

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto650750>

О механизме фармакологической регуляции неиннервации в субхондральной кости препаратом Хондрогард® на поздних стадиях остеоартрита

Т.Б. Минасов¹, И.В. Сарвилина², О.А. Громова³, А.Г. Назаренко⁴, Н.В. Загородний^{4,5}¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;² Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия;³ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Россия;⁴ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия;⁵ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сегодня раскрыты молекулярные механизмы развития боли и роль неиннервации в деградации суставного хряща (СХ) при остеоартрите (ОА).

Цель. Анализ механизма фармакологической регуляции хондроитина сульфата (ХС) неиннервации в субхондральной кости (СК) на поздних стадиях ОА на основе ретроспективного анализа результатов открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования эффективности высокоочищенного ХС в парентеральной форме у лиц с ОА коленного сустава (КС) III стадии по Kellgren–Lawrence и функциональной недостаточностью суставов II степени.

Материалы и методы. Операция тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭК) выполнена 67 пациентам (24 мужчины и 43 женщины 41–73 лет) с ОА КС в двух группах: контрольной (КГ; $n=35$) и основной (ОГ; $n=32$). Все пациенты при включении в исследование получали нестероидные противовоспалительные препараты в стандартной суточной дозе. Пациенты ОГ дополнительно получали парентеральную форму ХС, курс 25 инъекций 50 дней, за 2 месяца до проведения ТЭК (по С. Ranawat). Проводилась рентгенография КС. Изучали иннервацию суставных тканей пациентов по биообразцам СК, СХ, суставной капсулы, полученных в ходе ТЭК: гистопатологическая оценка синовиальной оболочки по GSS, гистологическая оценка, гистохимическая оценка СХ по Н. Mankin в модификации V.B. Kraus и соавт., по шкале OARSI. Проведён иммуноферментный анализ содержания в крови на визитах 0, 1 и 2: С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора роста нервов β (β NGF), кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), калия и кальция.

Результаты. У пациентов в КГ выявлено значительное количество капиллярных петель в СХ со стороны СК и нервных окончаний в толще СХ. В ОГ вместе с адаптивной перестройкой выявлено отсутствие неангиогенеза со стороны СК и неиннервации в толще СХ. При выписке из стационара и через 3 месяца после ТЭК регистрировали значимое снижение β NGF, CGRP, VEGF, СРБ, ИЛ-6, калия и кальция в крови пациентов ОГ.

Заключение. Эффективность ХС в парентеральной форме (Хондрогард®) в отношении прогрессирования ОА может быть обусловлена его эффектом в отношении неиннервации и является новым направлением терапевтического таргетирования ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; субхондральная кость; неиннервация; морфология; биомаркеры; хондроитина сульфат.

Как цитировать:

Минасов Т.Б., Сарвилина И.В., Громова О.А., Назаренко А.Г., Загородний Н.В. О механизме фармакологической регуляции неиннервации в субхондральной кости препаратом Хондрогард® на поздних стадиях остеоартрита // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2025. Т. 32, № 1. С. XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto650750>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto650750>

On the mechanism of pharmacological regulation of neoinnervation in the subchondral bone by the drug Chondrogard® at late stages of osteoarthritis

Timur B. Minasov¹, Irina V. Sarvilina², Olga A. Gromova³, Anton G. Nazarenko⁴, Nikolay V. Zagorodniy^{4,5}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

² LLC Medical Center "Novomeditsina", Rostov-on-Don, Russia;

³ Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow, Russia;

⁴ Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia;

⁵ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Today, the molecular mechanisms of pain development and the role of neoinnervation in the articular cartilage (AC) degradation in osteoarthritis (OA) have been revealed.

AIM: Analysis of the mechanism of pharmacological regulation of chondroitin sulfate (CS) neoinnervation in the subchondral bone (SB) at late stages of OA based on a retrospective analysis of the results of an open prospective controlled randomized study of the effectiveness of highly purified CS in parenteral form in individuals with OA of the knee joint (KJ) stage III according to Kellgren-Lawrence and functional insufficiency of the joints of stage II.

MATERIALS AND METHODS: Total knee arthroplasty (TKR) was performed in 67 patients (24 men and 43 women, aged 41 to 73 years) with knee OA in two groups: the control group (CG; $n=35$) and the main group (MG; $n=32$). All patients received non-steroidal anti-inflammatory drugs at a standard daily dose upon inclusion in the study. MG patients additionally received a parenteral form of CS, a course of 25 injections for 50 days, 2 months before TKR (according to C. Ranawat). X-ray of the knee was performed. The innervation of the joint tissues was studied using biosamples of the SC, SC, and the joint capsule obtained during TKR: histopathological assessment of the synovial membrane according to GSS, histological assessment, histochemical assessment of the SC according to H. Mankin as modified by V.B. Kraus et al., on the OARSI scale. An enzyme immunoassay was performed on the blood levels at visits 0, 1, and 2: C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), nerve growth factor β (β NGF), calcitonin gene-related peptide (CGRP), potassium, and calcium.

RESULTS: In patients in the CG, a significant number of capillary loops were found in the AC from the SC side and nerve endings in the AC thickness. In the MG, along with adaptive restructuring, the absence of neoangiogenesis from the SC side and neoinnervation in the AC thickness was shown. At discharge from the hospital and 3 months after TKR, a significant decrease in β NGF, CGRP, VEGF, CRP, IL-6, potassium and calcium in the blood of patients in the MG was recorded.

CONCLUSION: The effectiveness of parenteral HS (Chondrogard®) in relation to OA progression may be due to its effect on neoinnervation and is a new direction in therapeutic targeting of OA.

Keywords: osteoarthritis; subchondral bone; neoinnervation; morphology; biomarkers; chondroitin sulfate.

