

# РЕОРГАНИЗАЦИЯ СКЕЛЕТНЫХ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ У ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛЬЮ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРОЗА

## REARRANGEMENT OF SKELETAL CONNECTIVE TISSUE IN AN ANIMAL MODEL OF POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRISIS

**Белова С.В. Zubavlenko R.A.**  
**Зубавленко Р.А. Zubavlenko R.A.**  
**Ульянов В.Ю. Ulyanov V.Yu.**

Научно-исследовательский институт травматологии ортопедии и нейрохирургии,  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России,  
г. Саратов, Россия

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery,  
Razumovsky Saratov State Medical University,  
Saratov, Russia

Посттравматический остеоартроз является разновидностью остеоартроза (ОА), возникающей в результате травматического повреждения сустава, что способствует активации физиологических и биохимических реакций, приводящих к молекулярно-клеточным изменениям скелетных тканей, к которым относятся хрящевая и костная ткани, выполняющие механические и обменные функции в организме.

**Цель** – изучение показателей метаболизма скелетных соединительных тканей у животных с моделью посттравматического ОА коленных суставов.

**Материал и методы.** Эксперимент выполнен на 28 крысах (12 интактных особей составили группу контроля и 16 особей – опытную группу с моделью посттравматического ОА коленных суставов). Оценка метаболического состояния скелетных тканей проводилась по уровню показателей регуляции костного обмена фактора роста фибробластов-23, остеопротегерина, склеростина, показателя костного формирования остеокальцина и по содержанию гиалуронана.

**Результаты.** У крыс с моделью посттравматического ОА отмечалось достоверно значимое повышение биополимера гиалуронана ( $p < 0,05$ ) при негативном изменении показателей регуляции костного обмена (достоверно повышенный уровень фактора роста фибробластов-23 ( $p < 0,05$ ) при наметившейся тенденции к снижению содержания остеопротегерина и склеростина) и показателя костного формирования (повышенное содержание остеокальцина) в сравнении с интактными животными группы контроля.

**Заключение.** Анализ результатов проведенного экспериментального исследования показал, что у животных с моделью посттравматического ОА имелась реорганизация скелетных соединительных тканей, заключавшаяся в нарушении процессов ремоделирования костной ткани и обменных процессов хрящевой ткани, подтверждавшемся результатами гисто-морфометрического исследования, установившего фенотипическую модификацию хондроцитов и начало перестройки субхондральной кости с формированием молодых остеонов, что раскрывало перспективу дальнейших исследований диагностической ценности представленных показателей метаболизма скелетных соединительных тканей с целью определения терапевтической направленности.

**Ключевые слова:** модель посттравматического остеоартроза; скелетные соединительные ткани

Posttraumatic osteoarthritis is a special phenotype of osteoarthritis (OA) that originated from a traumatic injury to the joint. It facilitates the activation of the physiological and biochemical responses resulting in molecular and cell changes in skeletal tissues, cartilage, and bone tissues in particular with their mechanical and metabolic functions in the body.

**Objective** – the investigation of skeletal connective tissue metabolism in an animal model of posttraumatic knee OA.

**Material and methods.** The experiment involved 28 rats (12 intact animals were included into the control group and 16 animals made up the experimental group with the model of posttraumatic knee OA induced). The metabolic condition of skeletal tissues was assessed by the levels of bone metabolism control indicators: fibroblast growth factor-23, osteoprotegerin, sclerostin, osteocalcin that reflected bone formation, and hyaluronan.

**Results.** The significantly relevant increase in biopolymer hyaluronan ( $p < 0.05$ ) along with the negative change in indicators of bone metabolism control (statistically high fibroblast growth factor-23 ( $p < 0.05$ ) while the trend for the decrease in osteoprotegerin and sclerostin contents emerged) was observed in rats with the model of posttraumatic OA as compared to the intact control animals.

**Conclusion.** The analysis of the findings revealed the adequate response of the skeletal connective tissues to the traumatic factor in animals with posttraumatic OA model featured with their rearrangement. This process consisted of the negative alteration of the analyzed bone and cartilage metabolism indicators suggesting their involvement in the pathogenetic mechanisms of this pathology and revealing the potential of the diagnostic value of these skeletal connective tissue metabolism indicators for a further investigation aimed at setting the direction of therapy.

