard.2010.146399
43. Berenbaum, F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(1), 16–21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012
44. Bolduc, J. A., Collins, J. A., & Loeser, R. F. (2019). Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis. *Free Radical Biology and Medicine*, 132, 73–82. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.038
45. Borodin, S., Tuharov, Y., Ostapchenko, D., Kot, L., & Korotkyi, O. (2022). View of the pathogenetic mechanisms of joint damage in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Visnyk of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Series Biology*, 2(89), 5–8. doi: 10.17721/1728_2748.2022.89.5-8
46. Borodin, S. V., Ostapchenko, D. I., Korotkyi, O. H., & Dvorshchenko, K. O. (2022). Indicators of the oxidant-antioxidant system in the synovial fluid of patients with osteoarthritis after SARS-CoV2 infection. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*, (4), 125–130. doi: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-125-130
47. Boffa, A., Merli, G., Andriolo, L., Lattermann, C., Salzmänn, G. M., & Filardo, G. (2021). Synovial fluid biomarkers in knee osteoarthritis: A systematic review and quantitative evaluation using BIPEDs criteria. *Cartilage*, 12(4), 411–435. doi: 10.1177/1947603520942941
48. Boffa, A., Merli, G., Andriolo, L., & Lattermann, C. (2021). Synovial fluid biomarkers in knee osteoarthritis: A systematic review and quantitative evaluation using BIPEDs criteria. *Cartilage*, 12(4), 411–435. doi: 10.1177/1947603520942941
49. Boucher, P., & Herz, J. (2011). Signaling through LRP1: Protection from atherosclerosis and beyond. *Biochemical Pharmacology*, 81(1), 1–5. doi: 10.1016/j.bcp.2010.09.018
50. Boucher, P., Li, W. P., Matz, R. L., Takayama, Y., Auwerx, J., Anderson, R. G. W., & Herz, J. (2007). LRP1 functions as an atheroprotective

integrator of TGF β and PDGF signals in the vascular wall: Implications for Marfan syndrome. *PLOS ONE*, 2(5), Article e448. doi: 10.1371/journal.pone.0000448

51. Biemond, P., Swaak, A. J., & Koster, J. F. (1984). Protective factors against oxygen free radicals and hydrogen peroxide in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis & Rheumatism*, 27(7), 760–765. doi: 10.1002/art.1780270706

52. Blake, D. R., Hall, N. D., Treby, D. A., Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1981). Protection against superoxide and hydrogen peroxide in synovial fluid from rheumatoid patients. *Clinical Science*, 61(4), 483–486. doi: 10.1042/cs0610483

53. Brandl, A., Hartmann, A., Bechmann, V., Graf, B., Nerlich, M., & Angele, P. (2011). Oxidative stress induces senescence in chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*, 29(7), 1114–1120. doi: 10.1002/jor.21348

54. Brahem M, Jomaa O, Arfa S, Sarraj R, Tekaya R, Berriche O, Hachfi H, Younes M. Acute arthritis following SARS-CoV-2 infection: About two cases. *Clin Case Rep*. 2023 May 15;11(5):e7334. doi: 10.1002/ccr3.7334

55. Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3289–3303. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020

56. Buitrago-Garcia, D., Egli-Gany, D., Counotte, M. J., et al. (2020). Occurrence and transmission of SARS-CoV-2 asymptomatic and presymptomatic infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 17(9), e1003346. doi:10.1371/journal.pmed.1003346.

57. Cai, M., Xie, Y., Topol, E. J., & Al-Aly, Z. (2024). Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature Medicine*, 30(6), 1564–1573. doi: 10.1038/s41591-024-02987-8

58. Cai, H. X., Luo, J. M., Long, X., Li, X. D., & Cheng, Y. (2006). Free-radical oxidation and superoxide dismutase activity in synovial fluid of patients with temporomandibular disorders. *Journal of Orofacial Pain*, 20(1), 53–58. PMID: 16483021.

59. Cao Q, Li Y. Signal Transduction Pathways Involved in Acupuncture-Mediated Inhibition of Synovitis in Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Review.

Int J Gen Med. 2025 Jul 29;18:4105-4117. doi: 10.2147/IJGM.S528486. eCollection 2025.

60. Caric D, Zekic Tomas S, Filipovic N, Soljic V, Benzon B, Glumac S, Rakovac I, Vukojevic K. Expression Pattern of iNOS, BCL-2 and MMP-9 in the Hip Synovium Tissue of Patients with Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 2;22(3):1489. doi: 10.3390/ijms22031489

61. Courties, A., Sellam, J., & Berenbaum, F. (2017). Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 29(1), 74–80. doi: 10.1097/BOR.0000000000000350

62. Castro da Rocha, F., Melo, LDP., Berenbaum, F. (2021). Tackling osteoarthritis during COVID-19 pandemic. *Ann Rheum Dis*. Feb;80(2):151-153. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218372.,

63. Cavalli, G., De Luca, G., Campochiaro, C., et al. (2020). Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2(6), e325–e331, doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2

64. Cevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Maraolo, A., Schafers, J., Ho, A. (2021) SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*, 2, e13–e22. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5

65. Ciaffi, J., Meliconi, R., Ruscitti, P., Berardicurti, O., Giacomelli, R., & Ursini, F. (2020). Rheumatic manifestations of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatology*, 4(1), 1–11. doi: 10.1186/s41927-020-00165-0

66. Chan, J. F.-W., Yuan, S., Kok, K.-H., To, K. K.-W., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C.-Y., Poon, R. W.-S., Tsoi, H.-W., Lo, S. K.-F., Chan, K.-H., Poon, V. K.-M., Chan, W.-M., Ip, J. D., Cai, J.-P., Cheng, V. C.-C., Chen, H., Yuen, K.-Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9

67. Chang, L. H., Chen, C. H., Wu, S. C., Chang, J. K., & Ho, M. L. (2021). Cyclooxygenase-2 regulates PTHrP transcription in human articular chondrocytes and is involved in the pathophysiology of osteoarthritis in rats. *Journal of Orthopaedic Translation*, 30, 16–30. doi: 10.1016/j.jot.2021.06.003
68. Chomczynski, P., & Sacchi, N. (1987). Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical Biochemistry*, 162(1), 156–159. doi: 10.1006/abio.1987.9999
69. Chou, C. H., Jain, V., Gibson, J., Attarian, D. E., Haraden, C. A., Yohn, C. B., Laberge, R. M., Gregory, S., & Kraus, V. B. (2020). Synovial cell cross-talk with cartilage plays a major role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Scientific Reports*, 10(1), Article 10868. doi: 10.1038/s41598-020-67730-y
70. Chen, P., Zhou, J., Ruan, A., Guan, H., Xie, J., Zeng, L., Liu, J., & Wang, Q. (2022). Synovial tissue-derived extracellular vesicles induce chondrocyte inflammation and degradation via NF-kappaB signalling pathway: An in vitro study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(7), 2038–2048. doi: 10.1111/jcmm.17227
71. Chen, T. H., Hsu, M. T., Lee, M. Y., & Chou, C. K. (2022). Gastrointestinal involvement in SARS-CoV-2 infection. *Viruses*, 14(6), 1188. doi: 10.3390/v14061188
72. Corongiu, F., Banni, S. (1994). Detection of conjugated dienes by second derivative ultraviolet spectrophotometry. *Methods Enzymol.* 1994;233:303-10. doi: 10.1016/s0076-6879(94)33033-6.
73. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z
74. Coutard, A., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., & Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*, 176, 104742. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.

75. Ciaffi, J., Vanni, E., Mancarella, L., Brusi, V., Lisi, L., Pignatti, F., Naldi, S., Assirelli, E., Neri, S., Reta, M., Faldini, C., & Ursini, F. (2023). Post-acute COVID-19 joint pain and new onset of rheumatic musculoskeletal diseases: A systematic review. *Diagnostics*, 13(11), 1850. doi: 10.3390/diagnostics13111850
76. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
77. Cui, J., & Zhang, J. (2022). Cartilage oligomeric matrix protein, diseases, and therapeutic opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9253. doi: 10.3390/ijms23169253
78. Crivelenti, L. R. M. P., Frazão, M. M. N., Maia, M. P. M., Gomes, F. H. R., & de Carvalho, L. M. (2021). Chronic arthritis related to SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient: A case report. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 25(3), 101585. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101585
79. D'Antiga, L. (2020). Coronaviruses and immunosuppressed patients: The facts during the third epidemic. *Liver Transplantation*, 26(6), 832–834., doi: 10.1002/lt.25756
80. da Silva LNM, Filho AGO, Guimarães JB. Musculoskeletal manifestations of COVID-19. *Skeletal Radiol.* 2024 Oct;53(10):2009-2022. doi: 10.1007/s00256-023-04549-4
81. Davies, M. J. (2016). Protein oxidation and peroxidation. *Biochemical Journal*, 473(7), 805–825. doi:10.1042/BJ20151227
82. Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), 133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
83. Delgado-Roche, L., & Mesta, F. (2020). Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of Medical Research*, 51(5), 384–387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
84. Demirci-Çekiç, S., Özkan, G., Avan, A. N., Uzunboy, S., Çapanoğlu, E., & Apak, R. (2022). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *Journal*

of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 209, Article 114477.
doi: 10.1016/j.jpba.2021.114477

85. De Groot, R., Badía Folgado, P., Yamamoto, K., Martin, D. R., Koch, C. D., Debruin, D., Blagg, S., Minns, A. F., Bhutada, S., Ahnström, J., Larkin, J., Aspberg, A., Önnarfjord, P., Apte, S. S., & Santamaria, S. (2025). Cleavage of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) by ADAMTS4 generates a neoepitope associated with osteoarthritis and other forms of degenerative joint disease. *Matrix Biology*, 135, 106–124. doi: 10.1016/j.matbio.2024.12.005

86. Das, M., Shailes, S., & Evans, C. (2020). Comprehensive analysis of low molecular weight serum proteome enrichment for mass spectrometric studies. *ACS Omega*, 5(44), 28456–28464. doi: 10.1021/acsomega.0c04568.

87. Davis H. (2023) Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* Mar;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2. Epub 2023 Jan 13.