To cite this article:

Minasov TB, Sarvilina IV, Gromova OA, Nazarenko AG, Zagorodniy NV. On the mechanism of pharmacological regulation of neoinnervation in the subchondral bone by the drug Chondrogard® at late stages of osteoarthritis. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2025;32(1):XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto650750>

Received: 31.01.2025

Accepted: 04.02.2025

Published online: 25.02.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространённость остеоартрита (ОА) в мире в 2020 году составляет 7,6% населения (595 млн человек). Заболеваемость ОА выше у женщин, чем у мужчин, с глобальной стандартизированной по возрасту распространённостью в 2020 году 8058,9 на 100 тыс. для женщин и 5780,1 на 100 тыс. для мужчин. Частота ОА увеличилась на 132,2% за 30 лет и, по прогнозам, к 2050 году вырастет на 60–100%. Мировой стандартизированный по возрасту показатель лет, прожитых с инвалидностью по причине ОА, составил 255,0 YLDs на 100 тыс. в 2020 году, что на 9,5% больше, чем в 1990 году. После 70 лет ОА занимает седьмое место среди ведущих причин инвалидности во всём мире. Рост распространённости ОА частично объясняется высоким индексом массы тела, который составляет примерно 20% от увеличения числа всех случаев [1]. Более половины новых случаев заболевания — это ранний ОА, возникающий в возрасте до 55 лет. Раннее начало ОА влечёт за собой глобальные экономические издержки, превышающие 106,87 млрд долл. США, а косвенные потери производительности приближаются к 60% [2].

За последние 30 лет достигнут значительный прогресс в раскрытии молекулярных механизмов развития ОА, в том числе развития боли и роли неиннервации в прогрессировании дегенерации суставного хряща (СХ). Патологические процессы при ОА, которые могут вызывать боль и связаны с чувствительностью тканей в здоровом суставе к резкому давлению, включают синовит, растяжение надкостницы над остеофитами, микропереломы в субхондральной кости (СК), венозную гипертензию из-за нарушения медуллярного кровотока в кости, растяжение суставной капсулы и мышечный спазм, повреждённые связки и мениски [3, 4]. Иннервация синовиальной оболочки была показана в 1990 году [5]: в ткани при ОА нервные волокна синтезировали вещество P и пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), которые, в свою очередь, повышали чувствительность нервных волокон, а также способствовали нейрогенному воспалению посредством стимуляции высвобождения цитокинов из тучных и стромальных клеток [6–8].

В исследованиях ангиогенеза при ОА изучали роль синовиальной оболочки в прогрессировании ОА, и только в некоторых из них были обнаружены доказательства наличия кровеносных сосудов и нервных волокон в СК коленного сустава (КС), поражённого ОА. Однако в этих исследованиях не предоставлена подробная информация об ангиогенезе и росте нервов в СК или СХ. В исследованиях до сих пор нет данных о той первичной патологии в тканях сустава, которая вызывает боль при ОА, что обусловлено хорошей корреляцией с болью и всех патологических процессов при ОА между собой [9–11].

Важным недавним прорывом в молекулярном патогенезе боли стало открытие того, что нейротрофин (NGF) является важным фактором боли при ОА: он играет роль в развитии нейронов, вызывая прорастание и удлинение их отростков [12, 13]. NGF также обладает сенсibiliзирующей активностью на уровне ноцицептивных волокон и рассматривается как перспективная мишень для разработки новых средств терапии боли при ОА, а также в качестве биомаркера для оценки эффективности существующих средств лечения ОА [14–17].

Источник NGF в большой концентрации был обнаружен в остеохондральных каналах, что ассоциировалось с болью на поздних стадиях ОА [18, 19]. Считают, что синтез NGF существенно увеличивается клетками в СК — макрофагами и остеокластами — в связи с повреждением СХ после дестабилизации сустава и коррелирует с этапами развития боли при ОА [19, 20].

Также появились данные о других молекулах — участниках развития болевой чувствительности при ОА: хемокине C-C, CCL2 (моноцитарный хемотаксический белок-1) [21], механочувствительном ионном канале Piezo2 [22], сигнализации Toll-подобных рецепторов, GM-CSF и других воспалительных цитокинах [23].

При этом в арсенале средств терапии ОА так и не появились препараты, изменяющие течение болезни на основе структурно-модифицирующего эффекта, а также обладающие эффективным долгосрочным симптом-модифицирующим, прежде всего обезболивающим, эффектом.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) характеризуются анальгезирующим эффектом при ОА посредством ингибирования выработки простагландина E2, снижения сенсibiliзации нервов, а также путём уменьшения местного воспаления. Однако как класс для лечения боли при ОА эти препараты не имеют доказательств истинного противовоспалительного эффекта, так как не уменьшают инфильтрацию воспалительными клетками синовиальной оболочки. Аналогичные выводы были получены после внутрисуставного и перорального применения глюкокортикоидов при ОА: был продемонстрирован временный анальгетический ответ при внутрисуставном введении глюкокортикоидов длительного действия, но прямая корреляция с синовитом или васкуляризацией отсутствовала [24, 25]. В случае НПВП и глюкокортикоидов было показано ускорение дегенерации СХ при ОА с подавлением нормальной анаболической реакции повреждённого СХ [26–30].

Сегодня представлены ряд способов фармакологической структурной модификации ОА сприфермином, являющимся укороченным аналогом FGF18, и способы фармакологической коррекции боли при ОА, связанные с нейтрализацией фактора роста нервов (NGF) [31].

С учётом вышеописанных молекул — участников механизма формирования болевой чувствительности и дегенерации СХ при ОА хондроитина сульфат (ХС) как основной компонент внеклеточного матрикса СХ и наиболее

часто используемая молекула для базисной терапии ОА с доказанными симптом- и структурно-модифицирующим эффектами [32–34], с учётом нескольких механизмов действия [35–36], влиянием ХС на ангиогенные процессы в синовиальной оболочке при ОА и связанный процесс ремоделирования в СК, является перспективной молекулой с активностью в отношении неиннервации и связанного ремоделирования СК у пациентов с декомпенсированной формой ОА и показаниями к тотальному эндопротезированию [37, 38]. Оценка эффектов ХС в отношении неиннервации имеет большое значение, так как интенсификация этого патологического процесса связана со снижением эффективности ТЭ, обусловленным неконтролируемой болью после операции, воспалением, прогрессированием ОА в контралатеральном суставе в связи с нагрузкой на него в раннем послеоперационном периоде и в периоде реабилитации [39].