**Key words:** posttraumatic osteoarthritis model; skeletal connective tissues



**Для цитирования:** Белова С.В., Зубавленко Р.А., Ульянов В.Ю. РЕОРГАНИЗАЦИЯ СКЕЛЕТНЫХ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ У ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛЬЮ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРОЗА //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2021. № 3, С. 75-81.

**Режим доступа:** <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/299>

**DOI:** 10.24412/1819-1495-2021-3-75-81

**Т**ермин остеоартроз (ОА) объединяет дегенеративные заболевания суставов с поражением скелетных соединительных тканей, к которым относятся хрящевая и костная, выполняющие механические и обменные функции в организме, что приводит к деформации сустава с последующим нарушением его функций и, как следствие, к инвалидности с потерей двигательной активности. В настоящее время ОА является широко распространенной суставной патологией, встречающейся у 3,8 % всей популяции [1]. В России распространенность данной патологии в последние годы увеличилась на 48 % [2]. В связи с этим интерес научной общественности к данной проблеме продолжает возрастать [3]. Известно, что при ОА в патологический процесс вовлекаются все структурные компоненты сустава, что способствует деструкции гиалинового хряща, выраженность которой может быть связана с нарушениями структуры субхондральной кости, метаболизм которой начинает претерпевать нарушения с началом прогрессирования данной патологии, ухудшая качество хрящевой ткани и способствуя потере ее массы [4].

Посттравматический ОА является разновидностью ОА, возникающей в результате травматического повреждения сустава преимущественно у лиц, занятых активной физической нагрузкой, в частности, спортсменов [5]. К часто встречающимся причинам, вызывающим развитие посттравматического ОА, относятся разрывы связочного аппарата и менисков, а также внутрисуставные переломы, сопровождающиеся гемартрозом. При этом травма сустава способствует активации физиологических и биохимических реакций, приводящих к молекулярно-клеточным изменениям соединительнотканых структур, что ведет к апоптозу хондроцитов и остеобластов [5].

Различные биологические маркеры деструктивных процессов, происходящих в костной и хрящевой ткани, достаточно широко используются в оценке состояния пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы. Так, фактор

роста фибробластов-23, регулирующий минеральный обмен [6], имел высокий уровень у пациентов с ОА и коррелировал с рентгенологической классификацией заболевания [7]. В литературе имеются сведения об участии в остеобластогенезе при наследственных заболеваниях с избыточным окостенением скелета, белка, синтезируемого остеоцитами [8]. Остеопротегерин, являющийся членом семейства рецепторов TNF, участвует в дифференцировке остеокластов, блокируя взаимодействие RANK/RANKL [9]. В клинической практике достаточно часто используется определение остеокальцина, основного неколлагенового белка, с целью оценки состояния процессов костного ремоделирования [10]. Углеводный биополимер, гиалуронан, являясь структурным компонентом экстрацеллюлярного матрикса соединительных тканей, в том числе и хрящевой, участвует в передаче регуляторных сигналов, дифференциации, миграции и роста клеток, что позволяет использовать его в оценке состояния обменных процессов хрящевой ткани [11]. Выше представленные сведения указывают на потенциальную роль данных показателей в качестве биомаркеров в изучении патогенетических механизмов посттравматического ОА.

До настоящего времени открытым остается вопрос первоочередного участия хрящевой и костной тканей в патогенезе ОА. Имеется утверждение, что показатели костной резорбции опережают появление маркеров деструкции хряща [5] в биологических жидкостях. Поэтому для ранней диагностики, прогнозирования и патогенетической терапии перспективным будет изучение биологических маркеров скелетных соединительных тканей сустава.

**Цель данного исследования** заключалась в изучении показателей метаболизма скелетных соединительных тканей у животных с моделью посттравматического ОА коленных суставов.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Экспериментальная работа выполнена на 28 нелинейных кры-

сах самцах массой 270-310 г, распределенных следующим образом: 12 интактных особей составили контрольную группу и 16 особей – опытную группу с моделью посттравматического ОА коленных суставов.