88. Ding, Z., Qiu, M., Alharbi, M. A., Huang, T., Pei, X., Milovanova, T. N., Jiao, H., Lu, C., Liu, M., Qin, L., & Graves, D. T. (2021). FOXO1 expression in chondrocytes modulates cartilage production and removal in fracture healing. *Bone*, 148, 115905. doi: 10.1016/j.bone.2021.115905

89. Dombret, S., Skapenko, A., & Schulze-Koops, H. (2022). Reactive arthritis after SARS-CoV-2 infection. *RMD Open*, 8(2), e002519. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002519

90. Dounia Darif, Ikram Hammi, Ayyoub Kihel, Imane El Idrissi Saik, Fadila Guessous, and Khadija Akarid The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microb. Pathog.* 2021 Apr; 153: 104799. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104799

91. Dhar, M. S., Marwal, R., VS, R., et al. (2021). Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. *Science*, 374(6570), 995-999. doi:10.1126/science.abj9932

92. Dong, E., Du, H., & Gardner, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 533–534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
93. Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S., Rabenau, H. F., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R. A., Berger, A., Burguière, A. M., Cinatl, J., Eickmann, M., Escriu, N., Grywna, K., Kramme, S., Palei, J. C., Paton, S. R., Doerr, H. W. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1967–1976. doi: 10.1056/NEJMoa030747
94. Dudek, M., Gossan, N., Yang, N., Im, H.-J., Ruckshanthi, J. P. D., Yoshitane, H., Li, X., Jin, D., Wang, P., Boudiffa, M., Bellantuono, I., Fukada, Y., Boot-Handford, R. P., & Meng, Q.-J. (2016). The chondrocyte clock gene *Bmal1* controls cartilage homeostasis and integrity. *Journal of Clinical Investigation*, 126(1), 365–376. doi: 10.1172/JCI82755
95. 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. *Clinica Chimica Acta*, 214(1), 103–104. doi: 10.1016/0009-8981(93)90307-p
96. De Stefanis, S., Colavita, F., Maggi, F., & Antonioli, M. (2026). SARS-CoV-2 persistence and the gut microbiota: New insights into long COVID pathogenesis. *Viruses*, 18(2), Article 247. doi: 10.3390/v18020247
97. Du, X., Cai, L., Xie, J., & Zhou, X. (2023). The role of TGF- β 3 in cartilage development and osteoarthritis. *Bone Research*, 11(1), 2. doi: 10.1038/s41413-022-00239-4
98. Ehrenfeld, M., Tincani, A., Andreoli, L., et al. (2020). Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 19(8), 102597., doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
99. El-Arman, M. M., El-Fayoumi, G., El-Shal, E., El-Boghdady, I., & El-Ghaweet, A. (2010). Aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein in serum and

synovial fluid of patients with knee osteoarthritis. *HSS Journal*, 6(2), 171–176.
doi: 10.1007/s11420-010-9157-0

100. 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)

101. Emonard, H., Bellon, G., de Diesbach, P., Mettlen, M., Hornebeck, W., & Courtoy, P. J. (2005). Regulation of matrix metalloproteinase (MMP) activity by the low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP): A new function for an "old friend." *Biochimie*, 87(3-4), 369–376. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.11.013

102. Engelmann, B., & Massberg, S. (2013). Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(2), 117–130.,
doi: 10.1038/nri3345

103. Ertürk C, Altay MA, Büyükdoğan H, Çalışkan G, Erel Ö. Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress during the treatment process of patients with septic arthritis. *Jt Dis Relat Surg*. 2020;31(3):502-508.
doi: 10.5606/ehc.2020.71982

104. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2026). Annual Epidemiological Report for 2025: Respiratory virus infections in Europe. *Stockholm: ECDC*. www.ecdc.europa.eu

105. Farisoğulları, B., Pinto, A. S., & Machado, P. M. (2022). COVID-19-associated arthritis: An emerging new entity? *RMD Open*, 8(2), e002026.
doi: 10.1136/rmdopen-2021-002026

106. Fazekas-Pongor, V., Szarvas, Z., Danis, N., Juhász, A. F., Horváth, P., Csulak, E., Szabó, G. T., Varga, J. T., & Terebessy, A. (2022). Different patterns of excess all-cause mortality by age and sex in Hungary during the 2nd and 3rd waves of the COVID-19 pandemic. *GeroScience*, 44(5), 2361–2369. doi: 10.1007/s11357-022-00622-x

107. Fischer, C., Maponga, T. G., Yadouleton, A., Abílio, N., Aboce, E., Adewumi, P., Afonso, P., Akorli, J., Andriamandimby, S. F., Anga, L., Ashong, Y., Beloufa, M. A., Bensalem, A., Birtles, R., Boumba, A. L. M., Bwanga, F., Chaponda, M., Chibukira, P., Chico, R. M., Drexler, J. F. (2025). Emergence and spread of the

SARS-CoV-2 omicron (BA.1) variant across Africa: An observational study. *The Lancet Global Health*, 13(2), e256–e267. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00419-4

108. Forman, H. J., Zhang, H., & Rinna, A. (2009). Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine*, 30(1-2), 1–12. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.006

109. Fu, L., Baranova, A., Cao, H., & Zhang, F. (2023). Causal influences of osteoarthritis on COVID-19: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 10, 1287043. doi: 10.3389/fmed.2023.1287043

110. Fu, Z., Liu, P., Yang, D., Wang, F., Yuan, L., Lin, Z., & Jiang, J. (2012). Interleukin-18-induced inflammatory responses in synoviocytes and chondrocytes from osteoarthritic patients. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(4), 805–810. doi: 10.3892/ijmm.2012.1073

111. Fujii, Y., Liu, L., Yagasaki, L., Inotsume, M., Chiba, T., & Asahara, H. (2022). Cartilage homeostasis and osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6316. doi: 10.3390/ijms23116316

112. Galanta, Y. A. (2024). Analysis of the incidence and clinical manifestations of the post-COVID syndrome: Implications for modern medical research. *Ukrainian Medical Journal*, 165(259103). doi: 10.32471/umj.1680-3051.165.259103

113. Gasparotto, M., Framba, V., Piovella, C., Doria, A., & Iaccarino, L. (2021). Post-COVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clinical Rheumatology*, 40(8), 3357–3362. doi: 10.1007/s10067-021-05749-w

114. Gandhi, M., Yokoe, D., Havlir, D. (2020). Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 328, 2158–2160. doi: 10.1056/NEJMe2009758

115. Gawron, K. (2016). Endoplasmic reticulum stress in chondrodysplasias caused by mutations in collagen types II and X. *Cell Stress and Chaperones*, 21(6), 943–958. doi: 10.1007/s12192-016-0719-z

116. Ge, M., Sun, W., Xu, T., Yang, R., Zhang, K., Li, J., Zhao, Z., Gong, M., & Fu, W. (2025). Multi-omics analysis of synovial tissue and fluid reveals

differentially expressed proteins and metabolites in osteoarthritis. *Journal of Translational Medicine*, 23(1), 285. doi: 10.1186/s12967-025-06310-y

117. Gianfrancesco, M., Hyrich, K. L., Al-Adely, S., Carmona, L., Danila, M. I., Gossec, L., Izadi, Z., Jacobsohn, L., Katz, P., Lawson-Tovey, S., Mateus, E. F., Rush, S., Schmajuk, G., Simard, J., Strangfeld, A., Trupin, L., Wysham, K. D., Bhana, S., Costello, W., Robinson, P. C. (2020). Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(7), 859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871

118. Giryas, S., Bragazzi, N. L., Bridgewood, C., De Marco, G., & McGonagle, D. (2022). COVID-19 vasculitis and vasculopathy-Distinct immunopathology emerging from the close juxtaposition of Type II pneumocytes and pulmonary endothelial cells. *Seminars in Immunopathology*, 44(4), 515–533. doi: 10.1007/s00281-022-00928-6

119. Global Health 50/50. The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker. [Online Resource]. URL: globalhealth5050.org

120. Goldring, S. R. (2012). The role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 38(3), 569–589. doi: 10.1016/j.rdc.2008.07.001

121. Goldring, M. B., & Berenbaum, F. (2004). The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 427(Suppl), S37–S46. doi: 10.1097/01.blo.0000144484.69656.e4

122. Gonias, S. L., & Campana, W. M. (2014). LDL receptor-related protein-1: A regulator of inflammation in atherosclerosis, cancer, and injury to the nervous system. *The American Journal of Pathology*, 184(1), 18–27. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.08.029

123. Gracia-Ramos A.E., Martin-Nares E., Hernández-Molina G (2021). New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis, PMCID: PMC8700122 doi: 10.3390/cells10123592

124. Greenhalgh, T., Jimenez, J. L., Prather, K. A., et al. (2021). Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *The Lancet*, 397(10285), 1603-1605. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00869-2
125. Goth, L. (1991). A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica Chimica Acta*, 196(2–3), 143–151. doi: 10.1016/0009-8981(91)90067-m
126. Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., et al. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5), 2000547., doi: 10.1183/13993003.00547-2020
127. Gul, D., Arpa, M., Beyazal, M. S., & Erel, O. (2021). Assessment of thiol/disulphide homeostasis in patients with knee osteoarthritis. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)*, 58(1), 74–78. doi: 10.56042/ijbb.v58i1.25984
128. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., et al. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1017–1032., doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
129. Gupta, A., & Maffulli, N. (2025). Undenatured type II collagen for knee osteoarthritis. *Annals of Medicine*, 57(1), 2493306. doi: 10.1080/07853890.2025.2493306
130. Hasan, L. K., Deadwiler, B., Haratian, A., Bolia, I. K., Weber, A. E., & Petrigliano, F. A. (2021). Effects of COVID-19 on the musculoskeletal system: Clinician's guide. *Orthopedic Research and Reviews*, 13, 141–150. doi: 10.2147/ORR.S321884
131. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). Free radicals in biology and medicine (5th ed.). Oxford University Press. doi: 10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001
132. Han, Y., Li, X., Yan, M., Yang, M., Wang, S., Pan, J., Li, L., & Tan, J. (2019). Oxidative damage induces apoptosis and promotes calcification in disc cartilage endplate cell through ROS/MAPK/NF-kappaB pathway: Implications for disc degeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 516(3), 1026–1032. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.03.111

133. Haraden, C. A., Huebner, J. L., Hsueh, M.-F., Li, Y.-J., & Kraus, V. B. (2019). Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, 21, 146. doi: 10.1186/s13075-019-1923-x
134. Hariharan, A., Hakeem, A. R., Radhakrishnan, S., Reddy, M. S., & Rela, M. (2021). The role and therapeutic potential of NF-kappa-B pathway in severe COVID-19 patients. *Inflammopharmacology*, 29(1), 91–100. doi: 10.1007/s10787-020-00773-9
135. Harvey, A. P., Fuhrmeister, E. R., Cantrell, M., Pitol, A. K., Swarthout, J. M., Powers, J. E., Nadimpalli, M. L., Julian, T. R., & Pickering, A. J. (2021). Longitudinal monitoring of SARS-CoV-2 RNA on high-touch surfaces in a community setting. *Environmental Science & Technology Letters*, 8(2), 168–175. doi: 10.1021/acs.estlett.0c00875
136. Hawkins, C. L., & Davies, M. J. (2019). Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *The Journal of Biological Chemistry*, 294(51), 19683–19708. doi: 10.1074/jbc.REV119.006217
137. He, X., Lau, E. H., Wu, P., et al. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672–675. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5
138. Henrotin, Y. E., Bruckner, P., & Pujol, J. P. (2003). The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage, 11(10), 747–55. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00150-x.
139. Hodax, J. K., Quintos, J. B., Gruppuso, P., & Chen, Q. (2019). Aggrecan is required for chondrocyte differentiation in ATDC5 chondroprogenitor cells. *PLOS ONE*, 14(6), e0218399. doi: 10.1371/journal.pone.0218399
140. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
141. Hou, Y. J., Okuda, K., Edwards, C. E., Jensen, D. R., Asakura, T., Chen, I. C., Atshaves, S. E., Guiheux, J., Xue, J., Cui, X., Belperron, L. H., Blevins, R. C.,

Boucher, R. C., & Baric, R. S. (2020). SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*, 182(2), 429–446. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.042

142. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280., doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

143. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7

144. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506., doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

145. Huet, A. S., Dvorshchenko, K. O., Grebinyk, D. M., Borodin, S. V., Korotkyi, O. G., Savchuk, O. M., & Ostapchenko, L. I. (2025). COMP, TLR2, TLR4, and NFKB1 gene expression in synovial fluid cells of patients with osteoarthritis after SARS-CoV-2 infection. *Cytology and Genetics*, 59(3), 49–59. doi: 10.3103/S0095452725030090

146. Huet, A. S., Borodin, S. V., Dvorshchenko, K. O., Grebinyk, D. M., Savchuk, O. M., & Ostapchenko, L. I. (2023). Expression of *OLRI*, *ACAN*, and *LRPI* genes in the synovial membrane cells in patients with osteoarthritis after SARS-CoV2 infection. *Cytology and Genetics*, 57(3), 221–228. doi: 10.3103/S0095452723030118.

147. Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. (2019). Osteoarthritis. *The Lancet*, 393(10182), 1745–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9

148. Huzum, B., Curpan, A. S., Puha, B., Serban, D. N., Veliceasa, B., Necoara, R. M., Alexa, O., & Serban, I. L. (2022). Connections between orthopedic conditions and oxidative stress: Current perspective and the possible relevance of other factors, such as metabolic implications, antibiotic resistance, and COVID-19. *Medicina*, 58(3), Article 439. doi: 10.3390/medicina58030439

149. Hwang, H. S., & Kim, H. A. (2015). Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(11), 26035–26054. doi: 10.3390/ijms161125943
150. Iaruchy, A., Farlow, J., Skrypnyk, A., Matchyshyn, S., Kovalchuk, A., Demchyshyna, I., Rosada, M., Aregay, A. K., & Habicht, J. (2025). Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Ukraine from May 2022 to March 2024 reveals Omicron variant dynamics. *Viruses*, 17(7), 1000. doi: 10.3390/v17071000
151. Impact of COVID-19 vaccination on mortality and hospitalization: Evidence from the European Region / World Health Organization. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2022. 38 p. URL: www.who.int
152. Ioannidis, J. P. A. (2021). Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bulletin of the World Health Organization*, 99(1), 19-33F. doi: 10.2471/BLT.20.265892
153. Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287–293. doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001
154. Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Polski Merkurusz Lekarski*, 48(284), 124–127. doi: 10.32352946
155. Java, A., et al. (2020). The complement system in COVID-19: Friend and Foe. *JCI Insight*, 5(15), e140711. doi: 10.1172/jci.insight.140711
156. Jiang, Z. Y., Woollard, A. C., & Wolff, S. P. (1990). Hydrogen peroxide production during experimental protein glycation. *FEBS Letters*, 268(1), 69–71. doi: 10.1016/0014-5793(90)80974-n
157. Jiang, H., Ji, P., Shang, X., & Zhou, Y. (2023). Connection between osteoarthritis and nitric oxide: From pathophysiology to therapeutic target. *Molecules*, 28(4), 1683. doi: 10.3390/molecules28041683

158. Jin, X., et al. (2015). Circulating C-reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(4), 703–710. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204494
159. Joo, Y. B., Lim, Y. H., Kim, K. J., Park, K. S., & Park, Y. J. (2019). Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 21(1), 199., doi: 10.1186/s13075-019-1977-9
160. Joob, B., & Wiwanitkit, V. (2020). Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: observation. *Rheumatology International*, 40(5), 823., doi: 10.1007/s00296-020-04561-0
161. Joob, B., & Wiwanitkit, V. (2020). Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: Observation. *Rheumatology International*, 40(5), 823. doi: 10.1007/s00296-020-04561-0
162. Katz, J. N., Arant, K. R., & Loeser, R. F. (2021). Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA*, 325(6), 568–578. doi: 10.1001/jama.2020.22171
163. Katzourakis, A. (2022). COVID-19: Endemic doesn't mean harmless. *Nature*, 601(7894), 485. doi: 10.1038/d41586-022-00155-x.
164. Ke, Z., Oton, J., Qu, K., Cortese, M., Zila, V., McKeane, L., Nakane, T., Zivanov, J., Neufeldt, C. J., Cerikan, B., Lu, J. M., Peukes, I., Xiong, X., Kräusslich, H. G., Scheres, S. H. W., Bartenschlager, R., & Briggs, J. A. G. (2020). Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*, 588(7838), 498–502. doi: 10.1038/s41586-020-2665-2
165. Kim, Y., Kim, E.-K., & Jang, H. H. (2026). Moonlighting functions of mammalian peroxiredoxins in cellular signaling. *Antioxidants*, 15(2), 231. doi: 10.3390/antiox15020231
166. Kipnes, J., Mueller, J. S., Grodzinsky, A. J., Porter, R. M., & Diekman, B. O. (2020). Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) promotes cell proliferation and survival. *Journal of Biological Chemistry*, 295(16), 5321–5332. doi: 10.1074/jbc.RA119.011035

167. Kirou, Z., & Goulielmos, G. N. (2024). The role of the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway in SARS-CoV-2 infection. *Pathogens*, 13(2), Article 164. doi: 10.3390/pathogens13020164
168. Knights, A. J., Redding, S. J., & Maerz, T. (2023). Inflammation in osteoarthritis: The latest progress and ongoing challenges. *Current Opinion in Rheumatology*, 35(2), 128–134. doi: 10.1097/BOR.0000000000000925
169. Køster D, Egedal JH, Lomholt S, Hvid M, Jakobsen MR, Müller-Ladner U, Eibel H, Deleuran B, Kragstrup TW, Neumann E, Nielsen MA. Phenotypic and functional characterization of synovial fluid-derived fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021 Nov 12;11(1):22168. doi: 10.1038/s41598-021-01692-7.
170. Koike, M., Nojiri, H., Kanazawa, H., Sawa, M., Miyagawa, K., Yamaguchi, H., Iwase, Y., Kurosawa, H., Kaneko, K., & Ishijima, M. (2024). Correlation of the total superoxide dismutase activity between joint fluid and synovium in end-stage knee osteoarthritis. *Scientific Reports*, 14, Article 12151. doi: 10.1038/s41598-024-62614-x
171. Koike, M., Nojiri, H., Sawa, M., Mogami, Y., Tsushima, H., Kawaji, H., Iwase, Y., Kurosawa, H., & Kaneko, K. (2015). Mechanical overloading causes mitochondrial superoxide and SOD2 imbalance in chondrocytes resulting in cartilage degeneration. *Scientific Reports*, 5, Article 11722. doi: 10.1038/srep11722
172. Krawetz, R. J., Wu, Y. E., Bertram, K. L., Shonak, A., Masson, A. O., Ren, G., Leonard, C., Kapoor, M., Matyas, J. R., & Salo, P. T. (2022). Synovial mesenchymal progenitor derived aggrecan regulates cartilage homeostasis and endogenous repair capacity. *Cell Death & Disease*, 13(5), 470. doi: 10.1038/s41419-022-04919-1
173. Krenytska, D., Strubchevska, K., Kozyk, M., Vovk, T., Halenova, T., Kot, L., Raksha, N., Savchuk, O., Falalyeyeva, T., Tsyryuk, O., & Ostapchenko, L. (2023). Circulating levels of inflammatory cytokines and angiogenesis-related growth factors in patients with osteoarthritis after COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 10, 1168487. doi: 10.3389/fmed.2023.1168487

174. Kyburz, D., Brentano, F., & Gay, S. (2003). The role of Toll-like receptors in the pathogenesis of arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 5(3), 1–5. doi: 10.1186/ar758
175. Lambert, C., Zappia, J., Sanchez, C., Florin, A., Dubuc, J. E., & Henrotin, Y. (2021). The damage-associated molecular patterns (DAMPs) as potential targets to treat osteoarthritis: Perspectives from a review of the literature. *Frontiers in Medicine*, 7, 607186. doi: 10.3389/fmed.2020.607186
176. Lan, J., Ge, J., Yu, J., et al. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), 215–220., doi: 10.1038/s41586-020-2180-5
177. Lambert, C., Borderie, D., Dubuc, J. E., Rannou, F., & Henrotin, Y. (2019). Type II collagen peptide Coll2-1 is an actor of synovitis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(11), 1680–1691. doi: 10.1016/j.joca.2019.07.009
178. Lambova, S. N., Batsalova, T., Moten, D., & Dzhambazov, B. (2024). Cartilage oligomeric matrix protein in osteoarthritis and obesity—Do new considerations emerge? *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5263. doi: 10.3390/ijms25105263
179. Lauwers, M., Au, M., Yuan, S., & Wen, C. (2022). COVID-19 in joint ageing and osteoarthritis: Current status and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 720. doi: 10.3390/ijms23020720
180. Laforge, M., Elbim, C., Frère, C., Hémond, C., Massulli, C., Nussbaum, L., Rogerie, F., & Cassatella, M. A. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 515–516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
181. Lee C. Y., Lin R. T. P., Renia L., Ng L. F. P. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Front Immunol*. 2020 Apr 24;11:879. doi: 10.3389/fimmu.2020.00879
182. Lee, E., Ozigbo, A. A., Varon, J., Halma, M., Laezza, M., Ang, S. P., & Iglesias, J. (2025). Mitochondrial reactive oxygen species: A unifying mechanism in

long COVID and spike protein-associated injury: A narrative review. *Biomolecules*, 15(9), 1339. doi: 10.3390/biom15091339

183. Lepetsos, P., & Papavassiliou, A. G. (2016). ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Free Radical Biology and Medicine*, 96, 115–131. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.01.003

184. Lennicke, C., Cochemé, H. (2021) Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function. *Mol Cell*. Sep 16;81(18):3691-3707. doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.018

185. Leng P, Li D, Sun Y, Wang Y, Zhang H. Effects of human cyclooxygenase-2 gene silencing on synovial cells of rheumatoid arthritis mediated by lentivirus. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;46(sup3):S274-S280. doi: 10.1080/21691401.2018.1491479

186. Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, 7(6), e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9

187. Li, G., Yin, J., Gao, J., Cheng, T. S., Pavlos, N. J., Zhang, C., & Zheng, M. H. (2013). Subchondral bone in osteoarthritis: Insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Research & Therapy*, 15(6), Article R223. doi: 10.1186/ar4405

188. Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., Su, X., & Cao, B. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: Observations and hypotheses. *The Lancet*, 395(10235), 1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X

189. Li, P., Wang, A., Li, J., Li, X., Sun, W., & Liu, Q. (2021). COL2A1 mutation (c.611G>C) leads to early-onset osteoarthritis in a Chinese family. *International Journal of General Medicine*, 14, 2569–2574. doi: 10.2147/IJGM.S310050

190. Li, X., Zhao, C., Mao, C., Sun, G., Yang, F., Wang, L., & Wang, X. (2024). Oleic and linoleic acids promote chondrocyte apoptosis by inhibiting autophagy via downregulation of SIRT1/FOXO1 signaling. *Biochimica et Biophysica*

Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1870(4), 167090.
doi: 10.1016/j.bbadis.2024.167090

191. Liao, C. R., Wang, S. N., Zhu, S. Y., Wang, Y. Q., Li, Z. Z., Liu, Z. Y., Jiang, W. S., Chen, J. T., & Wu, Q. (2020). Advanced oxidation protein products increase TNF- α and IL-1 β expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression. *Redox Biology*, 28, Article 101306. doi: 10.1016/j.redox.2019.101306

192. Libby, P., & Lüscher, T. (2020). COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*, 41(32), 3038–3044., doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623

193. Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353

194. Lillis, A. P., Van Duyn, L. B., Murphy-Ullrich, J. E., & Strickland, D. K. (2008). LDL receptor-related protein 1: Unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies. *Physiological Reviews*, 88(3), 887–918. doi: 10.1152/physrev.00033.2007

195. Liu, Z., Sun, J., Liang, T., & Huang, X. (2021). Increased expression of cyclooxygenase-2 in synovium tissues and synovial fluid from patients with knee osteoarthritis is associated with downregulated microRNA-758-3p expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(3), 1001. doi: 10.3892/etm.2021.10433

196. 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. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 1001212. doi: 10.3389/fmolb.2022.1001212

197. Livak, K., Schmittgen, T. (2001) Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)). *Methods* 25(4):402-408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.

