

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО И ПЕРВИЧНОГО ГОНАРТРОЗА

SEXUAL DIMORPHISM OF BONE REMODELING PROGRESS IN PATIENTS WITH EARLY SIGNS OF POSTTRAUMATIC AND PRIMARY GONARTHROSIS

Гладкова Е.В. Gladkova E.V.
Ульянов В.Ю. Ulyanov V.Yu.
Норкин И.А. Norkin I.A.

Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России,

г. Саратов, Россия

Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

Saratov, Russia

Гонартроз – социально значимое, широко распространенное полиэтиологическое заболевание крупных суставов, которое характеризуется воспалительно-дегенеративными изменениями скелетных соединительных тканей, приводящими к инвалидизации трудоспособных групп населения. Известно, что метаболические процессы в суставном хряще и костной ткани в определенной степени зависят от уровня выработки стероидных половых гормонов, однако особенности полового диморфизма субхондрального ремоделирования в дебюте гонартроза различного генеза изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить особенности полового диморфизма субхондрального ремоделирования в патогенезе ранних стадий первичного и посттравматического гонартроза.

Материал и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов обоего пола: 131 – с проявлениями посттравматического гонартроза, 109 – с ранними проявлениями первичного гонартроза и 127 лиц без заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Результаты. У пациенток с посттравматическим гонартрозом, находящихся в состоянии естественной менопаузы, выявлено существенное ($p < 0,0001$) повышение концентрации в сыворотке крови телопептидов коллагена I типа, увеличение ($p < 0,0001$) активности костного изофермента щелочной фосфатазы, а также дисбаланс ($p < 0,0001$) экспрессии витамин К-зависимого неколлагенового белка остеокальцина, в сравнении с женщинами репродуктивного возраста, а также мужчинами и женщинами с первичным гонартрозом в состоянии естественной менопаузы.

Выводы. Ранним патогенетическим механизмом воспалительно-деструктивных изменений скелетных соединительных тканей при первичном и посттравматическом гонартрозе является субхондральное ремоделирование, которое может быть охарактеризовано усилением костной резорбции, нарушением молекулярно-клеточных путей дифференцировки остеобластов и косвенными признаками несосто-

Gonarthrosis is a socially significant widespread polyetiological disease of large joints. It features inflammatory and degenerative changes in skeletal connective tissues leading to disability in working age population. It is known that metabolic processes in articular cartilage and osseous tissue to a certain extent depend on steroid sex hormones production level. However, the specifics of sexual dimorphism of subchondral remodeling at the onset of gonarthrosis of various genesis have been understudied.

Objective – to investigate sexual dimorphism specifics for subchondral remodeling in pathogenesis of early primary and post-traumatic gonarthrosis. Materials and methods. 131 patients of both sexes with early manifestations of post-traumatic gonarthrosis, 109 patients with primary gonarthrosis and 127 persons without musculoskeletal diseases underwent comprehensive clinical and laboratory examination.

Results. The natural menopause female patients with post-traumatic gonarthrosis featured a significant ($p < 0.0001$) increase in telopeptides of type I collagen serum concentration, an increase ($p < 0.0001$) in the activity of alkaline phosphatase bone isoenzyme as well as an imbalance ($p < 0.0001$) in the expression of vitamin K dependent non-collagen protein osteocalcin compared to that in women of fertile age, men, and natural menopause women with primary gonarthrosis.