Моделирование посттравматического ОА включало послойное рассечение мягких тканей левого коленного сустава задней конечности крысы, вскрытие капсулы сустава, пересечение передней крестообразной связки в межмышечковом пространстве, нанесение дефектов в виде насечек скальпелем на нагружаемые суставные поверхности и ушивание операционной раны [12]. Вышеуказанные действия осуществлялись под общим наркозом в комбинации препарата ксилазина в дозе 10 мг/кг и золегила в дозе 0,1 мл/кг. Формирование модели посттравматического ОА подтверждалось результатами лабораторных тестов, характеризующих метаболизм хрящевой (суставной гиалиновый хрящ) и костной (субхондральная кость) тканей, а также анализом гисто-морфометрического исследования тканей коленных суставов животных. Кровь для проведения лабораторных тестов получали на 28-е сутки эксперимента путем интракардиального забора под наркозом.

Выведение животных из эксперимента проводили на 28-е сутки эксперимента путем передозировки золегилом в дозе 200 мл/кг в правый коленный сустав задней конечности в/м [13].

Оценка обмена хрящевой ткани проводилась с помощью определения уровня гиалуронана в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (Quantikine® ELISA, «R&DSystems», США).

О метаболизме костной ткани судили по изменению количественных характеристик показателей костного ремоделирования: остеокальцина, определяемого методом твердофазного иммуноферментного анализа на фотометре ANTOS 2020 (Biochrom LTD, Великобритания), фактора роста фибробластов-23, остеопротегерина, склеростина, определяемых с применением «костной панели»

на мультиплексном анализаторе MAGPIX (LuminexCorp., США).

С целью подтверждения формирования модели посттравматического ОА после выведения животных из эксперимента проводили забор тканей коленных суставов задних конечностей с последующим гистологическим исследованием и морфометрической оценкой на микроскопе AxioImager Z2 («CarlZeiss», Германия). От одного животного получали 3 фрагмента тканей коленных суставов. Окрашивание препаратов проводилось гематоксилином и эозином [14]. При исследовании готовых препаратов срезов коленных суставов использовали объективы увеличений: 10х и 40х.

Проведение статистической обработки полученных цифровых данных осуществлялось с помощью программы Statistica 10.0. Проверка вариационных рядов показала несоответствие закону нормального распределения, в связи с чем были использованы методы непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни). Результаты были представлены в виде медианы [Me] и интерквартилей [Q (25; 75)]. В данном исследовании критический уровень значимости при проверке

статистических гипотез принимался равным 0,05.

Экспериментальное исследование проводилось согласно «Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986).

Тема НИР «Комплексное исследование патогенетических механизмов развития патологических процессов в скелетных тканях у животных с экспериментальной моделью посттравматического остеоартроза» в рамках проекта № SSMU-2021-002 утверждена НИИ травматологии ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У крыс с моделью посттравматического ОА коленных суставов на 28-е сутки эксперимента отмечалось значительное повышение на 26 % (p < 0,05) уровня гиалуронана, углеводного биополимера внеклеточного матрикса, в сыворотке крови (табл.), свидетельствующее о наличии дегенеративных изменений соединительно-тканного матрикса, вероятно, являвшееся

следствием процессов его деполимеризации при развитии метаболических нарушений [15].

Кроме того, у животных с моделью посттравматического ОА коленных суставов имелось относительное повышение на 14,4 % (p > 0,05) в сыворотке крови содержания остеокальцина (табл.), показателя костного формирования, что предполагает возможное нарушение в процессах ремоделирования костной ткани.

При изучении изменений показателей регуляции костного обмена отмечалась их негативная направленность. Так, определение содержания остеопротегерина показало понижение его содержания на 23,5 % (p > 0,05) в опытной группе по сравнению с контрольной группой (табл.), что позволяло расценить активацию остеокластогенеза как умеренную.