198. Liu, D., Xiao, W.-F., & Li, Y.-S. (2023). The diagnostic and prognostic value of synovial fluid analysis in joint diseases. *Methods in Molecular Biology*, 2695, 295–308. doi: 10.1007/978-1-0716-3346-5_20
199. Liu, Y., & Rocklöv, J. (2021). The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *Journal of Travel Medicine*, 28(7), taab124. doi: 10.1093/jtm/taab124
200. Liu, F., Lu, Y., Wang, X., Sun, S., Pan, H., Wang, M., Wang, Z., Zhang, W., Ma, S., Sun, G., Chu, Q., Wang, S., Qu, J., & Liu, G. H. (2024). Identification of FOXO1 as a geroprotector in human synovium through single-nucleus transcriptomic profiling. *Protein & Cell*, 15(6), 441–459. doi: 10.1093/procel/pwad060
201. 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. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, Article 1001212. doi: 10.3389/fmolb.2022.1001212
202. Liu, Y., Zhang, Z., Li, T., Xu, H., & Zhang, H. (2022). Senescence in osteoarthritis: From mechanism to potential treatment. *Arthritis Research & Therapy*, 24(1), 174. doi: 10.1186/s13075-022-02859-x
203. Lo, M. Y., & Kim, H. T. (2004). Chondrocyte apoptosis induced by hydrogen peroxide requires caspase activation but not mitochondrial pore transition. *Journal of Orthopaedic Research*, 22(5), 1120–1125. doi: 10.1016/j.orthres.2003.12.022
204. Loeser, R. F. (2009). Aging and osteoarthritis: The role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17(8), 971–979. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.002
205. Loffredo, L., & Violi, F. (2020). COVID-19 and cardiovascular injury: A role for oxidative stress and antioxidant treatment? *International Journal of Cardiology*, 312, 36. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.066
206. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., et al. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11, 16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8

207. Lotz, M. K., & Caramés, B. (2011). Autophagy and cartilage homeostasis mechanisms in joint health, aging and OA. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(10), 579–587. doi: 10.1038/nrrheum.2011.109
208. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265–275.
209. Luo, Y., Lin, Z., Chen, Y., & Liu, Q. (2024). Chondrocyte autophagy mechanism and therapeutic prospects in osteoarthritis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1472613. doi: 10.3389/fcell.2024.1472613
210. Lu, S., Liu, Z., Qi, M., Wang, Y., Chang, L., Bai, X., Jiao, Y., Chen, X., & Zhen, J. (2024). Ferroptosis and its role in osteoarthritis: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1510390. doi: 10.3389/fcell.2024.1510390
211. Liu, Y., Zhang, Z., Li, T., Xu, H., & Zhang, H. (2022). Senescence in osteoarthritis: From mechanism to potential treatment. *Arthritis Research & Therapy*, 24(1), Article 174. doi: 10.1186/s13075-022-02859-x
212. Luísa Rosa de Moraes Palma Crivelenti, Marina Martins Nascimento Frazão, Marina Paiva de Melo Maia, Francisco Hugo Rodrigues Gomes, Luciana Martins de Carvalho Chronic arthritis related to SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient: A case report *Braz. J. Infect. Dis.* May-Jun 2021;25(3):101585. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101585. Epub 2021 May 14
213. Markov, P. V., Gandy, A., Katzourakis, A., & Ratmann, O. (2023). The evolution of SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 21(6), 361-379. doi: 10.1038/s41579-023-00878-2.
214. Marnett, L. J. (1999). Lipid peroxidation — DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 424(1-2), 83–95. doi: 10.1016/s0027-5107(99)00010-x
215. Martel-Pelletier, J., Pelletier, J. P., & Fahmi, H. (2003). Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 33(3), 155–167. doi: 10.1016/s0049-0172(03)00134-3

216. Mason, R. J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*, 55(4), 2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
217. Matsuzaki, T., Alvarez-Garcia, O., Mokuda, S., Nagira, K., Olmer, M., Gamini, R., Miyata, K., Akasaki, Y., Su, A. I., Asahara, H., & Lotz, M. K. (2018). FoxO transcription factors influence cartilage maturation, homeostasis and osteoarthritis pathogenesis by modulating autophagy and proteoglycan 4. *Science Translational Medicine*, 10(428), ean0746. doi: 10.1126/scitranslmed.aan0746
218. Mazzetti, I., Grigolo, B., Pulsatelli, L., Dolzani, P., Silvestri, T., Roseti, L., Meliconi, R., & Facchini, A. (2001). Differential roles of nitric oxide and oxygen radicals in chondrocytes affected by osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clinical Science*, 101(6), 593–599. doi: 10.1042/cs1010593
219. McConnell, S., Kolopack, P., Davis, A. (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. doi: 10.1002/1529-0131(200110)45:5<453:aid-art365>3.0.co;2-w
220. Meffre, E., & Akkaya, M. (2023). B-cell deregulation in autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, 23(12), 811–826. doi: 10.1038/s41577-023-00898-3
221. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
222. Menni, C., Valdes, A. M., Polidori, L., Antonelli, M., Penfold, R. S., Nogal, A., Louca, P., May, A., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Chan, A. T., Wolf, J., Ourselein, S., Steves, C. J., & Spector, T. D. (2022). Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: A prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet*, 399(10335), 1618–1624. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.

223. Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., & Sax, P. E. (2021). Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Annals of Internal Medicine*, 174(1), 69–79. doi: 10.7326/M20-5008
224. 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>
225. Ministry of Health of Ukraine. (2009). Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia klinichnykh vyprobuvan likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprobuvan i Typovoho polozhennia pro komisii z pytan etyky [On approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the Model regulation on ethics committees] (Order No. 690; as amended by Order No. 523, dated July 12, 2012). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>
226. Mobasheri, A., Lewis, R., Barrett-Jolley, R., Bastiaansen-Jenniskens, Y., Beer, K., Belba, C., Conzelmann, C., de Girolamo, L., de Luca, P., de Vries-Ennis, J., Ehnert, S., Grad, S., Gualerzi, A., Hackl, M., Henrotin, Y., Hilger, C., van de Loo, F. A., Mach, M., Mahon, M., ... & Wood, S. (2019). Ion channels in articular chondrocytes: Spatiotemporal regulation of ion transport and its role in osteoarthritis. *Frontiers in Physiology*, 10, 1074. doi: 10.3389/fphys.2019.01074
227. Mobasheri, A., Saarakkala, S., Finnilä, M., Karsdal, M. A., Bay-Jensen, A. C., & van Spil, W. E. (2019). Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Research*, 8, Article 2091. doi: 10.12688/f1000research.20575.1
228. Mortezaee, K., & Majidpoor, J. (2022). Cellular immune states in SARS-CoV-2-induced disease. *Frontiers in Immunology*, 13, 1016304. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016304
229. Moreau, C., & Issakidis-Bourguet, E. (2022). A simplified method to assay protein carbonylation by spectrophotometry. *Methods in Molecular Biology*, 2526, 135–141. doi: 10.1007/978-1-0716-2469-2_10.

230. Mouterde, G., Daïen, C., & Lukas, C. (2021). Osteoarthritis and COVID-19: A bad combination? *Joint Bone Spine*, 88(4), 105156. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105156
231. Msemburi, W., Karlinsky, A., Knutson, V., Aleshin-Guendel, S., Chatterji, S., & Wakefield, J. (2023). The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*, 613(7942), 130–137. doi: 10.1038/s41586-022-05522-2
232. Muhammad Shariq Mukarram, Muhammad Ishaq Ghauri, Sehrish Sethar, Nasir Afsar, Amir Riaz, Khizra Ishaq COVID-19: An Emerging Culprit of Inflammatory Arthritis *Case Rep. Rheumatol.* 2021 Apr 26;2021:6610340. doi: 10.1155/2021/6610340. eCollection 2021
233. Mukherjee, A., & Das, B. (2024). The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomaterials and Biosystems*, 13, 100090. doi: 10.1016/j.bbiosy.2024.100090
234. Muncie, J. M., & Weaver, V. M. (2018). The physical and biochemical properties of the extracellular matrix regulate cell fate. *Current Topics in Developmental Biology*, 130, 1–37. doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.02.002
235. Mukarram, M., Ishaq, M., Sethar, S., Afsar, N., Riaz, A., Ishaq, K. (2021). COVID-19: An emerging culprit of inflammatory arthritis case. *Rep. Rheumatol.* 2021 Apr 26;6610340. doi: 10.1155/2021/6610340
236. Nappi, F., & Avtaar Singh, S. S. (2023). SARS-CoV-2-induced myocarditis: A state-of-the-art review. *Viruses*, 15(4), 916. doi: 10.3390/v15040916
237. Niedernhofer, L. J., Daniels, J. S., Rouzer, C. A., Greene, R. E., & Marnett, L. J. (2003). Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, is mutagenic in human cells. *Journal of Biological Chemistry*, 278(33), 31426–31433. doi: 10.1074/jbc.M212549200
238. Nerenberg, M. S., Ginzler, E. M., & Putterman, C. (2021). Musculoskeletal manifestations of chronic viral infections (HBV, HCV, HIV). *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 47(1), 101–115., doi: 10.1016/j.rdc.2020.09.006

239. Netea, M. G., Joosten, L. A. B., Latz, E., Mills, K. H. G., Natoli, G., Stunnenberg, H. G., O'Neill, L. A. J., & Xavier, R. J. (2016). Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 352(6284), aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
240. Nogrady, B. (2020). What the data say about asymptomatic COVID infections. *Nature* 2020, 587, 534–535. doi: 10.1038/d41586-020-03141-3
241. O'Mahoney, L. L., Routen, A., Gill, C., Bakane, A., Retzer, A., Schreiber, J., & Khunti, K. (2023). The prevalence and long-term health effects of Long COVID among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*, 55, 101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762
242. Okoli, G. N., Neilson, C. J., & Abou-Setta, A. M. (2022). Correlation between country-level numbers of COVID-19 cases and mortalities, and country-level characteristics: A global study. *Scandinavian Journal of Public Health*, 50(6), 810–818. doi: 10.1177/14034948221098925
243. Oeckinghaus, A., & Ghosh, S. (2009). The NF- κ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(4), a000034. doi: 10.1101/cshperspect.a000034.
244. Oliviero, F., & Mandell, B. F. (2023). Synovial fluid analysis: Relevance for daily clinical practice. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 37(1), 101848. doi: 10.1016/j.berh.2023.101848
245. Ono, K., Kishimoto, M., Shimasaki, T., et al. (2020). Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*, 6(2), e001350., doi: 10.1136/rmdopen-2020-001350
246. Oran, D. P., & Topol, E. J. (2021). The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 174(5), 655–662. doi: 10.7326/M20-6976.
247. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. University of Oxford, 2026. [Online Resource]. URL: ourworldindata.org