Conclusion. Subchondral remodeling is an early pathogenetic mechanism of inflammatory and destructive changes in skeletal connective tissues in primary and post-traumatic gonarthrosis. It can feature bone resorption, impaired molecular-cellular pathways of osteoblast differentiation, and indirect signs of bone matrix mineralization failure. The deficiency of sex hormones in natural menopause women is a disease-mod-

Для цитирования: Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю., Норкин И.А. ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО И ПЕРВИЧНОГО ГОНАРТРОЗА // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2022. № 2, С. 38-48.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/390>

DOI: 10.24412/1819-1495-2022-2-38-48

тельности процессов минерализации костного матрикса. Дефицит половых гормонов у женщин в состоянии естественной менопаузы является болезнью-модифицирующим фактором, усугубляющим дисбаланс процессов метаболизма костной ткани при гонартрозе. Половой диморфизм процессов субхондрального ремоделирования в патогенезе ранних проявлений первичного и посттравматического гонартроза предполагает создание персонализированных диагностических и терапевтических болезнью-модифицирующих стратегий, ориентированных на учет патогенетического влияния уровней стероидных половых гормонов пациентов.

Ключевые слова: ранние стадии первичного и посттравматического гонартроза; половой диморфизм; менопауза; субхондральное ремоделирование; остеокальцин; телопептиды коллагена I типа; костная щелочная фосфатаза

ifying factor that exacerbates the imbalance of bone metabolism in gonarthrosis. Sexual dimorphism of subchondral remodeling in the pathogenesis of early primary and post-traumatic gonarthrosis suggests the designing of personalized diagnostic and therapeutic disease-modifying strategies that consider pathogenetic influence of various levels of steroid sex hormones in patients.

Key words: early primary and post-traumatic gonarthrosis; sexual dimorphism; menopause; subchondral remodeling; osteocalcin; telopeptide of type I collagen; bone alkaline phosphatase

Остеoarтроз крупных суставов (ОА) является одним из наиболее распространенных воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательной системы (ОДС), охватывающим в настоящее время более 300 млн человек в мире [1]. На территории Российской Федерации в 2021 году было зарегистрировано около 3,7 млн пациентов только с симптоматическими формами ОА, при этом прирост первичной заболеваемости составил 745 тыс. случаев, причем наиболее распространенной формой заболевания является ОА коленного сустава – гонартроз (ГА). Согласно официальным статистическим данным, отдельные симптомы ОА выявляются в среднем у 16-18 % лиц в возрасте от 60 лет и старше, при этом медиана возраста дебюта заболевания в последние годы смещается на все более молодые трудоспособные группы населения [2]. Tschon M. et al. (2021) отмечают, что причины возникновения ОА многофакторны, а быстрое прогрессирование заболевания может быть обусловлено структурно-анатомическими особенностями костно-мышечного аппарата, генетическими детерминантами, травматическими повреждениями суставов, дисбалансом выработки половых гормонов у пациентов [3]. Несмотря на гетерогенный характер ОА и существование различных его молекулярных эндотипов, для поздних стадий заболевания характерны общие исходы в виде дегенеративных изменений гиалинового хряща, субхондрального ремоделирования, склерозирования суставных поверхностей с образованием остеофитов, наличия

низкоуровневого персистирующего синовиального воспаления, формирования стойкого болевого синдрома, нарушения конгруэнтности суставов [4].

В норме значимая роль в поддержании биохимического гомеостаза и структурной целостности костной и хрящевой тканей наряду с другими факторами принадлежит регуляторному влиянию стероидных половых гормонов. Согласно сложившимся на сегодняшний день представлениям, дисбаланс гормональной регуляции оказывает существенное влияние на характер репаративных процессов в скелетных соединительных тканях при дегенеративно-воспалительных заболеваниях ОДС [5]. Так, данные литературы свидетельствуют о том, что у мужчин с ОА значимые анаболические эффекты в отношении экстрацеллюлярного матрикса субхондральной кости (СХК) связаны с активацией выработки факторов роста и повышенным уровнем тестостерона [6]. У женщин достаточно подробно изучено влияние дефицита эстрогена (Э) и прогестерона на ключевой механизм гомеостаза костной ткани, представленный лиганд-рецепторной системой: остеопротегерином (OPG), рецептором активации фактора каппа-в (RANK) и его лигандом (RANKL), участвующими в регуляции дифференцировки остеокластов и влиянии на резорбтивные процессы [4]. Известно, что нарушение молекулярно-клеточных взаимодействий с участием вышеупомянутой системы вызывает более быстрое прогрессирование ОА, что носит более выраженный характер у пациенток с при-