При оценке содержания фактора роста фибробластов-23, фостатурического гормона белковой природы, осуществляющего контроль за минеральным обменом, отмечалось достоверное его повышение на 26 % (p < 0,05) по сравнению со значениями в группе контроля (табл.), свидетельствующее о повышении его выработки костными клетками.

Таблица  
Показатели метаболизма скелетных соединительных тканей в сыворотке крови экспериментальных животных  
Table  
Values of metabolism of skeletal connective tissues in blood serum of experimental animals

Показатели Values	Контрольная группа Control group	Опытная группа Experimental group
Гиалуронан, нг/мл Hyaluronan, ng/ml	62.6 (58.2; 66.2) n = 10	101.7 (91.4; 108.5) p = 0.0000318* n = 15
Остеокальцин, нг/мл Osteocalcin, ng/ml	189.8 (146.6; 211.0) n = 12	209.1 (178.2; 141.6) p = 0.110831 n = 14
Склеростин, пг/мл Sclerostin, ng/ml	206.5 (147.7; 244.3) n = 12	169.6 (146.1; 235.3) p = 0.710347 n = 16
Остеопротегерин, пг/мл Osteoprotegerin, pg/ml	1177.9 (981.3; 1620.1) n = 12	1010.1 (937.2; 1090.1) p = 0.125526 n = 16
Фактор роста фибробластов-23, пг/мл Fibroblast growth factor-23, pg/ml	233.6 (201.5; 248.6) (n = 12)	278.4 (262.6; 337.8) p = 0.000763* n = 16

Примечание: \* – уровень статистической значимости различий по отношению к контрольной группе при p < 0,05;

n – количество экспериментальных животных.

Note: \* – level of statistical significance of differences in comparison with control group at p < 0.05; n – amount of experimental animals.

Определение содержания склеростина констатировало относительное понижение его уровня на 7,5 % ( $p > 0,05$ ) у животных с посттравматическим ОА, что свидетельствовало о снижении синтетической активности костной ткани.

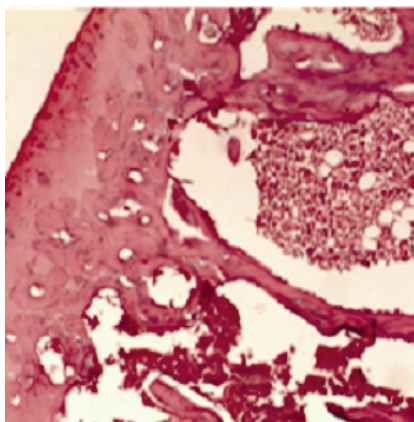
Проведение гисто-морфометрического исследования коленных суставов крыс опытной группы показало, что у животных с моделью посттравматического ОА имелось уменьшение толщины суставного гиалинового хряща в среднем на 19 %, при этом субхондральная пластинка была с нечеткими границами и смещена к хрящу, в субхондральной кости отмечалась перестройка с формированием молодых остеонов (рис. 1). Кроме того, в поверхностном хряще наблюдались разрозненно расположенные хондроциты с пикнотическим ядром и «пустой» цитоплазмой (рис. 2).

У intactных крыс контрольной группы поверхностный хрящ был равномерно расположен, субхондральная пластинка была сохранена на всем протяжении, субхондральная кость была без изменений (рис. 3). В поверхностном хряще имелось изолированное групповое расположение хондроцитов 1 и 2 типов. Отмечались ядра округлой формы и обильная светлая цитоплазма (рис. 4).

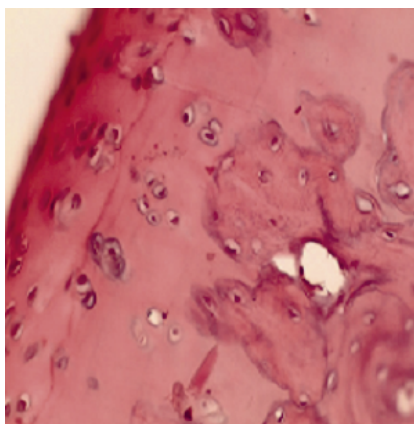
## ОБСУЖДЕНИЕ

В арсенале экспериментаторов имеется множество способов по воспроизведению различных моделей посттравматического ОА. Учитывая, что основными факторами риска развития данной патологии являются разрыв мениска и передней крестообразной связки, являющейся одной из основных стабилизаторов коленного сустава [16], в своей работе мы использовали модель с пересечением передней крестообразной связки в межмышцелковом пространстве у крыс, что вызывало негативные изменения в суставных тканях, схожие с таковыми у людей с ОА, включая деструкцию хрящевой и костной тканей в виде склероза субхондральной кости и появления остеофитов [17].