Поэтому целью исследования стал анализ механизма фармакологической регуляции ХС неиннервации в СК на поздних стадиях ОА на основе ретроспективного анализа результатов выполненного ранее этапа — открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования эффективности применения высокоочищенного ХС в парентеральной форме с ОА КС III стадии по Kellgren — Lawrence и функциональной недостаточностью (ФН) суставов II степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведён ретроспективный анализ результатов выполненного ранее этапа — открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования, в ходе которого операция ТЭКБ была выполнена 67 пациентам (24 мужчины и 43 женщины в возрасте 41 года — 73 лет).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- возраст от 40 до 75 лет;
- наличие рентгенологически подтверждённого ОА КС III стадии по Kellgren–Lawrence, соответствующего классификационным критериям ОА КС и диагностическим критериям ОА КС EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.;
- ФН II степени;
- декомпенсированная форма заболевания (общий счёт — 25 по скрининг-системе) [40];
- отсутствие любых заболеваний суставов в период до появления ОА КС;
- интенсивность боли в покое 40 мм и при ходьбе 55 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- функциональный индекс Лекена >8 и <13 баллов;
- отсутствие терапии препаратами из группы SYSADOA на протяжении минимум 60 дней до включения в исследование;

- подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения:

- впервые возникшая боль в суставах в течение ближайших 3 недель;
- боль при ходьбе <40 мм по ВАШ;
- ОА I–II стадии по Kellgren–Lawrence;
- хирургическое лечение в анамнезе;
- аутоиммунные, онкологические заболевания, болезни крови;
- наличие грубых и обширных посттравматических рубцов, спаянных с подлежащей костью в области КС;
- признаки острого тромбоза;
- психические нарушения;
- умеренные и тяжёлые когнитивные нарушения;
- болезнь Паркинсона;
- обострение сердечно-сосудистых заболеваний;
- высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск;
- хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин;
- декомпенсированная стадия сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы;
- печёночная недостаточность;
- старческая астения;
- гипергидратация;
- жалобы на диспепсию;
- обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки за последний год;
- хронический эрозивный гастрит;
- COVID-19, перенесённый в последние 6 месяцев;
- лечение пероральными формами ХС и/или глюкозамин, диацереином, неомыляемыми соединениями авокадо и сои;
- индивидуальная непереносимость ХС, НПВП;
- участие в другом клиническом исследовании по препаратам из группы SYSADOA, НПВП, диацереину, неомыляемым соединениям авокадо и сои в течение 60 дней до начала исследования;
- наличие административных препятствий для включения в исследование.

Условия проведения

Клиническое исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «Башкирский НИИ травматологии и ортопедии» (Уфа), ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону).

Продолжительность исследования

Продолжительность ретроспективного исследования составила 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

В зависимости от получаемой до операции терапии было сформировано две группы: контрольная (КГ, $n=35$),

в которой пациенты получали только НПВП (целекоксиб, диклофенак, мелоксикам) в стандартной суточной дозе, и основная (ОГ, $n=32$), в которой пациенты в дополнение к НПВП получали курс парентеральной формы ХС (Хондрогард®) внутримышечно через день за два месяца до проведения ТЭКС: первые три инъекции в дозе 100 мг/сут; при хорошей переносимости начиная с четвёртой инъекции — в дозе 200 мг/сут (курс — 25 инъекций) [41]. Средняя клиническая длительность ОА КС — 10 ± 3 года, заблевание дебютировало в возрасте 52 ± 5 лет.

Проводилась рентгенография КС в прямой и боковой проекциях [42]. ТЭ КС осуществлялась на основе данных рентгенометрического анализа по методике С. Ranawat: операция планировалась с учётом угла отклонения анатомической и механической оси бедренной кости ($3-9^\circ$) [43]. Применяли системы полусвязанной фиксации без сохранения крестообразных связок. Выполняли парапателлярный доступ к суставу, релиз мягких тканей, вскрытие канала бедренной кости, резекцию эпифизов бедренной (с внутренней навигацией) и большеберцовой (с наружной навигацией) кости и цементную фиксацию компонентов эндопротеза. При наличии остеофитов проводилась краевая моделирующая резекция надколенника. Для морфологического анализа были получены биообразцы СК, СХ бедренной и большеберцовой кости. Для гистологического исследования биообразцы фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм готовили на микротоме и окрашивали гематоксилином и эозином. Структура хряща изучалась с помощью цифрового сканирующего микроскопа 3DHISTECH Panoramic 250 Flash (Carl Zeiss, Германия) с увеличением $\times 125$ и 250. Количественный анализ морфологических параметров проведён при помощи пакета ImageJ 1.46 (<https://imagej.nih.gov/ij/>). Расчёты выполнены с учётом рекомендаций по стереометрическому анализу. Выраженность синовита оценивали по гистопатологической шкале синовита (General Synovitis Score, GSS) [44].

Для определения тяжести ОА использовали Шкалу полуколичественной гистохимической оценки состояния хряща по Н. Mankin (1971) в модификации V.B. Kraus и соавт. [45, 46], учитывающей структуру поверхности хряща (0–8 баллов), содержание протеогликанов в окраске толуилдиновым синим (0–6), плотность расположения хондроцитов и кластеризацию (0–3), целостность остеохондральной линии (0–1) и наличие остеофитов, а также Шкалу оценки гистопатологии хряща OARSI (2006) [47]. Динамику особенностей иннервации суставных тканей пациентов оценивали на основе анализа биообразцов СК, СХ бедренной и большеберцовой кости, полученных в ходе операции ТЭКС.

Проведён анализ содержания следующих лабораторных показателей в образцах крови из локтевой вены, полученных у пациентов обеих групп натощак в рамках открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования методом иммуноферментного

анализа на визитах 0, 1 и 2: ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора роста нервов β (β NGF), кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), концентрации калия и кальция в крови исходно (визит 0), при выписке из стационара (визит 1) и через 3 месяца после ТЭКС (визит 2).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в среде пакета статистических программ для биомедицинских исследований Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США), XLSTAT version 2019.3.2 (Addinsoft, США). Рандомизацию в исследовании выполняли методом стратифицированной случайной выборки на основе текущего файла данных пациентов с применением стратифицирующих переменных (возраст, масса тела, рост, пол, среднее число коморбидных заболеваний, индекс коморбидности Charlson, интенсивность боли по ВАШ, ФН по KOOS и индексу Лекена, продолжительность обострения болевого синдрома в КС, рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence). Оценка нормальности распределения количественных данных проводилась с применением теста Колмогорова–Смирнова. Данные представлены как медиана и квартили Me (Q1; Q3). Межгрупповые различия оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни. Критерием статистически значимых различий результатов считали величину $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