знаками дефицита половых гормонов. Результатом неблагоприятных метаболических процессов становится «взрывной рост» заболеваемости у женщин старше 50 лет по сравнению с аналогичной группой мужчин [7]. Согласно данным, представленным ВОЗ, уровень инвалидности и смертности при ОА также существенно различается в зависимости от половой принадлежности пациентов и составляет у женщин в состоянии менопаузы порядка 65 %, в то время как в группе мужчин не превышает 30 % [8]. Одной из причин формирования функциональной недостаточности суставов и существенного снижения качества жизни пациенток с ОА и менопаузой становятся также выраженные скелетно-мышечные боли, опосредованно связанные с депривацией женских половых гормонов [9].

Ряд исследователей отмечают ключевую роль дисбаланса продукции половых гормонов у женщин как значимого регуляторного фактора реализации внутриклеточных сигнальных путей, способствующих прогрессированию ОА, в которых принимают участие рецепторы эстрогенов и их селективные модуляторы. Многофакторность влияния эстрогена на особенности биологии суставных тканей представителей обоих полов при ОА обусловлена присутствием в них двух основных рецепторов эстрогена (Э-α и Э-β), а также рецептора, сходного с рецептором Э-β, различающихся по своей транскрипционной активности и экспрессирующихся синовиоцитами, хондроцитами, фибробластами связочного аппарата, миоцитами, а также

клетками субхондральной кости [10]. Установлено, что доминирующее значение в регуляции процессов костной резорбции у пожилых мужчин также принадлежит эстрогену, а значимость тестостерона демонстрирует тенденцию к постепенному снижению [11]; при этом в суставе хряща мужчин изначально сосредоточено большее количество транскриптов мРНК для основных рецепторов эстрогенов, что обуславливает зависимость структурно-метаболических процессов в суставных тканях от фоновых уровней половых гормонов.

Известно, что в костной ткани расположены все три типа рецепторов эстрогенов, наиболее активно функционирующих в остеобластах, в то время как для андрогенов имеется только один тип рецепторов, что также предполагает наличие определенных признаков диморфизма в механизмах обеспечения биохимического гомеостаза и биомеханической стабильности субхондральной кости как в норме, так и в условиях ОА [12].

У женщин репродуктивного возраста эстрогены выполняют ингибирующую роль в отношении гиперпродукции активных форм протеолитических ферментов, в частности матриксных металлопротеиназ ММР, основных участников деструкции компонентов специализированного внеклеточного матрикса суставного хряща и резорбции костной ткани. Доказано наличие значимой отрицательной корреляционной связи между уровнями эстрогенов и избыточной выработкой медиаторов воспаления, в частности, известно, что дефицит стероидных женских половых гормонов как иницирующий фактор экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также рецептора ИЛ-6 способствует активации процессов апоптоза остеокластов [13]. Вместе с тем недостаточность выработки 17 β -эстрадиола способствует угнетению синтеза гликозаминогликанов и активизации высвобождения телопептидов коллагена II типа из экстрацеллюлярного матрикса хряща, что является значимым паттерном прогрессирования деструкции суставного хряща. Следует отметить, что степень

участия эстрогенов в реализации клеточно-молекулярных взаимодействий в скелетных соединительных тканях зависит не только от гормонального статуса пациенток, но и от возрастных особенностей родства женских половых стероидных гормонов с их лигандами, что необходимо учитывать при разработке персонализированных диагностических и лечебных подходов.