**Рисунок 1**  
Гистологический препарат среза коленного сустава крысы с моделью посттравматического ОА. Г/Э. Ув.  $\times 10$   
**Figure 1**  
Histological sample of the knee section of a rat with posttraumatic ОА. Н/Е. Magnification  $\times 10$

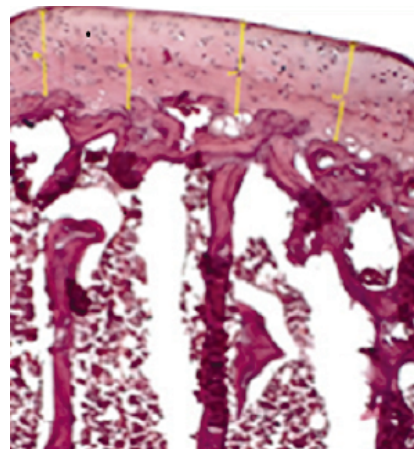


**Рисунок 2**  
Гистологический препарат среза коленного сустава крысы с моделью посттравматического ОА. Г/Э. Ув.  $\times 40$   
**Figure 2**  
Histological sample of the knee section of a rat with posttraumatic ОА. Н/Е. Magnification  $\times 40$

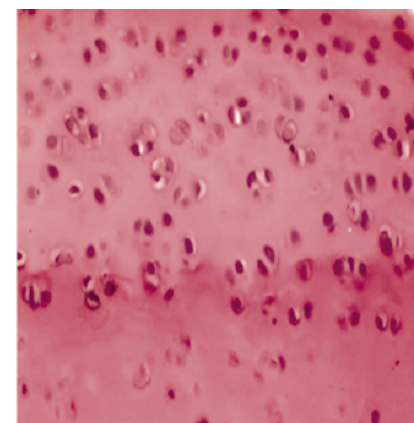


В нашем исследовании деструкция хрящевой ткани проявлялась достоверно значимым повышением содержания гиалуронана, являющегося структурным углеводом, молекула которого находится в свободном состоянии без ковалентных связей с другими компонентами. Достоверно значимое повышение гиалуронана свидетельствовало о наличии дегенеративно-деструктивных признаков внеклеточного матрикса, что могло быть результатом деполимеризации молекул гиалуронана в патологических условиях,

**Рисунок 3**  
Гистологический препарат среза коленного сустава intactной крысы. Г/Э. Ув.  $\times 10$   
**Figure 3**  
Histological sample of the knee section of an intact rat. Н/Е. Magnification  $\times 10$



**Рисунок 4**  
Гистологический препарат среза коленного сустава intactной крысы. Г/Э. Ув.  $\times 40$   
**Figure 4**  
Histological sample of the knee section of an intact rat. Н/Е. Magnification  $\times 40$



как, например, у пациентов с ОА коленных суставов [15].

Выявленный относительно повышенный уровень остеокальцина свидетельствовал о нарушении ремоделирования костной ткани и не противоречил результатам исследований других авторов, установивших аналогичное повышение содержания остеокальцина у морских свинок с ОА в результате происходящих нарушений процессов ремоделирования субхондральной кости [10] и деструкции гиалинового хряща. По мнению ученых, к отличительным признакам ОА

относят высокое содержание остеокальцина при низком уровне минерализации остеобластами внеклеточного матрикса по сравнению с состоянием субхондральной кости у здоровых людей, что объясняется приостановкой дифференциации остеобласта до начала возможности минерализовать матрикс на фоне повышенной экспрессии фибриллярных белков с низкой минерализационной активностью [10]. Полученные данные подтверждают важную роль участия остеокальцина в метаболизме костной ткани при ОА.