248. Özdemir Ö, Arslan Z. Issues related to post-COVID-19 syndrome. *World J Methodol*. 2022 Jul 20;12(4):224-234. doi: 10.5662/wjm.v12.i4.224
249. Pan, X. W., Xu, D., Zhang, H., et al. (2020). Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the efficiency of SARS-CoV-2 combined with ACE2. *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1114-1116. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1.
250. Parisi S., Borrelli R., Bianchi S., Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19 *Lancet. Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):e655-e657. Epub 2020 Oct 5. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30348-9
251. Patel, S., Foster, C., Patel, K., Hunter, M., Isales, C. M., & Fulzele, S. (2025). Musculoskeletal complications in COVID-19: Exploring the role of key biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), 8569. doi: 10.3390/ijms26178569
252. Patra, T., Meyer, K., Geerling, L., Isbell, T. S., Hoft, D. F., Brien, J., Pinto, A. K., Ray, R. B., & Ray, R. (2020). SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLOS Pathogens*, 16(12), e1009128. doi: 10.1371/journal.ppat.1009128
253. Pavelka, M., Van-Zandvoort, K., Abbott, S., Sherratt, K., Majdan, M., Jarčuška, P., Krajčí, M., Flasche, S., & Funk, S. (2021). The impact of population-wide rapid antigen testing on SARS-CoV-2 prevalence in Slovakia. *Science*, 372(6542), 635–641. doi: 10.1126/science.abf9648
254. Phetsouphanh, C., Darley, D. R., Wilson, D. B., Howe, A., Munier, C. M. L., Patel, S. K., Juno, J. A., Burrell, L. M., Kent, S. J., Dore, G. J., Kelleher, A. D., & Matthews, G. V. (2022). Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*, 23(2), 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
255. Peckham, H., de Gruijter, N. M., Raine, C., et al. (2020). Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nature Communications*, 11(1), 6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6

256. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805–1812. doi:10.1172/JCI18921
257. Peiris, J. S. M., Yuen, K. Y., Osterhaus, A. D. M. E., & Stöhr, K. (2003). The severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 349(25), 2431–2441. doi: 10.1056/NEJMra0324
258. Peiris, J. S., Chu, C. M., Cheng, V. C., et al. (2003). Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*, 361(9371), 1767-1772. doi:10.1016/S0140-6736(03)13412-5
259. Gates, B. (2020). Responding to Covid-19 — A once-in-a-century pandemic? *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1677–1679. doi: 10.1056/NEJMp2003762
260. Peters, H., Rockel, J. S., Little, C. B., & Kapoor, M. (2025). Synovial fluid as a complex molecular pool contributing to knee osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 21(8), 447–464. doi: 10.1038/s41584-025-01271-4
261. Phetsouphanh, C., et al. (2022). Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*, 23(2), 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
262. Pilz, S., Theiler-Schwetz, V., Trummer, C., et al. (2023). SARS-CoV-2 hybrid immunity: silver bullet against the pandemic? *Infection*, 51(3), 569-575. doi: 10.1007/s11033-022-08162-w
263. Pitscheider L, Karolyi M, Burkert FR, Helbok R, Wanschitz JV, Horlings C, Pawelka E, Omid S, Traugott M, Seitz T, Zoufaly A, Lindeck-Pozza E, Wöll E, Beer R, Seiwald S, Bellmann-Weiler R, Hegen H, Löscher WN. Muscle involvement in SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3411-3417. doi: 10.1111/ene.14564
264. Podavalenko, A., Malysh, N., Zadorozhna, V., Zhuk, K., Zaitseva, G., & Chorna, I. (2023). Analysis of the epidemic situation of the COVID-19 coronavirus infection in Ukraine. *Folia Medica Cracoviensia*, 63(1), 109–120. doi: 10.24425/fmc.2023.145434

265. Puelles, V. G., Lütgehetmann, M., Sperhake, J. P., et al. (2020). Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400
266. Qin, C., Chen, K., Sun, Y., Wang, C., Yu, Y., Zhu, H., & Zou, G. (2025). IRS2/FOXO1 mitigates osteoarthritis by regulating chondrocyte autophagy and mitochondrial function. *Molecular Medicine*, 31(1), 293. doi: 10.1186/s10020-025-01346-8
267. Radi, R. (2018). Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(23), 5839–5848. doi: 10.1073/pnas.1804932115
268. Raghavan, S., Kenchappa, D. B., & Leo, M. D. (2021). SARS-CoV-2 spike protein induces degradation of junctional proteins that maintain endothelial barrier integrity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 687783., doi: 10.3389/fcvm.2021.687783
269. Rapp, A. E., & Zaucke, F. (2023). Cartilage extracellular matrix-derived matrikines in osteoarthritis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 324(2), C377–C394. doi: 10.1152/ajpcell.00464.2022
270. Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 986–1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449
271. Rigoglou, S., & Papavassiliou, A. G. (2013). The NF-κB signalling pathway in osteoarthritis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45(11), 2580–2584. doi: 10.1016/j.biocel.2013.08.018
272. Riegger, J., Schoppa, A., Ruths, L., Haffner-Luntzer, M., & Ignatius, A. (2023). Oxidative stress as a key modulator of cell fate decision in osteoarthritis and osteoporosis: A narrative review. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 28(1), Article 76. doi: 10.1186/s11658-023-00489-y
273. Robinson, W. H., Lepus, C. M., Wang, Q., Raghu, H., Mao, R., Lindstrom, T. M., & Sokolove, J. (2016). Low-grade inflammation as a key mediator

of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(10), 580–592. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136

274. Rowley, D., Gutteridge, JMC., Blake, D., Farr, M., Halliwell, B. (1984). Lipid peroxidation in rheumatoid arthritis: thiobarbituric acid-reactive material and catalytic iron salts in synovial fluid from rheumatoid patients. *Clin Sci* 66:691-5. doi: 10.1042/cs0660691.

275. Ronco, C., Reis, T., & Husain-Syed, F. (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 738–742., doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0

276. Rose, B. J., & Kooyman, D. L. (2016). A tale of two joints: The role of matrix metalloproteases in cartilage biology. *Disease Markers*, 2016, Article 4895050. doi: 10.1155/2016/4895050

277. Rosner, I., Rozenbaum, M., & Slobodin, G. (2020). Viral arthritis: A review in the era of COVID-19. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 34(5), 101593., doi: 10.1016/j.berh.2020.101593

278. Roughley, P. J., & Mort, J. S. (2014). The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 1(1), 8. doi: 10.1186/s40634-014-0008-7

279. Ruiz-Del-Valle, V., Sarabia de Ardanaz, L., Navidad-Fuentes, M., Martín-Martín, I., & Lobato-Cano, R. (2022). Reactive arthritis with SARS-CoV-2 as a trigger. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 18(8), 490–492. doi: 10.1016/j.reumae.2021.11.002

280. Shabbir, S., Raza, M. H., Arshad, M., & Khan, M. J. (2021). The interplay between the immune system and SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Archives of Virology*, 166(8), 2109–2117. doi: 10.1007/s00705-021-05091-1

281. Saito, K., Tatokoro, M., Fujii, Y., Iimura, Y., Koga, F., Kawakami, S., & Kihara, K. (2009). Impact of C-reactive protein kinetics on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *European Urology*, 55(5), 1145–1153. doi: 10.1016/j.eururo.2008.10.012

282. Sah, P., Fitzpatrick, M. C., Zimmer, C. F., et al. (2021). Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 118(34), e2109229118. doi: 10.1073/pnas.2109229118
283. Sanchez-Lopez, E., Coras, R., Torres, A., Lane, N. E., & Guma, M. (2022). Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nature Reviews Rheumatology*, 18(5), 258–275. doi: 10.1038/s41584-022-00749-9
284. Santamaria-Castro, I., Leiva-Rebollo, R., Marín-Wong, S., Jimenez-Guardeño, J. M., & Ortega-Prieto, A. M. (2025). Molecular mechanisms of SARS-CoV-2 entry: Implications for biomedical strategies. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 89(3), Article e0026024. doi: 10.1128/mmbr.00260-24
285. Saricaoglu, E. M., Hasanoglu, I., & Guner, R. (2021). The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 192–193. doi: 10.1002/jmv.26296
286. Seydzadeh, S., Kiani, A., & Mansouri, V. (2023). Epigenetic memory in the pathogenesis of osteoarthritis: A review. *Osteoarthritis and Cartilage*, 31(4), 450–462. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.011
287. Scanzello, C. R., & Goldring, S. R. (2012). The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 51(2), 249–257. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.012
288. Scanzello, C. R., Plaas, A., & Crow, M. K. (2008). Innate immune activation in traumatic mechanisms of osteoarthritis: Role of Toll-like receptors. *Arthritis & Rheumatism*, 58(4), 1011–1022. doi: 10.1002/art.23340
289. Scott, J. L., Gabrielides, C., Davidson, R. K., Swingle, T. E., Clark, I. M., Wallis, G. A., Boot-Handford, R. P., Kirkwood, T. B. L., Taylor, R. W., & Young, D. A. (2010). Superoxide dismutase downregulation in osteoarthritis progression and end-stage disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(8), 1502–1510. doi: 10.1136/ard.2009.119966
290. Scurati-Manzoni, E., Fossati, C., Mazzucchelli, I., Settas, L., Capsoni, F., & Sarzi-Puttini, P. (2012). C-reactive protein and the WOMAC index in patients

with osteoarthritis. *Rheumatology International*, 32(1), 123–128.
doi: 10.1007/s00296-010-1555-5

291. Scurat, V., Gao, L., & Madry, H. (2020). Fibrinogen degradation products and their role in joint inflammation. *Journal of Orthopaedic Research*, 38(11), 2315–2324. doi: 10.1002/jor.24641

292. Schiffrin, E. L., Flacco, M. E., Martone, A. M., & Manzoli, L. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease: Role of nitric oxide and endothelial dysfunction. *American Journal of Hypertension*, 33(9), 785–787. doi: 10.1093/ajh/hpaa103

293. Schwarz, B., Sharma, L., Schaenman, J., Dela Cruz, C. S., & Habbane, M. (2021). Severe SARS-CoV-2 infection induces a cascade of regulatory lipid mediators. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(12), 1500–1510. doi: 10.1164/rccm.202011-4047OC

294. Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007

295. Sell, D. R., & Monnier, V. M. (2012). Molecular basis of arterial stiffening: Role of glycation — a mini-review. *Gerontology*, 58(4), 341–351. doi: 10.1159/000334668.