Вместе с тем следует отметить, что существующие на сегодняшний день представления о роли дисбаланса половых стероидных гормонов и субхондрального ремоделирования в реализации патогенетических механизмов воспалительно-дегенеративных изменений скелетных соединительных тканей при ОА крупных суставов сформулированы в большей степени для поздних стадий заболевания. В то же время глубокие структурно-метаболические нарушения суставного гомеостаза и развитие необратимой функциональной недостаточности суставов существенно ограничивают создание болезнь-модифицирующих терапевтических подходов и затрудняют разработку диагностических стратегий. Данное обстоятельство актуализирует проведение дополнительных исследований, посвященных изучению особенностей субхондрального ремоделирования с позиции полового диморфизма в дебюте заболевания при ранних бессимптомных проявлениях ОА, что представляется одним из перспективных направлений персонализированных подходов в травматологии и ортопедии.

Цель — изучить особенности полового диморфизма субхондрального ремоделирования в патогенезе ранних стадий первичного и посттравматического гонартроза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели на базе консультативно-диагностического отделения научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, являющегося структурным подразделением ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского» Минздрава России, было проведено комплексное инструментально-лабораторное обследо-

вание 145 мужчин и 222 женщин возрасте $M \pm \sigma$: $44,2 \pm 7,9$ года, относящихся, согласно критериям ВОЗ, к лицам молодого (18-44 года) и среднего (45-59 лет) возраста. Группа контроля была представлена лицами без заболеваний ОДС: 44 мужчинами и 83 женщинами (41 из которых была репродуктивного возраста, а 42 находились в состоянии естественной менопаузы), давшими добровольное информированное согласие на участие в обследовании.

В состав основной группы был включен 131 пациент с ранними проявлениями посттравматического ОА (ПТОА) коленных суставов: 53 мужчины в возрасте $40,2 \pm 11,9$ года и 78 женщин: 42 пациентки репродуктивного возраста ($42,9 \pm 7,1$ года) и 36 женщин в состоянии естественной менопаузы ($57,2 \pm 6,7$ года). Группа сравнения (109 пациентов) была сформирована из числа лиц с начальными стадиями первичного ОА коленных суставов (ПОА): 48 мужчин ($46,1 \pm 10,2$ года) и 61 женщина, из которых 26 были отнесены к репродуктивному возрасту ($42,9 \pm 8,4$ года), а 35 находились в состоянии менопаузы ($55,3 \pm 9,7$ года).

Критериями включения в основную группу и группу сравнения стали начальные проявления ПТОА и ПОА, соответствующие 0-I рентгенологическим стадиям, и отсутствие выраженной клинической симптоматики, а также наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения явились наличие у обследованных лиц соматических заболеваний, которые могли повлиять на уровень изучаемых маркеров, онкологической патологии, признаков остеопороза или остеопении. Из исследования также были исключены пациенты с показателями индекса массы тела, превышающими 28, лица, осуществляющие курсовой прием нестероидных противовоспалительных средств, оральных контрацептивов, антирезорбтивных препаратов, витамина D, препаратов гормонозаместительной терапии.

Исследование было выполнено с учетом принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицин-

ской ассоциации с изменениями от 2013 г., его Протокол № 2 был одобрен 02.02.2022 Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского» Минздрава России; выполнение диагностических процедур соответствовало требованиям «Надлежащей лабораторной практики» (Good Clinical Practice – GLP).

С целью выявления половых различий процессов субхондрального ремоделирования у пациентов с ранними проявлениями ПТОА и ПОА все участники обследования были разделены на подгруппы (табл. 1).

Всем участникам исследования проведен сбор анамнестических данных с учетом эпизодов травматических повреждений коленных суставов и уточнением сроков проводившихся хирургических вмешательств, направленных на стабилизацию поврежденных суставных

структур и медикаментозной коррекции имеющихся метаболических нарушений. При определении ортопедического статуса пациентов особое внимание уделяли выявлению болезненности при пальпации, наличию крепитации, отдельным признакам нестабильности капсульно-связочного аппарата, ограничению функции коленных суставов. Было проведено анкетирование пациентов с применением опросника KOSS (Knee Osteoarthritis Scoring System), позволяющего учесть в балльном эквиваленте периодичность, выраженность и длительность болевого синдрома, выявить отдельные признаки функциональной несостоятельности коленных суставов, включая скованность и ограничение функции при выполнении различных бытовых действий и занятиях спортом, а также оценить общее качество жизни. Выраженность боли оценивали допол-

нительно при помощи 100-мм визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в покое и при ходьбе. Кроме того, была проведена термометрия коленных суставов инфракрасным термометром «B.Well WF-1000» (B.Well Swiss AG, Швейцария).