Исследования, проводимые с целью изучения роли остеопротегерина в ремоделировании костной ткани, показали снижение количества остеокластов при его чрезмерном образовании [18]. Остеопротегерин или остеокласт-ингибирующий фактор, являющийся гликопротеином, входит в состав 11b суперсемейства рецепторов  $\alpha$ -фактора некроза опухоли [9] и является структурной единицей системы RANK-RANKL-OPG, играющей важную роль в костном гомеостазе и процессах ремоделирования. Остеопротегерин, синтезируемый в основном остеобластами, имеет антирезорбтивное свойство, реализуемое посредством снижения реакционного взаимодействия RANKL с RANK, что приводит к нарушению в процессах дифференцировки, созревания, а также активации зрелых остеокластов [9]. В нашем исследовании некоторое снижение содержания остеопротегерина предусматривает умеренную активацию остеокластогенеза. При этом следует обратить внимание на то обстоятельство, что остеопротегерин вырабатывается не только клетками костной ткани, но и клетками тканей различных систем: иммунной, кроветворной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной [18], что следует учитывать и определять данный показатель вкпе с другими маркерами костного ремоделирования.

При оценке содержания фактора роста фибробластов-23 в опытной группе животных отмечалось достоверное его повышение ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями в

группе контроля (табл.). Данный фостатурический гормон, имея белковую природу, осуществляет контроль за гомеостазом фосфора и минеральным обменом. Он экспрессируется в вентролатеральных ядрах таламуса и в низких концентрациях в тимусе, а также в дендритных клетках. При этом основным местом синтеза фактора роста фибробластов-23 остаются клетки костной ткани [6]. Фактор роста фибробластов-23 обладает фосфатурическим эффектом, выводя фосфаты с мочой, кроме того, он увеличивает канальцевую реабсорбцию катионов кальция, экскрецию фосфатов почками и кишечную абсорбцию кальция за счет стимуляции секреции паратиреоидного гормона. Выявленное достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) содержания фактора роста фибробластов-23 по сравнению со значениями интактных животных группы контроля, вероятно, означает усиление активации его производства клетками костной ткани.

Определение содержания склеростина констатировало относительное понижение его уровня ( $p > 0,05$ ) у животных с посттравматическим ОА, что подтверждало пониженную синтетическую активность процессов ремоделирования костной ткани. Склеростин, экспрессируемый в остеоцитах и концентрирующийся в канальцах и лакунах клетки, относится к антагонистам канонического Wnt-сигнального пути, занимая за счет образования связи с LRP5 свободные рецепторы [8]. На поверхности остеocyта происходит связывание склеростина с корцепторами LRP5 и LRP6, что препятствует образованию комплекса Wnt-Фзд-LRP5 и способствует прерыванию Wnt-сигнализации, тем самым снижая активность процессов остеокластогенеза и формирование костной ткани за счет подавления пролиферации и дифференциации остеобластов. Важная роль склеростина в регуляции остеокластогенеза показана при таких наследственных заболеваниях с избыточным окостенением, как склеростоз и болезнь Ван Бучема, связанных с мутацией в гене склеростина [8].

Доказанный факт участия склеростина в регуляции процессов остеокластогенеза может быть полезным при изучении патогенеза разбалансировки процессов ремоделирования костной ткани у пациентов с суставной патологией, в том числе и при различных видах ОА.