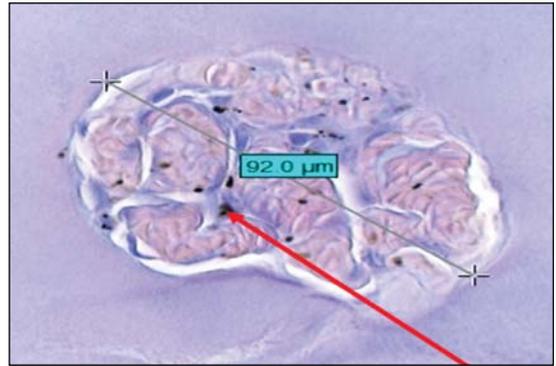
Исследование одобрено локальными этическими комитетами ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону), ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа), ООО «Башкирский НИИ травматологии и ортопедии» (Уфа), протокол № 1/02 от 01.02.2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с оценкой интенсивности боли по ВАШ, KOOS, индексу WOMAC, функциональной недостаточности в суставах по индексу Лекена, шкале WOMAC, выраженная структурно-функциональная трансформация СХ с существенным увеличением числа баллов по шкалам Mankin и OARSI в КГ пациентов и значимым снижением числа баллов по шкалам Mankin и OARSI после приёма ХС в парентеральной форме за два месяца до ТЭКС, детальное описание гистоархитектоники гиалинового хряща бедренной и большеберцовой кости, полученное в момент выполнения ТЭКС, в КГ (значительные участки деструкции в поверхностной и глубокой зонах, деформированные остеоны в промежуточной зоне, участки с дистрофическими изменениями на границе с костью и в глубокой зоне хряща) и ОГ (признаки адаптивной перестройки с регенератами и колонкообразными структурами с активным синтезом гликозаминогликанов), макроскопическая оценка



Капиллярная петля в толще гиалинового хряща



Нервные окончания в толще гиалинового хряща

Рис. 1. Неоангиогенез и неоиннервация в суставном хряще пациентов контрольной группы.

Примечание (здесь и на рис. 2): окраска гематоксилином и эозином; $\times 125$.

Fig. 1. Neoangiogenesis and neoinnervation in articular cartilage of patients in the control group.

Note (here and in Fig. 2): staining with hemotoxylin and eosin; $\times 125$.

синовиальной оболочки у пациентов КГ с воспалением I степени с выраженной гиперваскуляризацией и пролиферацией гипертрофированных и гиперемированных ворсин и высокоуровневым синовитом (7 баллов по шкале GSS) и наличие реактивной синовиальной оболочки (степень 0,5) с ворсинками с нормальной морфологией, отсутствие фиксации сосудистой сети из-за потери прозрачности с низкоуровневым синовитом по шкале GSS (3 балла) у пациентов ОГ представлены в ранних работах [38, 48].

В ходе гистологической оценки гиалинового хряща у пациентов с ОА в КГ дополнительно выявлено значительное количество капиллярных петель в хрящевой ткани со стороны СК и нервных окончаний в толще гиалинового хряща (рис. 1).

Дополнительная оценка морфологии СХ бедренной и большеберцовой кости пациентов ОГ выявила вместе с признаками его адаптивной перестройки отсутствие

признаков неоангиогенеза со стороны СК и неоиннервации в толще гиалинового хряща (рис. 2).

При включении в исследование (визит 0) статистически значимых различий ни по одному из лабораторных показателей (фактор роста нервов β , кальцитонин-генродственный пептид, эндотелиальный фактор роста сосудов, С-реактивный белок ультрачувствительный, ИЛ-6, калий и кальций) в КГ и ОГ выявлено не было (табл. 1). На визите 1 (при выписке из стационара) регистрировали более выраженное статистически значимое снижение значений всех лабораторных тестов в крови пациентов в ОГ по сравнению с КГ (см. табл. 1). Через 3 месяца после проведения ТЭКС (визит 2) у пациентов в ОГ отмечено дальнейшее существенное снижение всех биомаркеров в крови по сравнению с КГ (см. табл. 1).

Полученные результаты лабораторного тестирования крови позволили охарактеризовать эндотип ОА КС, который способствует ранней диагностике развития

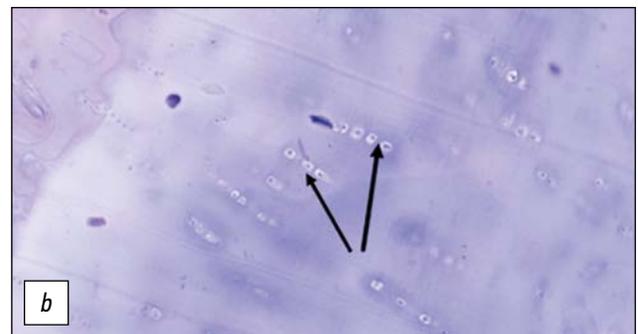


Рис. 2. Элементы адаптивной перестройки и равномерная линия субхондральной кости (а), хондроциты имеют столбчатую ориентацию (от 4 до 8 клеток в лакуне; изогенные группы хондроцитов в глубокой зоне) (b), капиллярных петель и нервных окончаний в суставном хряще у пациентов основной группы не выявлено, $\times 125$.

Fig. 2. Elements of adaptive restructuring and a uniform line of subchondral bone (a), chondrocytes have a columnar orientation (from 4 to 8 cells in a lacuna; isogenic groups of chondrocytes in the deep zone) (b), capillary loops and nerve endings were not detected in the articular cartilage of patients in the main group, $\times 125$.

Таблица 1. Сравнительный анализ результатов исследования биомаркеров в крови у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от фенотипа до и после операции (Me (Q1; Q3))**Table 1.** Comparative analysis of the measurements of blood biomarkers in patients of the study and control groups by phenotype: before and after surgery (Me (Q1; Q3))