296. Shimasaki, H. (1994). Assay of fluorescent lipid peroxidation products // *Methods Enzymol.* 233:338-46. doi: 10.1016/s0076-6879(94)33039-5.

297. Shringarpure, R., Grune, T., & Davies, K. J. (2001). Protein oxidation and 20S proteasome-dependent proteolysis in mammalian cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 58(10), 1442–1450. doi: 10.1007/PL00000787

298. Shahab, U., Ahmad, S., Moinuddin, Dixit, K., Habib, S., Alam, K., & Ali, A. (2012). Hydroxyl radical modification of collagen type II increases its arthritogenicity and immunogenicity. *PLoS ONE*, 7(2), Article e31199. doi: 10.1371/journal.pone.0031199

299. Siddiq, M. A. B., Rathore, F. A., Clegg, D. O., & Rasker, J. J. (2022). Reactive arthritis and COVID-19: an update on the pathogenesis and clinical

features. *Rheumatology International*, 42(11), 1891–1904. doi: 10.1007/s00296-022-05187-y

300. Siddiq, M. A. B., Rathore, F. A., Clegg, D. O., & Rasker, J. J. (2022). Reactive arthritis and COVID-19: an update on the pathogenesis and clinical features. *Rheumatology International*, 42(11), 1891–1904., doi: 10.1007/s00296-022-05187-y

301. Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383. doi: 10.1038/s41580-020-0230-3

302. Jia, Z. K., Li, H. Y., Liang, Y. L., Potempa, L. A., Ji, S. R., & Wu, Y. (2018). Monomeric C-reactive protein binds and neutralizes receptor activator of NF- κ B ligand-induced osteoclast differentiation. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 234. doi: 10.3389/fimmu.2018.00234

303. Smail, A., Ahmed, F., & Al-Amad, S. (2020). Viral Arthritis: A Clinical Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2134. doi: 10.3390/jcm9072134

304. Smith, M. M., & Melrose, J. (2025). COMP is a biomarker of cartilage destruction, extracellular matrix and vascular remodeling and tissue repair. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 9182. doi: 10.3390/ijms26189182

305. Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.

306. Shin, D., Choi, J. H., Jeon, M. J., Hong, S., Lee, H., Won, S. J., Kim, D. H., Bu, J., Ryu, D. J., & Lee, J. U. (2026). Synovial exosomal type II collagen as a biomarker for osteoarthritis progression: From molecular evaluation to AI-powered SERS-based diagnosis. *Biosensors and Bioelectronics*, 293, 118180. doi: 10.1016/j.bios.2025.118180

307. Sohn, K. M., Lee, S. G., Kim, H. J., Kim, S. I., Choi, Y. J., Kim, S. J., Lee, J. S., & Kim, Y. S. (2020). Toll-like receptor 4 mediator of SARS-CoV-2 spike protein-induced inflammation. *Cell Reports*, 33(10), Article 108493. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108493

308. Soltés, L., Mendichi, R., Kogan, G., Schiller, J., Stankovska, M., & Arnhold, J. (2006). Degradative action of reactive oxygen species on hyaluronan. *Biomacromolecules*, 7(3), 659–668. doi: 10.1021/bm050867v
309. Sornette, D., Mearns, E., Schatz, M., & Wu, K. (2020). Interpreting, analysing and modelling COVID-19 mortality data. *Nonlinear Dynamics*, 101(3), 1751–1776. doi: 10.1007/s11071-020-05966-z
310. Ssentongo, P., Ssentongo, A. E., Ba, D. M., et al. (2020). Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 15(8), e0238215., doi: 10.1371/journal.pone.0238215
311. Stadnytskyi, V., Bax, C. E., Bax, A., & Anfinrud, P. (2020). The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(22), 11875–11877. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>
312. Stadtman, E. R., & Levine, R. L. (2003). Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 25(3-4), 105–118. doi: 10.1007/s00726-003-0011-2
313. Stadtman, E. R. (2004). Role of oxidized amino acids in protein breakdown and stability. *Methods in Molecular Biology*, 257, 1–16. doi: 10.1385/1-59259-712-4:001
314. Strangfeld, A., Schäfer, M., Gianfrancesco, M. A., Lawson-Tovey, S., Liew, J. W., Allen, B. M., Mateus, E. F., Papagoras, C., Schmajuk, G., Robinson, P. C., Wallace, Z. S., Grainger, R., Hausmann, J. S., Yazdany, J., Machado, P. M., & Sufka, P. (2021). Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(7), 930–942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
315. Stolberg-Stolberg, J., Boettcher, A., Sambale, M., Stuecker, S., Sherwood, J., Raschke, M., Pap, T., & Bertrand, J. (2022). Toll-like receptor 3

activation promotes joint degeneration in osteoarthritis. *Cell Death & Disease*, 13(3), 224. doi: 10.1038/s41419-022-04680-5

316. Su, C. M., Wang, L., & Yoo, D. (2021). Activation of NF- κ B signaling pathway by SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 603418. doi: 10.3389/fimmu.2021.603418

317. Surapaneni, K. M., & Venkataramana, G. (2007). Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis. *Indian Journal of Medical Sciences*, 61(1), 9–14. doi: 10.4103/0019-5359.29592

318. Sun, K., Zhang, X., Hou, L., Lu, F., Liu, H., Zheng, Z., Guo, Z., Xu, J., Ruan, Z., Hou, Y., He, J., Guo, F., & Yang, K. (2025). TRPM2-mediated feed-forward loop promotes chondrocyte damage in osteoarthritis via calcium-cGAS-STING-NF-kappaB pathway. *Journal of Advanced Research*, 75, 213–227. doi: 10.1016/j.jare.2024.11.007

319. Suter, P. M., Schär, M. O., Barg, A., & Hügler, T. (2014). High-sensitivity C-reactive protein in the synovial fluid of patients with osteoarthritis. *Current Rheumatology Reviews*, 10(2), 115–121. doi: 10.2174/1573397110666141124115124

320. Montes-González, J. A., Pérez-Navarro, M., Macias-Palacios, M. Z., Rivas-Ruiz, R., & Castro-Rios, A. (2023). Protection of hybrid immunity against SARS-CoV-2 reinfection and severe COVID-19 during periods of Omicron variant predominance in Mexico. *Frontiers in Public Health*, 11, Article 1146059. doi: 10.3389/fpubh.2023.1146059

321. Simopoulou, T., Malizos, K. N., & Tsezou, A. (2007). Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) expression in human articular chondrocytes. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 25(4), 605–612. doi: 10.1002/art.20581

322. Swarnakar, R., Jenifa, S., & Wadhwa, S. (2022). Musculoskeletal complications in long COVID-19: A systematic review. *World Journal of Virology*, 11(6), 485–495. doi: 10.5501/wjv.v11.i6.485

323. Syx, D., Miller, R. E., & Malfait, A. M. (2021). Osteoarthritis pain: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(7), 412–428. doi: 10.1038/s41584-021-00624-4.
324. Tamer, T. M. (2013). Hyaluronan and synovial joint: Function, distribution and healing. *Interdisciplinary Toxicology*, 6(3), 111–125. doi: 10.2478/intox-2013-0019
325. Thiele, J. R., Habersberger, J., Braig, D., Schmidt, Y., Goerendt, K., Maurer, V., Bannasch, H., Scheichl, A., Peter, K., & Eisenhardt, S. U. (2014). Dissociation of C-reactive protein and its role in inflammation and fibrosis. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 56, 161–166. doi: 10.1016/j.biocel.2014.10.015
326. Thielen, N. G. M., Van der Kraan, P. M., & Van Caam, A. P. M. (2019). TGF β /BMP signaling pathway in cartilage homeostasis. *Cells*, 8(9), 969. doi: 10.3390/cells8090969
327. Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J. E., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F., Mei, A., Ha, Y. H., Wang, H. A., Casanovas-Massana, A., Wyllie, A. L., . . . Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588(7837), 315–320. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3
328. Taylor, J. P., & Tse, H. M. (2021). The role of NADPH oxidases in infectious and inflammatory diseases. *Redox Biology*, 48, 102159. doi: 10.1016/j.redox.2021.102159
329. Thomas, R., Jay, G. D., & Schmidt, T. A. (2021). The impact of SARS-CoV-2 on chondrocyte function and cartilage integrity. *Osteoarthritis and Cartilage*, 29, S145–S146. doi: 10.1016/j.joca.2021.02.203
330. Tian, B., Zhang, L., Zheng, J., & Kang, X. (2024). The role of NF-kappaB-SOX9 signalling pathway in osteoarthritis. *Heliyon*, 10(17), e37191. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e37191

331. Tuharov, Y., Krenytska, D., Halenova, T., Kot, L., Raksha, N., Savchuk, O., Prysiashniuk, L., Matkivska, R., Falalyeyeva, T., & Ostapchenko, L. (2023). Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in patients with osteoarthritis after recovery from COVID-19. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 18(2), 123–128. doi: 10.2174/1574887118666230131141608
332. Turell, L., Radi, R., & Alvarez, B. (2013). The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 244–253. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.050
333. Tuta-Quintero E, Santacruz JC, Camacho J, Olivella J, Collazos E, Gómez JC, Ochoa DA, Salazar Villa J, Rodríguez JE, Pérez DF, Gutiérrez J, Sanabria-Sarmiento R, Herrera CE. Clinical relationship between reactive arthritis and SARS-CoV-2 infection: A scoping review. *Rev Colomb Reumatol*. 2023 Jun 2. doi: 10.1016/j.rcreu.2023.04.001
334. Tuzcu A, Baykara RA, Omma A, Acet GK, Dogan E, Cure MC, Sandikci SC, Cure E, Neşelioğlu S, Erel O. Thiol/Disulfide homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Rom J Intern Med*. 2019 Mar 1;57(1):30-36. doi: 10.2478/rjim-2018-0025.
335. Udomsinprasert, W., Mookkhan, N., Tabtimnark, T., Aramruang, T., Ungsudechachai, T., Saengsiwaritt, W., Jittikoon, J., Chaikledkaew, U., & Honsawek, S. (2024). Cartilage oligomeric matrix protein as a potential biomarker for knee osteoarthritis. *Bone & Joint Research*, 13(6), 261–271. doi: 10.1302/2046-3758.136.BJR-2023-0180.R1
336. Uraki, R., Korber, B., Diamond, M. S., & Kawaoka, Y. (2026). SARS-CoV-2 variants: Biology, pathogenicity, immunity and control. *Nature Reviews Microbiology*, 24(1), 8–28. doi: 10.1038/s41579-025-01255-x
337. Vavilin, V. A., Korolkova, O. Y., Kasitskaya, M. A., & Gevorgian, M. M. (2021). Endogenous intoxication markers and oxidative stress in pathogenesis of chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), Article 6742. doi: 10.3390/ijms22136742