Выше описанные изменения изучаемых показателей свидетельствовали о реорганизации скелетных соединительных тканей, которая подтверждалась анализом результатов проведенного гисто-морфометрического исследования коленных суставов крыс опытной группы с моделью посттравматического ОА, выявившего уменьшение толщины суставного гиалинового хряща, фенотипическую модификацию клеточных элементов хрящевой ткани и начало перестройки субхондральной кости с формированием молодых остеонов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенного экспериментального исследования показал, что у животных с моделью посттравматического ОА имела реорганизация скелетных соединительных тканей, заключавшаяся в нарушении процессов ремоделирования костной ткани, судя по достоверно повышенному уровню фактора роста фибробластов-23 при наметившейся тенденции к снижению содержания остеопротегерина и склеростина на фоне повышенного содержания остеокальцина в сравнении с интактными животными группы контроля. Кроме того, имелось нарушение обменных процессов хрящевой ткани, характеризующееся достоверно повышенным уровнем биополимера гиалуронана. Выявленные изменения подтверждались результатами гисто-морфометрического исследования, установившего фенотипическую модификацию хондроцитов и начало перестройки субхондральной кости с формированием молодых остеонов, что раскрывало перспективу дальнейших исследований диагностической ценности представленных показателей метаболизма скелетных соединительных тканей с целью определения терапевтической направленности.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено в рамках проекта № SSMU-2021-002 «Комплексное исследование патогенетических механизмов развития патологических процессов в скелетных тканях у животных с экспериментальной моделью посттравматического остеоартроза» НИИ травматологии ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56 (1): 70-81. Russian (Каратеев А.Е., Лила А.М. Остеоартрит; современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы //Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № 1. С. 70-81.) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-70-81
2. Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(2): 9-21. Russian (Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение //Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 2. С. 9-21.) DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
3. Miguel RCC, Machado LA, Costa-Silva L, Telles RW, Barreto SM. Performance of distinct knee osteoarthritis classification criteria in the ELSA-Brasil musculoskeletal study. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(3): 793-802. DOI: 10.1007/s10067-018-4347-0
4. Chan DD, Li J, Luo W, Predescu DN, Cole DJ, Plaas A. Pifenidone reduces subchondral bone loss and fibrosis after murine knee cartilage injury. *Journal of Orthopaedic Research*. 2018; 36(1): 365-376. DOI: 10.1002/jor.23635
5. Golovach IYu, Egudina ED. Posttraumatic osteoarthritis: contemporary views of development, progression and therapeutic approaches. *Polytrauma*. 2019; (1): 82-89. Russian (Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Посттравматический остеоартрит: современные представления о развитии, прогрессировании и терапевтических подходах // Политравма. 2019. № 1. С. 82-89.)
6. Karlovich NV. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is a novel hormone, regulating mineral homeostasis. *Medical Care: scientific practical therapeutic journal*. 2017; 4(56): 61-67. Russian (Карлович Н.В. Фактор роста фибробластов 23 (FGF 23) – новый гормон, регулирующий минеральный обмен //Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2017. Т. 4, № 56. С. 61-67.)
7. El-Fetiany AE, Kassem EM, El-Barbary AM, Gaber RA, Zyton HA. Evaluation of plasma basic fibroblast growth factor (bFGF) in primary knee osteoarthritis patients. *Egypt Rheumatol*. 2017; 39(1): 33-37. DOI: 10.1016/j.ejr.2016.03.006
8. Grebennikova TA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA. The canonical Wnt/ $\beta$ -catenin pathway: from the history of its discovery to clinical application. *Therapeutic Archive*. 2016; 88(10): 74-81. Russian (Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Канонический сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин: от истории открытия до клинического применения //Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 10. С. 74-81.)
9. Verbovoy AF, Tsanova IA, Mitroshina EV, Sharonova LA. Osteoprotegerin is a new marker of cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive*. 2017; (4): 91-94. Russian (Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Митрошина Е.В., Шаронова Л.А. Остеопротегерин – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний //Терапевтический архив. 2017. № 4. С. 91-94.) DOI: 10.17116/terarkh201789491-94
10. Kabalyk MA. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *Pacific Medical Journal*. 2017; (1): 36-41. Russian (Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе //Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. Т. 67, № 1. С. 36-41.) DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41
11. Kapuler O, Galeeva A, Selskaya B, Kamilov F. Hyaluronan: properties and biological role. *Physician*. 2015; 2: 25-27. Russian (Капулер О., Галеева А., Сельская Б., Камиллов Ф. Гиалуронан: свойства и биологическая роль //Врач. 2015. № 2. С. 25-27.)
12. Slesarenko NA, Shirokova EO. Reparative osteochondrogenesis in the conditions of induced osteoarthrosis in laboratory animals. *Russian Veterinary Journal*. 2012; (1): 6-8. Russian (Слесаренко Н.А., Широкова Е.О. Репаративный остеоихондрогенез в условиях индуцированного остеоартроза у лабораторных животных // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. 2012. № 1. С. 6-8.)
13. Novochadov VV, Krylov PA. Heterogeneity of hyaline cartilage matrix density of rabbit knee joint. *Clinical and Experimental Morphology*. 2014; 3(11): 19-23. Russian (Новочадов В.В., Крылов П.А. Гетерогенность распределения плотности матрикса гиалинового хряща сустава кролика //Клиническая и экспериментальная морфология. 2014. Т. 3, № 11. С. 19-23.)
14. Merkulov GA. Course of pathological technique. Moscow: MEDGIZ publishing office, 1961. 340 p. Russian (Меркулов Г.А. Курс патологической техники. Москва: Изд-во: МЕДГИЗ, 1961. 340 с.)
15. Shimura Y, Kurosawa H, Kaneko H, Nojiri H, Iwase Y, Kaneko K, Ishijima M. Serum hyaluronan levels are associated with disability for activity of daily living in patients with knee osteoarthritis regardless of the radiographic severity of the disease. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018; (26): S354-S355. DOI: 10.1016/j.joca.2018.02.702
16. Shchelkunova EI, Voropaeva AA, Rusova TV, Shtopis IC. The application of experimental modeling to the study of the osteoarthrosis pathogenesis (review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39(2): 27-39. Russian (Щелкунова Е.И., Воропаева А.А., Русова Т.В., Штопис И.С. Применение экспериментального моделирования при изучении патогенеза остеоартроза (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. Т. 39, № 2. С. 27-39.) DOI: 10.15372/SSMJ20190203
17. Tawonsawatrik T, Stiwatananukulkit O, Himakhun W, Hemstapat W. Comparison of pain behavior and osteoarthritis progression between anterior cruciate ligament transection and osteochondral injury in rat models. *Bone Joint Res*. 2018; 7(3): 244-251. DOI: 10.1302/2046-3758.73.BJR-2017-0121.R2
18. Shimura Y, Kurosawa H, Kaneko H, Nojiri H, Iwase Y, Kaneko K, Ishijima M. Serum hyaluronan levels are associated with disability for activity of daily living in patients with knee osteoarthritis regardless of the radiographic severity of the disease. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018; (26): S354-S355. DOI: 10.1016/j.joca.2018.02.702