Визит	Контрольная группа	Основная группа	<i>p</i> (U-критерий Манна-Уитни)
<i>Фактор роста нервов β, пг/мл</i>			
0	85,5 (84,25; 86,25)	86,5 (84,75; 88,25)	0,51**
1	80,5 (78,75; 83) <i>p</i> =0,23*	62 (59,5; 64) <i>p</i> =0,03*	0,03**
2	83,5 (82,75; 84,5) <i>p</i> =0,49*	76 (73,5; 78,5) <i>p</i> =0,03*	0,03**
<i>Кальцитонин-ген-родственный пептид, пг/мл</i>			
0	151 (146,5; 156)	148 (143; 155,5)	0,89**
1	132 (129; 137) <i>p</i> =0,06*	69 (57,5; 77,5) <i>p</i> =0,03*	0,03**
2	137 (131,5; 140,5) <i>p</i> =0,06*	74 (64,5; 81) <i>p</i> =0,03*	0,03**
<i>Эндотелиальный фактор роста сосудов, пг/мл</i>			
0	85,5 (84,25; 86,25)	86,5 (84,75; 88,25)	0,51**
1	80,5 (78,75; 83) <i>p</i> =0,06*	62 (59,5; 64) <i>p</i> =0,03*	0,03**
2	44,5 (43; 45,75) <i>p</i> =0,03*	34,5 (33,5; 35,75) <i>p</i> =0,03*	0,03**
<i>C-реактивный белок ультрачувствительный, мкг/мл</i>			
0	7,6 (7,0; 7,7)	7,6 (7,0; 7,6)	0,80**
1	5,1 (4,6; 5,2) <i>p</i> =0,01*	3,4 (3,3; 3,9) <i>p</i> =0,01*	0,01**
2	4,8 (4,6; 5,5) <i>p</i> =0,01*	3,4 (3,3; 3,5) <i>p</i> =0,01*	0,01**
<i>Интерлейкин-6, пг/мл</i>			
0	85 (84; 86)	85 (84; 86)	0,97
1	77 (76; 80) <i>p</i> =0,03*	69 (68; 70) <i>p</i> =0,01*	0,01
2	77 (74; 81) <i>p</i> =0,03*	65 (64; 68) <i>p</i> =0,01*	0,01
<i>Калий, ммоль/л</i>			
0	3,8 (3,7; 3,97)	3,85 (3,77; 3,95)	0,97
1	3,9 (3,85; 3,92) <i>p</i> =0,99*	3,55 (3,47; 3,62) <i>p</i> =0,06*	0,05
2	3,8 (3,77; 3,82) <i>p</i> =0,99*	3,45 (3,37; 3,53) <i>p</i> =0,03*	0,03
<i>Кальций, ммоль/л</i>			
0	2,39 (2,37; 2,42)	2,39 (2,35; 2,42)	0,89
1	2,37 (2,36; 2,39) <i>p</i> =0,66*	2,31 (2,29; 2,34) <i>p</i> =0,14*	0,05
2	2,4 (2,38; 2,42) <i>p</i> =0,91*	2,28 (2,25; 2,32) <i>p</i> =0,09*	0,03

Примечание. * — внутригрупповые различия по сравнению с визитом 0, ** — статистическая значимость различий по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы.

Note. * — in-group differences compared to visit 0, ** — statistical significance of the differences as compared with the relevant indicator in the control group.

связанных процессов неангиогенеза и неиннервации, а также детализировать механизмы развития болезнью-модифицирующего эффекта ХС (препарат Хондрогард®), в основе которого лежат механизмы блокады препаратом формирования новых сосудов со стороны СК и нервных окончаний в толще гиалинового хряща.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженные закономерности в изменении параметров клинической оценки боли и функции сустава, макроскопической оценки синовиальной оболочки, полуколичественной гистологической оценки и гистоархитектоники СХ, морфологической характеристики синовиальной мембраны, в изменении лабораторных биомаркеров — участников патогенеза боли и структурных изменений в СХ и синовиальной оболочке у пациентов с ОА КС III рентгенологической стадии и функциональной недостаточностью суставов II степени в КГ и ОГ до операции и в ходе неё после проведения ТЭКС подтвердили тот факт, что неиннервация наряду с неконтролируемым ангиогенезом является критическим событием ремоделирования СК при ОА.

Существенное уменьшение концентрации ИЛ-6 в крови в ходе операции у пациентов с ОА КС, получавших ХС перед проведением ТЭКС, и дальнейшее снижение его уровня в крови при выписке пациента из стационара и через 3 месяца после операции связаны с уменьшением интенсивности боли при значимом снижении уровня СРБ в крови пациентов ОГ, что соответствует результатам зарубежных исследований [49, 50].

Значимое снижение концентрации ИЛ-6 в крови при выписке пациента из стационара и через 3 месяца после операции у пациентов с ОА КС, получавших ХС перед проведением ТЭКС, в совокупности с данными об ограничении неангиогенеза и неиннервации в синовиальной мембране и СК в ОГ сопровождалось одновременным снижением экспрессии доминантного проангиогенного эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), связанного с неангиогенезом [51] и уменьшением продукции в крови и, вероятно, в СК факторов роста нервных волокон — фактора роста нервов β (β NGF) [52] и кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP), что отражает наличие эффекта в отношении ограничения неиннервации в СК при приёме ХС (Хондрогард®), связанного с его ранее представленными антиангиогенными эффектами [53].

Значимое снижение концентрации β NGF в крови и сопряжённо в СК при приёме ХС (Хондрогард®), вероятно, приводит к разрушению молекулярной модели боли при ОА, описанной T.L. Vincent и соавт. (2024) [31]. ХС, по всей видимости, посредством ключевых молекул (NGF, лиганд хемокина С-С 2 и Piezo2) блокирует двухэтапный процесс — неиннервацию тканей суставов, включая остеохондральное соединение, и сенсibilизацию ноцицепторного ответа на уровне сустава и ганглия

заднего корешков, что ограничивает центральную сенсibilизацию. Известно, что рецепторы β NGF (TrkA и p75) экспрессируются на различных типах ненейрональных клеток и, следовательно, могут оказывать дополнительное воздействие на мезенхимальные ткани сустава. Например, p75 экспрессируется на мезенхимальных стволовых клетках в синовиальной жидкости и остеобластах, хондроциты экспрессируют как TrkA, так и p75 [54]. Ограничение синтеза β NGF в повреждённом базальном СХ и/или СК при приёме ХС уменьшает интенсивность неиннервации и изменяет порог активации ближайших нейронов [55, 56]. Вероятно, снижение экспрессии β NGF в СХ и/или СК уменьшает экспрессию CGRP и появление CGRP-положительных и NaV1.8-положительных нервных волокон в СК ниже повреждённых областей СХ [57–59]. Этот процесс сопровождается снижением секреции нетрина-1 остеокластами СК с ограничением роста нейронов и проведения аксонов через СК [60].

Перспективными молекулами, активность которых требует оценки при приёме ХС, являются лиганд хемокина С-С 2, уровень которого может уменьшаться в дорсальных корешковых ганглиях одновременно с потерей здесь инфильтрации макрофагов [21], механочувствительный ионный канал Piezo2, модулирующий чувствительность боли при ОА и оказывающий влияние на опосредованные NGF ответы [22], участники нейроиммунного воспаления — сигнализация Toll-подобных рецепторов, GM-CSF и другие воспалительные цитокины [23]. Ряд других молекул участвует в сенсibilизации ноцицепторов при ОА, о которых известно крайне мало. На рис. 3 представлены ключевые межмолекулярные взаимодействия фактора роста нервов β .