338. Vafaei Nasab, M. R., Tirandazi, B., BaradaranFar, A., & Shamsi, F. (2025). Musculoskeletal symptoms in COVID-19 survivors: A brief report on outcomes after 1 and 3 months of hospitalization. *Journal of Education and Health Promotion, 14*(1), 151. doi: 10.4103/jehp.jehp_151_25
339. Van der Kraan, P. M., Blaney Davidson, E. N., Blom, A., & Van den Berg, W. B. (2009). TGF-beta signaling in chondrocyte terminal differentiation and osteoarthritis: Modulation and integration of signaling pathways through receptor-Smads. *Osteoarthritis and Cartilage, 17*(12), 1539–1545. doi: 10.1016/j.joca.2009.06.008
340. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., et al. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine, 382*(16), 1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
341. Van Tin, H., Rethi, L., Higa, S., Kao, Y. H., & Chen, Y. J. (2024). Spike protein of SARS-CoV-2 activates cardiac fibrogenesis through NLRP3 inflammasomes and NF-kappaB signaling. *Cells, 13*(16), 1331. doi: 10.3390/cells13161331
342. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet, 395*(10234), 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
343. Vassilopoulos, D., & Calabrese, L. H. (2008). Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. *Arthritis Research & Therapy, 10*(5), 215. doi: 10.1186/ar2497
344. Vavilin, V. A., Safronova, O. G., Panin, L. E., & Khrapov, V. V. (2021). Endogenous intoxication markers and oxidative stress in pathogenesis of chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(13), 6742. doi: 10.3390/ijms22136742
345. Verrastro, I., Pasha, S., Jensen, K. T., Pitt, A. R., & Spickett, C. M. (2015). Mass spectrometry-based methods for identifying oxidized proteins in

disease: advances and challenges. *Biomolecules*, 5(2):378-411. doi: 10.3390/biom5020378,

346. Viana, R., Moyo, S., Amoako, D. G., et al. (2022). Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature*, 603(7902), 679-686., doi: 10.1038/s41586-022-04411-y

347. Violi, F., Oliva, A., Cangemi, R., Ceccarelli, G., Pignatelli, P., Carnevale, R., Cammisotto, V., Lichtner, M., Alessandri, F., De Angelis, M., Miele, M. C., D'Ettore, G., Ruberto, F., Venditti, M., Pugliese, F., & Mastroianni, C. M. (2020). Nox2 activation in Covid-19. *Redox Biology*, 36, 101655. doi: 10.1016/j.redox.2020.101655

348. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6

349. Vermot, A., Petit-Härtlein, I., Hosseini, S., Gheibi-Hayat, S. M., & Fieschi, F. (2021). NADPH oxidases (NOX): An overview from discovery to innate immunity and inflammation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, Article 716739. doi: 10.3389/fcell.2021.716739

350. Vuolteenaho, K., Moilanen, T., Knowles, R. G., & Moilanen, E. (2007). The role of nitric oxide in osteoarthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 36(4), 247–258. doi: 10.1080/03009740701483014

351. Wallace Z. S., Lin M., Srivatsan S., King A., Wang X., Venkat R., Kawano Y., Negron M., Hang B., Schiff A., Hanberg J., Kowalski E.N., Johnson C., Vanni K. M. M., Williams Z., Qian G., Bolden C., Mueller K. T., Bade K. J., Saavedra A. A., Patel N. J., Sparks J. A. Impact of long COVID on self-reported disease activity, disability, and quality of life in individuals with inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2025 Apr;71:152657. doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152657.

352. Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veesler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058.

353. Wang, C. C., Prather, K. A., Sznitman, J., et al. (2021). Airborne transmission of respiratory viruses. *Science*, 373(6558), eabd9149. doi:
354. Wang, C., Kahle, E. R., Li, Q., & Han, L. (2023). Nanomechanics of aggrecan: A new perspective on cartilage biomechanics, disease and regeneration. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1402, 69–82. doi: 10.1007/978-3-031-25588-5_5
355. Wang, P., Sun, C., Shi, C., Gao, Y., Luan, C., & Yan, C. (2025). Evodiamine alleviates IL-1 β -induced chondrocyte damage by regulating mitochondrial dysfunction via the SIRT1/PGC-1 α pathway. *Journal of Molecular Histology*, 56(1), 10640. doi: 10.1007/s10735-025-10640-y
356. Wang, Y., Dong, C., Li, C., Zhang, X., Ren, Q., Shi, H., Hu, Y., Zhou, M. (2020). Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*. 296(2):E55–E64. doi: 10.1126/science.abd9149
357. Wang, Y., Lu, Y., & Ni, W. (2024). Case fatality rates of COVID-19 during epidemic periods of variants of concern: A meta-analysis by continents. *International Journal of Infectious Diseases*, 141, 106967. doi: 10.1016/j.ijid.2024.01.017
358. Wasserman, A. M. (2011). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician*, 84(11), 1245–1252., PMID: 22150658. <https://www.aafp.org/afp/2011/1201/p1245>
359. Wang C, Wang Q, Li R, Duan JY, Wang CB. (2016). Synovial Fluid C-reactive Protein as a Diagnostic Marker for Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. Aug 20;129(16):1987-93. doi: 10.4103/0366-6999.187857
360. Welhaven, H. D., Welfley, A. H., & June, R. K. (2024). Osteoarthritis year in review 2024: Molecular biomarkers of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. doi: 10.1016/j.joca.2024.10.003
361. Wingfield, T. (2016). Viral arthritis. *Clinical Medicine*, 16(4), 399–400. doi: 10.7861/clinmedicine.16-4-399a

362. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., et al. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469.
363. Wolff, G., Limpens, R. W. A. L., Zevenhoven-Dobbe, J. C., et al. (2020). A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. *Science*, 369(6509), 1395-1398. doi: 10.1126/science.abd3629
364. Wong, S. H., Lui, R. N., & Sung, J. J. (2020). Covid-19 and the digestive system. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(5), 744-748. doi: 10.14309/ajg.0000000000000691
365. World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20), 2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
366. World Health Organization [Електронний ресурс]. – <https://covid19.who.int/>
367. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update, Edition 49, published 20 July 2021. Geneva: WHO, 2021. 25 p. URL: www.who.int
368. World Health Organization. Results of the nationwide SARS-CoV-2 seroprevalence study in Ukraine. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2021. 74 p. URL: iris.who.int
369. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update, Edition 46, published 29 June 2021. Geneva: WHO, 2021. 23 p. URL: www.who.int
370. World Health Organization. Estimating mortality from COVID-19: Scientific brief, 4 August 2020. Geneva : WHO, 2020. 5 p. (WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mortality/2020.1). URL: data.who.int
371. World Health Organization. (2022). World health statistics 2022: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. www.who.int
372. World Health Organization. Global COVID-19 Vaccination Strategy in a Changing Pandemic: Progress Report 2022-2024. Geneva: WHO, 2024. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-vaccination-insights-report>

373. World Health Organization. (2023). COVID-19 in Ukraine: National Situation Report (Cumulative data 2020-2023). *Geneva: WHO*. Dashboard with Vaccination Data. data.who.int

374. World Health Organization. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. Geneva: WHO, 2023. 46 p. (WHO/WHE/SPP/2023.1). URL: <https://iris.who.int/bitstreams/f863b4a1-71e3-4df4-80ff-40d69a19e0e3/download>

375. World Health Organization. (2024). Ukraine: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard with Vaccination Data. data.who.int

376. COVID-19 Situation Report: Europe Region (Cumulative data as of April 2024) / World Health Organization. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2024. URL: data.who.int

377. World Health Organization. (2025). Integrated surveillance of respiratory viruses: SARS-CoV-2, influenza, and RSV in the post-pandemic era. *Geneva: WHO.*, Dashboard with Vaccination Data. data.who.int

378. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard / World Health Organization. URL: covid19.who.int

379. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260–1263. doi:10.1126/science.abb2507

380. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3

381. Wu, M., Wu, S., Chen, W., & Li, Y.-P. (2024). The roles and regulatory mechanisms of TGF- β and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease. *Cell Research*, 34(2), 101–123. doi: 10.1038/s41422-023-00918-9

382. Wu, Z., Korntner, S. H., Mullen, A. M., & Zeugolis, D. I. (2021). Collagen type II: From biosynthesis to advanced biomaterials for cartilage engineering. *Biomaterials and Biosystems*, 4, 100030. doi: 10.1016/j.bbiosy.2021.100030
383. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
384. Wu, Y., Sun, K., Li, M., Yang, Y., Liu, Y., Wu, L., Ding, Y., Zeng, Y., & Shen, B. (2025). LRP1 mediates endocytosis activity and is a potential therapeutic target in osteoarthritis. *Orthopaedic Surgery*, 17(6), 1604–1619. doi: 10.1111/os.70035
385. Wu, Q., Zhong, Z. M., Zhu, S. Y., Liao, C. R., Pan, Y., Zeng, J. H., Zheng, S., Ding, R. T., Lin, Q. S., Ye, Q., Ye, W. B., Li, W., & Chen, J. T. (2016). Advanced oxidation protein products induce chondrocyte apoptosis via receptor for advanced glycation end products-mediated, redox-dependent intrinsic apoptosis pathway. *Apoptosis*, 21(1), 36–50. doi: 10.1007/s10495-015-1191-4
386. Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., et al. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158(6), 1831-1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
387. Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J. J., Li, N., Guo, Y., Li, X., Shen, X., Zhang, Z., Shu, F., Huang, W., Li, Y., Zhang, Z., Chen, R. A., Wu, Y. J., Peng, S. M., Huang, M., . . . Shen, Y. (2020). Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815), 286–289. doi: 10.1038/s41586-020-2313-x
388. Xie, X., van Delft, M. A. M., Shuweihdi, F., Kingsbury, S. R., Trouw, L. A., Doody, G. M., Conaghan, P. G., & Ponchel, F. (2021). Auto-antibodies to post-translationally modified proteins in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 29(6), 924–933. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.008
389. Xue, J., Wang, X., Wang, H., Qiao, B., Gao, P., Ren, B., & Yan, S. (2025). Unraveled role of TLR7-mediated interferon signaling activation in COVID-

19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1658249. doi: 10.3389/fcimb.2025.1658249

390. Yamamoto, K., Troeberg, L., Scilabra, S. D., Mullin, J. L., Murphy, G., Strickland, D. K., & Nagase, H. (2013). LRP-1-mediated endocytosis regulates extracellular activity of ADAMTS-5 in articular cartilage. *The FASEB Journal*, 27(2), 511–521. doi: 10.1096/fj.12-216671

391. Yuan, X. L., Meng, H. Y., Wang, Y. C., Peng, J., Guo, Q. Y., Wang, A. Y., & Lu, S. B. (2014). Bone–cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: Potential pathways and future therapeutic strategies. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22(8), 1077–1089. doi: 10.1016/j.joca.2014.05.023

392. Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the cytokine storm in COVID-19. *Journal of Infection*, 80(6), 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037

393. Xie, J., Wang, Y., Lu, L., Liu, L., Yu, X., & Pei, F. (2021). Cellular senescence in knee osteoarthritis: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Ageing Research Reviews*, 70, 101413. doi: 10.1016/j.arr.2021.101413

394. Xu, R., Wu, J., Zheng, L., & Zhao, M. (2023). Undenatured type II collagen and its role in improving osteoarthritis. *Ageing Research Reviews*, 91, 102080. doi: 10.1016/j.arr.2023.102080

395. Xu, S., Ogura, S., Chen, J., Little, P. J., Moss, J., & Liu, P. (2013). LOX-1 in atherosclerosis: Biological functions and pharmacological modifiers. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(16), 2859–2871. DOI: 10.1007/s00018-012-1194-z