19. Kargina IG. Complex osteoprotegerin-calcitonin in the system of osteogenesis in rickets. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; (5). Russian (Каргина И.Г. Комплекс остеопротегерин-кальцитонин в системе остеогенеза при

рахите //Современные проблемы науки и образования. 2019. № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29214>

(дата обращения: 14.09.2020)

#### Сведения об авторах:

**Белова С.В.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, НИИТОН ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия.

**Зубавленко Р.А.**, младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, врач-травматолог-ортопед отделения ортопедии, НИИТОН ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия.

**Ульянов В.Ю.**, д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной деятельности, НИИТОН ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия.

#### Адрес для переписки:

Белова С.В., ул. им. Н.Г. Чернышевского, д. 148, г. Саратов, Россия, 410002

E-mail: sarniito\_bsv@mail.ru

**Статья поступила в редакцию:** 20.05.2021

**Рецензирование пройдено:** 28.06.2021

**Подписано в печать:** 01.09.2021

#### Information about authors:

**Belova S.V.**, MD, doctor of biological sciences, senior researcher at department of fundamental and clinical experimental studies, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

**Zubavlenko R.A.**, junior researcher at department of fundamental and clinical experimental studies, traumatologist-orthopedist, orthopedics unit, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

**Ulyanov V.Yu.**, MD, PhD, deputy director of scientific and innovative activity, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

#### Address for correspondence:

Belova S.V., Chernyhevskogo St., 148, Saratov, Russia, 410002

E-mail: sarniito\_bsv@mail.ru

**Received:** 20.05.2021

**Review completed:** 28.06.2021

**Passed for printing:** 01.09.2021