Значимое снижение уровня кальция и калия в крови пациентов с ОА КС, получавших ХС перед проведением ТЭКС, и дальнейшее снижение их уровня в крови при выписке пациента из стационара и через 3 месяца после операции может быть связано с опосредованной регуляцией ХС неиннервации и антиноцицептивных событий в СХ и СК [61].

Следовательно, новые данные, полученные в ходе исследования, позволяют рекомендовать применение препарата Хондрогард® в эффективном режиме, согласно медицинской инструкции, за 2 месяца до выполнения операции ТЭКС с целью ограничения синтеза ключевых участников процесса неиннервации и патологического ремоделирования СК в контралатеральной нижней конечности при увеличении нагрузки на неё в послеоперационном периоде, а также в оперированном суставе с целью предупреждения осложнений в послеоперационном периоде, в том числе снижения эффективности ТЭ, обусловленной неконтролируемой болью.

Ограничения исследования

Проведённое ретроспективное исследование имело небольшой размер выборки, что повышает неопределённость

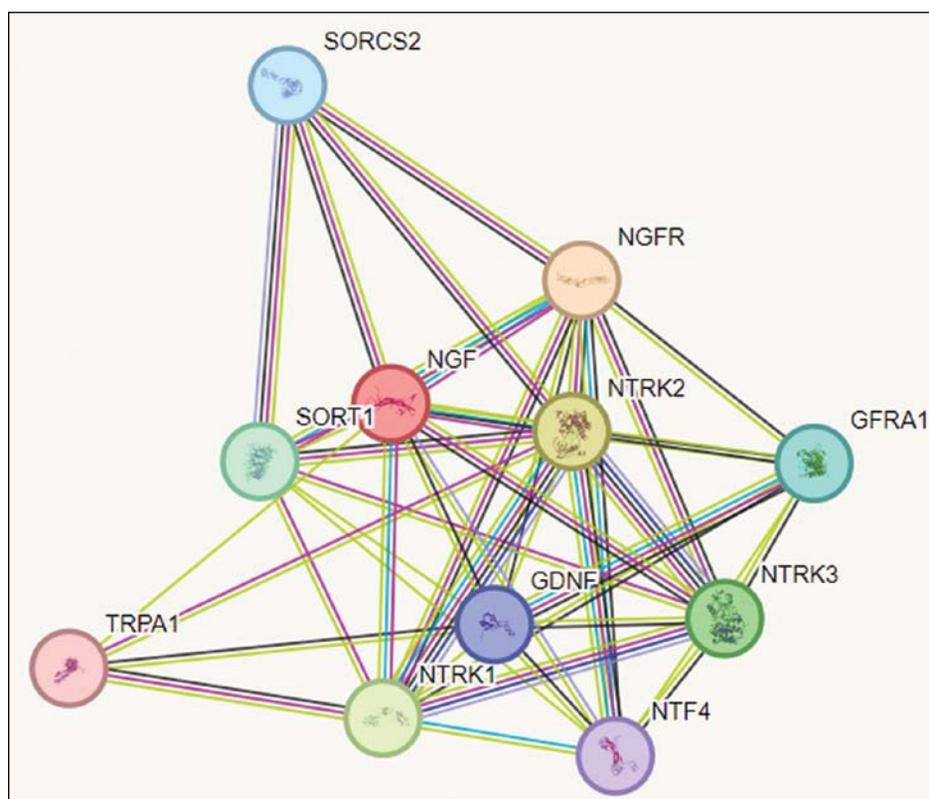


Рис. 3. Межмолекулярные взаимодействия фактора роста нервов β (биоинформационный анализ выполнен на основе базы данных STRING, версия 12.0).

Примечание. NGF — фактор роста нервов β , NGFR — рецептор к фактору роста нервов β , NTRK2 — рецептор к факторам роста BDNF/NT-3, NTRK1 — рецептор к высокоаффинному фактору роста нервов, NTRK3 — рецептор к фактору роста NT-3, SORT1 — сортилин, GFRA1 — альфа 1-рецептор к семейству факторов роста GDNF, SORCS2 — VPS10 домен-содержащий рецептор SorCS2, GDNF — глиальный нейротрофический фактор, NTF4 — нейротрофин-4, TRPA1 — катионный канал с транзитным рецепторным потенциалом, член 1 подсемейства A.

Fig. 3. Intermolecular interactions of nerve growth factor β (bioinformatics analysis was performed based on the STRING database, version 12.0).

Note. NGF — nerve growth factor β , NGFR — nerve growth factor β receptor; NTRK2 — BDNF/NT-3 growth factor receptor; NTRK1 — high-affinity nerve growth factor receptor; NTRK3 — NT-3 growth factor receptor; SORT1 — sortilin; GFRA1 — GDNF family of growth factor alpha 1-receptor; SORCS2 — VPS10 domain-containing receptor SorCS2; GDNF — glial cell-derived neurotrophic factor; NTF4 — neurotrophin-4; TRPA1 — transient receptor potential cation channel, member 1 of subfamily A.

относительно его обобщаемости для всех групп населения. Поэтому для подтверждения результатов необходимы крупномасштабные многоцентровые исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные нашего исследования свидетельствуют о том, что благоприятный эффект ХС в парентеральной форме (Хондрогард®) в отношении клинических, морфологических и лабораторных маркеров прогрессирования ОА может быть обусловлен его эффектом в отношении процесса неиннервации и является новым направлением терапевтического таргетирования ОА. Ограничение исследования в реальной клинической практике связано с недостаточным объёмом полученных данных, что требует проведения дальнейших исследований, посвящённых детализации механизма развития эффекта препарата Хондрогард®

в отношении блокады неиннервации при ОА с учетом такого инструмента, как анализ ценности данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальными этическими комитетами ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону), ФГБОУ ВО «Башкирский

государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа), ООО «Башкирский НИИ травматологии и ортопедии» (Уфа), протокол № 1/02 от 01.02.2024 г.

Оригинальность. При создании настоящей работы были использованы фрагменты собственного текста, опубликованного ранее ([doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63]), распространяется на условиях лицензии *CC-BY 4.0*).