396. Yang, H.-Y., Sun, X., Zhen, S.-Q., Yu, L.-Z., Ding, J.-Q., Liu, L., Xie, M., & Zhu, H.-L. (2023). GSK-3 β inhibition alleviates arthritis pain via reducing spinal mitochondrial reactive oxygen species level and inflammation. *PLOS ONE*, 18(4), e0284332. doi: 10.1371/journal.pone.0284332

397. Yao, Z., Yuan, Z., Li, Y., Li, X., Peng, C., Jin, J., Zhang, H., Bai, X., Pan, J., & Cai, D. (2025). Upregulation of ACSL1 in synovial macrophages promotes lipid peroxidation via the IkappaB/NF-kappaB pathway to accelerate osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Translation*, 55, 360–375. doi: 10.1016/j.jot.2025.04.016

398. Yu, H., Yang, L., Han, Z., Zhou, X., Zhang, Z., Sun, T., Zheng, F., Yang, J., Guan, F., Xie, J., & Liu, C. (2023). SARS-CoV-2 nucleocapsid protein enhances the level of mitochondrial reactive oxygen species. *Journal of Medical Virology*, 95(12), e29270. doi: 10.1002/jmv.29270
399. Yue, J., Aobulikasimu, A., Sun, W., Liu, S., Xie, W., & Sun, W. (2022). Targeted regulation of FoxO1 in chondrocytes prevents age-related osteoarthritis via autophagy mechanism. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(11), 3075–3082. doi: 10.1111/jcmm.17319
400. Zaiss, M. M., Joyce, A. L., Abdollahi-Roodsaz, S., Braine, E. L., Wu, H. J., Leipe, J., Baum, W., Apperloo, M., Devoogdt, N., Rossato, M., . . . Schett, G. (2021). The gut–joint axis in at-risk individuals and patients with early arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(9), 526–540. doi: 10.1038/s41584-021-00649-x
401. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814–1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721
402. Zahan, O. M., Serban, O., Gherman, C., & Fodor, D. (2020). The evaluation of oxidative stress in osteoarthritis. *Medicine and Pharmacy Reports*, 93(1), 12–22. doi: 10.15386/mpr-1422
403. Zarei, M., Bose, D., Nouri-Vaskeh, M., Tajiknia, V., Zand. R., Ghasemi, M. (2022). Long-term side effects and lingering symptoms post COVID-19 recovery. *Rev Med Virol*. May;32(3):e2289. doi: 10.1002/rmv.2289.
404. Zhao Q, Yao T, He D, Hu J, Wang Y, Wang R, Hu Y, Li C, Cai J, Li X, Tang L, Fan X. Successful Treatment of Post-SARS-CoV-2 Infection Reactive Arthritis With Secukinumab: A Case Report and Literature Review. *Clin Case Rep*. 2025 Nov 11;13(11):e71355. doi: 10.1002/ccr3.71355.
405. Zhang D, Zhang Y, Xia S, Shen P, Yang C. Metabolic profiling of synovial fluid in human temporomandibular joint osteoarthritis. *Front Immunol*. 2024 Mar 11;15:1335181. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335181

406. Zhang, F., Wei, K., Slowikowski, K., Fonseka, C. Y., Rao, D. A., Kelly, S., Goodman, S. M., Tabechian, D., Hughes, L. B., Lieurance, K., Arayssi, T., Bridges, S. L., Jr, Bykerk, V. P., DiCarlo, E. F., Feldman, R., Holers, V. M., Jonsson, A. H., Mandelin, A. M., 2nd, McCune, W. J., Soumelis, V. (2019). Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis and osteoarthritis directly from synovial tissue using v3. *Nature Immunology*, 20(7), 928–942. doi: 10.1038/s41590-019-0378-1

407. Zhang, S., Li, D., Fan, M., Yuan, J., Xie, C., Yuan, H., Xie, H., & Gao, H. (2024). Mechanism of reactive oxygen species-guided immune responses in gouty arthritis and potential therapeutic targets. *Biomolecules*, 14(8), 978. doi: 10.3390/biom14080978

408. Zheng X, Li J, Ma Q, Gong J, Pan J. Integrative analyses of mendelian randomization and bioinformatics reveal casual relationship and genetic links between COVID-19 and knee osteoarthritis. *BMC Med Genomics*. 2025 Jan 2;18(1):2. doi: 10.1186/s12920-024-02074-4.

409. Zheng, M., Karki, R., Williams, E. P., Yang, D., Fitzpatrick, E., Vogel, P., Jonsson, C. B., & Kanneganti, T. D. (2021). TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nature Immunology*, 22(7), 829–838. doi: 10.1038/s41590-021-00937-x

410. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., . . . Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

411. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

412. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Jiang, P., Guo, Q., Zhou, S., Liu, P., Wu, G., Malik, I., Yao, H., Feng, Y., Park, A., . . . Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

413. Zhu, J., Zhong, Z., Ji, P., Li, H., Li, B., Pang, J., Zhang, J., & Zhang, Z. (2020). Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Family Medicine and Community Health*, 8(2), Article e000406. doi: 10.1136/fmch-2020-000406.

414. Zhuang, C., Ni, S., Yang, Z. C., & Liu, R. P. (2020). Oxidative stress induces chondrocyte apoptosis through caspase-dependent and caspase-independent mitochondrial pathways and the antioxidant mechanism of Angelica sinensis polysaccharide. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, Article 3240820. doi: 10.1155/2020/3240820.

415. Zhuang, C., Ni, S., Yang, Z.-C., & Liu, R.-P. (2020). Oxidative stress induces chondrocyte apoptosis through caspase-dependent and caspase-independent mitochondrial pathways and the antioxidant mechanism of Angelica sinensis polysaccharide. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 3240820. doi: 10.1155/2020/3240820.

416. Ziskoven, C., Jäger, M., Kircher, J., Zilkens, C., Krauspe, R., & Bittersohl, B. (2010). Oxidative stress in cartilage and synovial liquid of patients with osteoarthritis. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 130(12), 1473–1479. doi: 10.4081/or.2010.e23.

417. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Borodin S.**, Tuharov Y., Ostapchenko D., Kot L., Korotkyi O. View of the pathogenetic mechanisms of joint damage in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Visnyk of Taras Shevchenko national university of Kyiv, series «Biology»*, 2022, 2(89):5-8, doi.org/10.17721/1728_2748 (пошук літератури, підготовка статті до друку).

2. **Бородін С.**, Короткий О., Юет А., Дворщенко К. Перекисне окиснення ліпідів у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка серія «Біологія»*, 2022, 3(90):5-8, doi: 10.17721/1728.2748.2022.90.5-8. (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).

3. **Borodin S.V.**, Ostapchenko D.I., Korotkyi O.H., Dvorshchenko K.O. Indicators of the oxidant-antioxidant system in the synovial fluid of patients with osteoarthritis after SARS-CoV2 infection // *Bulletin of problems biology and medicine*, 2022, Is. 4 (167):125-130, doi: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-125-130 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).

4. Huet A.S., **Borodin S.V.**, Dvorshchenko K.O., Grebinyk D.M., Savchuk O.M., Ostapchenko L.I. Expression of OLR1, ACAN, and LRP1 genes in the synovial membrane cells in patients with osteoarthritis after SARS-CoV2 infection // *Cytology and Genetics*. 2023, 57(3):221–228, doi: 10.3103/S0095452723030118 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку) – Q4 відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank.

5. **Бородін С.**, Дворщенко К. Окисна модифікація білків у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка серія «Біологія»*, 2023. 93(2): 5-9, doi: 10.17721/1728.2748.2023.93.5-9 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).

6. **Бородін С.**, Юет А., Дворщенко К. Експресія генів PTGS2 та NOS2 у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка серія «Біологія»*, 2023, 3(94):11-16, doi: 10.17721/1728.2748.2023.94.10-14 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).

7. **Бородін С.**, Юет А., Дворщенко К. Експресія генів структурних білків хряща хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції // *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія*, 2024, 97(2):5-9, doi: 10.17721/1728.2748.2024.97.5-9 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку).

8. Huet A.S., Dvorshchenko K.O., Grebinyk D.M., **Borodin S.V.**, Korotkyi O.G, Savchuk O.M., and Ostapchenko L.I. COMP, TLR2, TLR4, and

NFKB1 Gene Expression in Synovial Fluid Cells of Patients with Osteoarthritis after SARS-CoV-2 Infection. // *TSitologiya i Genetika*, 2025, 59(3):49–59, doi: 10.3103/S0095452725030090 (особистий внесок здобувача: експериментальні дослідження, пошук та узагальнення літератури, опис та статистичне обчислення результатів, підготовка статті до друку) – Q4 відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. **Borodin S.V.**, Huet A.S., Dvorshchenko K.O. Lipid peroxidation and expression of nos2 gene in blood of patients with osteoarthritis. // XVII International Summer School Conference «Biology, biotechnology, biomedicine» 11–12 of July 2022, Odesa, Ukraine, p. 5-7.

2. Остапченко Д.І., **Бородін С.В.**, Дворщенко К.О., Короткий О.Г. Вільнорадикальні процеси у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // V науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція», 17 листопада 2022 р., м. Харків, Україна, с. 280-281.

3. Остапченко Д.І., **Бородін С.В.**, Дворщенко К.О., Короткий О.Г. Активність антиоксидантних ферментів у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції. // XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні питання клінічної медицини", 24-25 листопада 2022 р., Запоріжжя, Україна, с. 149-151.

4. Юет А.С., **Бородін С.В.**, Гребіник Д.М., Дворщенко К.О. Експресія генів TGFB1 та FOXO1 у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції // XII Міжнародна науково-практична конференція «Modern problems of science, education and society», 5-7 лютого 2024 р., м. Київ, Україна, с. 98-101.

5. **Бородін С.В.**, Юет А.С., Гребіник Д.М., Дворщенко К.О. Експресія генів *COMP* та *COL2A1* у синовіальній рідині хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції // XXI Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Шевченківська весна: досягнення в науках про життя / advancements in life sciences», 24-26 квітня 2024 р., м. Київ, Україна, с. 201-204.

6. Вітюк А., **Бородін С.**, Цибенко Л., Драницина А., Юет А., Дворщенко К. Показники запалення у крові хворих на остеоартрит після SARS-CoV2-інфекції // XXII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Шевченківська весна: досягнення в науках про життя / advancements in life sciences», 23-25 квітня 2025 р., м. Київ, Україна, с. 230-234.

7. Vitiuk A., **Borodin S.**, Huet A., Dranitsina A., Tsibenko L., Dvorshchenko K. Oxidative processes in the synovial fluid of patients with osteoarthritis who have combatted COVID-19 // XIX All-Ukrainian Conference of Young Scientists, May 20-21, 2025, Kyiv, Ukraine, p. 23.

8. **Borodin S.V.**, Huet A.S., Dvorshchenko K.O. Oxidative stress and molecular markers of inflammation in osteoarthritis following SARS-CoV-2 infection // International Conference Psychophysiological and Visceral Functions in Norm and Pathology (PVFNP)», October 21-24, 2025, Kyiv, Ukraine, p 84.