Доступ к данным. Доступ к данным, полученным в настоящем исследовании, закрыт по причине конфиденциальности (наличия в базе данных сведений, на основании которых могут быть идентифицированы участники исследования, и отсутствия их согласия на распространение этих сведений).

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена в соответствии с процедурой *fast-track*. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors have approved the final version before publication and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues relating to the

accuracy and integrity of any part of it are properly addressed and resolved.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The article was published with the support of PharmFirm Sotex CJSC. The article expresses the authors' position, which may differ from the position of PharmFirm Sotex CJSC.

Ethics approval. The study was approved by local ethics committees of Novomeditsina Medical Center LLC (Rostov-on-Don), Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ufa), Bashkir Research Institute of Traumatology and Orthopedics LLC (Ufa), protocol No. 1/02 dated 01.02.2024.

Statement of originality. In creating this work, fragments of my own text, published earlier ([doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63]), distributed under the *CC-BY 4.0* license) were used.

Data availability statement. Access to the data obtained in this study is closed due to confidentiality (the presence in the database of information on the basis of which the study participants can be identified and the lack of their consent to the dissemination of this information).

Provenance and peer-review. This article was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed in accordance with the *fast-track* procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(9):e508–22. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7
2. Weng Q, Chen Q, Jiang T, et al. Global burden of early-onset osteoarthritis, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(7):915–25. doi: 10.1136/ard-2023-225324
3. Brandt KD. Pain, synovitis, and articular cartilage changes in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18(4 Suppl 2):77–80. doi: 10.1016/0049-0172(89)90021-8
4. Altman RD, Dean D. Pain in osteoarthritis. Introduction and overview. *Semin Arthritis Rheum.* 1989;18(4 Suppl 2):1–3. doi: 10.1016/0049-0172(89)90007-3
5. Kidd BL, Mapp PI, Blake DR, Gibson SJ, Polak JM. Neurogenic influences in arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(8):649–52. doi: 10.1136/ard.49.8.649
6. Hukkanen M, Grönblad M, Rees R, et al. Regional distribution of mast cells and peptide containing nerves in normal and adjuvant arthritic rat synovium. *J Rheumatol.* 1991;18(2):177–83.
7. Saito T, Koshino T. Distribution of neuropeptides in synovium of the knee with osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(376):172–82. doi: 10.1097/00003086-200007000-00024
8. Saxler G, Lör F, Skumavc M, Pfortner J, Hanesch U. Localization of SP- and CGRP-immunopositive nerve fibers in the hip joint of patients with painful osteoarthritis and of patients with painless failed total hip arthroplasties. *Eur J Pain.* 2007;11(1):67–74. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.12.011
9. Englund M, Niu J, Guermazi A, et al. Effect of meniscal damage on the development of frequent knee pain, aching, or stiffness. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4048–54. doi: 10.1002/art.23071
10. Felson DT, Niu J, Guermazi A, et al. Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2986–92. doi: 10.1002/art.22851
11. Roemer FW, Guermazi A, Javaid MK, et al.; MOST Study investigators. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1461–5. doi: 10.1136/ard.2008.096834
12. Ritter AM, Lewin GR, Kremer NE, Mendell LM. Requirement for nerve growth factor in the development of myelinated nociceptors in vivo. *Nature.* 1991;350(6318):500–2. doi: 10.1038/350500a0
13. Levi-Montalcini R. Growth control of nerve cells by a protein factor and its antiserum: discovery of this factor may provide new leads to understanding of some neurogenetic processes. *Science.* 1964;143(3602):105–10. doi: 10.1126/science.143.3602.105
14. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, Cilly P, Winter J. Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience.* 1994;62(2):327–31. doi: 10.1016/0306-4522(94)90366-2
15. McMahon SB, Bennett DL, Priestley JV, Shelton DL. The biological effects of endogenous nerve growth factor on adult sensory neurons revealed by a trkA-IgG fusion molecule. *Nat Med.* 1995;1(8):774–80. doi: 10.1038/nm0895-774
16. von Loga IS, El-Turabi A, Jostins L, et al. Active immunisation targeting nerve growth factor attenuates chronic pain behaviour in murine osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):672–675. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214489
17. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2010;363(16):1521–31. doi: 10.1056/NEJMoa0901510

18. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1852–61. doi: 10.1093/rheumatology/keq188
19. Aso K, Shahtaheri SM, Hill R, et al. Associations of Symptomatic Knee Osteoarthritis With Histopathologic Features in Subchondral Bone. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):916–924. doi: 10.1002/art.40820
20. Driscoll C, Chanalaris A, Knights C, et al. Nociceptive Sensitizers Are Regulated in Damaged Joint Tissues, Including Articular Cartilage, When Osteoarthritic Mice Display Pain Behavior. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):857–67. doi: 10.1002/art.39523
21. Miller RE, Tran PB, Das R, et al. CCR2 chemokine receptor signaling mediates pain in experimental osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012. 11;109(50):20602–7. doi: 10.1073/pnas.1209294110
22. Obeidat AM, Wood MJ, Adamczyk NS, et al. Piezo2 expressing nociceptors mediate mechanical sensitization in experimental osteoarthritis. *Nat Commun*. 2023;14(1):2479. doi: 10.1038/s41467-023-38241-x
23. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(6):355–363. doi: 10.1038/s41584-019-0221-y
24. Wenham CY, Hensor EM, Grainger AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose oral prednisolone for treating painful hand osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(12):2286–94. doi: 10.1093/rheumatology/kes219
25. Kroon FPB, Kortekaas MC, Boonen A, et al. Results of a 6-week treatment with 10 mg prednisolone in patients with hand osteoarthritis (HOPE): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019. 30;394(10213):1993–2001. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32489-4
26. Watson M. The suppressing effect of indomethacin on articular cartilage. *Rheumatol Rehabil*. 1976;15(1):26–30. doi: 10.1093/rheumatology/15.1.26
27. Slowman-Kovacs SD, Albrecht ME, Brandt KD. Effects of salicylate on chondrocytes from osteoarthritic and contralateral knees of dogs with unilateral anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Rheum*. 1989;32(4):486–90. doi: 10.1002/anr.1780320420
28. Palmoski MJ, Colyer RA, Brandt KD. Marked suppression by salicylate of the augmented proteoglycan synthesis in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*. 1980;23(1):83–91. doi: 10.1002/art.1780230114
29. Palmoski MJ, Brandt KD. In vivo effect of aspirin on canine osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*. 1983;26(8):994–1001. doi: 10.1002/art.1780260808
30. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1967–1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283
31. Vincent TL, Miller RE. Molecular pathogenesis of OA pain: Past, present, and future. *Osteoarthritis Cartilage*. 2024;32(4):398–405. doi: 10.1016/j.joca.2024.01.005
32. Hochberg M. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S28–31. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.016.
33. Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):388–399. (in Russ.). doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066
34. Reginster J-Y, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(1):37–47. doi: 10.1007/s40520-020-01643-8
35. Monfort J, Pelletier J, Garcia-Giralt N, Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):735–740. doi: 10.1136/ard.2006.068882
36. Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier J. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S7–11. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.015
37. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc J, et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
38. Minasov TB, Lila AM, Nazarenko AG, et al. Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):55–63 (in Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63
39. Anijs Th, Wolfson D, Verdonshot N, Janssen D. Population-based effect of total knee arthroplasty alignment on simulated tibial bone remodeling. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2020;111:104014. doi: 10.1016/j.jmbm.2020.104014
40. Dubrovin GM, Lebedev AYU. Prediction and prevention of the development of post-traumatic gonarthrosis in intra-articular fractures of the knee joint. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(12):106–10. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia2018121106
41. Martel-Pelletier J, Barr A, Cicuttini F, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
42. Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.).
43. Ranawat C, Dorr L, Inglis A. Total hip arthroplasty in protrusio acetabuli of rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 1980;62(7):1059–65
44. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR, et al. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology*. 2006;49(4):358–64. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02508.x
45. Bade M, Kohrt W, Stevens-Lapsley J. Outcomes before and after total knee arthroplasty compared to healthy adults. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2010;40(9):559–67. doi: 10.2519/jospt.2010.3317
46. Bourne R, Chesworth B, Davis A, et al. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(1):57–63. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9
47. Balaboshka KB, Khadzokou YK. The analysis of the early total knee joint arthroplasty results. *Vestnik VGMU*. 2017;16(5):75–83. (In Russ.). doi: 10.22263/2312-4156.2017.5.75
48. Sarvilina IV, Minasov TB, Lila AM, et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *RMJ*. 2022;7:7–16. (in Russ.). EDN: FDDFLK
49. Mertens M, Singh J. Biomarkers in arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop J*. 2011;5:92–105. doi: 10.2174/1874325001105010092

- 50.** Pearle A, Scanzello C, George S, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(5):516–523. doi: 10.1016/j.joca.2006.10.010
- 51.** Koch A, Harlow L, Haines G, et al. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1994;152(8):4149–4156.
- 52.** Barthel C, Yeremenko N, Jacobs R, et al. Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R82. doi: 10.1186/ar2716
- 53.** Minasov TB, Sarvilina IV, Lila AM, et al. Remodelirovanie subhondral'noj kosti i neoangiogenez pri dekompensirovannoj forme osteoartrita: evolyuciya terapevticheskogo targetirovaniya. *RMJ*. 2023;8:8–14. (in Russ.). EDN: BKNEMO
- 54.** Iannone F, De Bari C, Dell'Accio F, et al. Increased expression of nerve growth factor (NGF) and high affinity NGF receptor (p140 TrkA) in human osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1413–8. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1413
- 55.** Vincent TL. Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis. *Pain*. 2020;161 Suppl 1(1):S138–S146. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001923
- 56.** Malfait AM, Miller RE, Block JA. Targeting neurotrophic factors: Novel approaches to musculoskeletal pain. *Pharmacol Ther*. 2020;211:107553. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107553
- 57.** Aso K, Shahtaheri SM, Hill R, et al. Contribution of nerves within osteochondral channels to osteoarthritis knee pain in humans and rats. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(9):1245–1254. doi: 10.1016/j.joca.2020.05.010
- 58.** Obeidat AM, Miller RE, Miller RJ, Malfait AM. The nociceptive innervation of the normal and osteoarthritic mouse knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1669–1679. doi: 10.1016/j.joca.2019.07.012
- 59.** Obeidat AM, Ishihara S, Li J, et al. Intra-articular sprouting of nociceptors accompanies progressive osteoarthritis: comparative evidence in four murine models. *Front Neuroanat*. 2024;18:1429124. doi: 10.3389/fnana.2024.1429124
- 60.** Zhu S, Zhu J, Zhen G, et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain. *J Clin Invest*. 2019;129(3):1076–1093. doi: 10.1172/JCI121561
- 61.** Olaseinde OF, Owoyele BV. Chondroitin sulfate produces antinociception and neuroprotection in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats by increasing anti-inflammatory molecules and reducing oxidative stress. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021;15(5):3–17.

ОБ АВТОРАХ

Минасов Тимур Булатович;

ORCID: 0000-0003-1916-3830;

eLibrary SPIN:

e-mail: M004@ya.ru

* **Сарвилина Ирина Владиславовна;**

адрес: Россия, 344002, Ростовская обл., Ростов-на-Дону,

ул. Социалистическая, 74;

ORCID: 0000-0002-5933-5732;

eLibrary SPIN:

e-mail: isarvilina@mail.ru

Громова Ольга Алексеевна;

ORCID: 0000-0002-7663-710X;

eLibrary SPIN:

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Назаренко Антон Герасимович, д-р мед. наук, профессор РАН;

ORCID: 0000-0003-1314-2887;

eLibrary SPIN:

e-mail: NazarenkoAG@cito.priorov.ru

Загородний Николай Васильевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-6736-9772;

eLibrary SPIN:

e-mail: zagorodniy@sustav.ru

AUTHORS' INFO

Timur B. Minasov, MD;

ORCID: 0000-0003-1916-3830;

eLibrary SPIN:

e-mail: M004@ya.ru

* **Irina V. Sarvilina,** MD;

address: 74 Socialisticheskaya str., 344002 Rostov-on-Don,

Rostov-on-Don region, Russia;

ORCID: 0000-0002-5933-5732;

eLibrary SPIN:

e-mail: isarvilina@mail.ru

Olga A. Gromova, MD;

ORCID: 0000-0002-7663-710X;

eLibrary SPIN:

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Anton G. Nazarenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor RAS;

ORCID: 0000-0003-1314-2887;

eLibrary SPIN:

e-mail: NazarenkoAG@cito.priorov.ru

Nikolay V. Zagorodniy, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;

ORCID: 0000-0002-6736-9772;

eLibrary SPIN:

e-mail: zagorodniy@sustav.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author