Инструментальная визуализация коленных суставов включала в себя стандартную рентгенографию, которая была выполнена в двух проекциях (прямой и боковой) на рентгеновском цифровом аппарате «Opera Swing» (General Medical Merat S.p.A, Италия) с оценкой полученных изображений по шкале Kellgren J.H., Lawrence J.S., 1957 [19]. Исследование мягкотканых компонентов коленных суставов было проведено с помощью ультразвуковой диагностической системы «ACUSON S2000» (Siemens Medical Solutions USA Inc., США) с применением линейного датчика с частотой сканиро-

Таблица 1

Клиническая характеристика подгрупп здоровых лиц и пациентов с ранними проявлениями остеоартроза

Table 1

Clinical characteristics of subgroups of healthy individuals and patients with early manifestations of osteoarthritis

Номер подгруппы Subgroup number	Число наблюдений, n Number of observations, n	Диагноз Diagnosis	Половая принадлежность Gender	Возраст, М ± σ, лет Age, M ± σ, years
1-я подгруппа subgroup 1	44	без заболеваний ОДС without locomotor system diseases	мужчины men	52.4 ± 12.8
2-я подгруппа subgroup 2	41	без заболеваний ОДС without locomotor system diseases	женщины репродуктивного возраста women of reproductive age	42.9 ± 8.5
3-я подгруппа subgroup 3	42	без заболеваний ОДС without locomotor system diseases	женщины в состоянии естественной менопаузы women in natural menopause	56.9 ± 9.7
4-я подгруппа subgroup 4	53	начальные проявления ПТОА initial signs of PTOA	мужчины men	40.2 ± 11.9
5-я подгруппа subgroup 5	42	начальные проявления ПТОА initial signs of PTOA	женщины репродуктивного возраста women of reproductive age	42.9 ± 7.1
6-я подгруппа subgroup 6	36	начальные проявления ПТОА initial signs of PTOA	женщины в состоянии естественной менопаузы women in natural menopause	57.2 ± 6.7
7-я подгруппа subgroup 7	48	начальные проявления ПОА initial signs of POA	мужчины men	46.1 ± 10.2
8-я подгруппа subgroup 8	26	начальные проявления ПОА initial signs of POA	женщины репродуктивного возраста women of reproductive age	42.9 ± 8.4
9-я подгруппа subgroup 9	35	начальные проявления ПОА initial signs of POA	женщины в состоянии естественной менопаузы women in natural menopause	55.3 ± 9.7

вания 7 МГц. МРТ проводили на аппарате ECHELON 1.5T (Hitachi Medical Corp., Япония).

Измерение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) осуществляли методом двухэнергетической абсорбциометрии (DEXA) на аппарате Hologic Discovery (Hologic Inc., США), использующем технологию моноэнергетического веерного сканирования. Итоговое определение величины Т-критерия было основано на выявлении степени отклонения (SD) полученного значения от величины пиковой костной массы молодых здоровых женщин. Зонами измерения явились проксимальные отделы бедренных костей и поясничный отдел позвоночника (L1-L4). Величина SD, превышающая $\pm 1,0$, являлась причиной исключения пациентов из исследования.

С целью оценки метаболических особенностей костного ремоделирования в сыворотке крови обследованных лиц проводили методом иммуноферментного анализа определение биохимических маркеров, отражающих уровни процессов костеобразования и костной резорбции. Образцы крови получали в утреннее время натощак путем пункции локтевой вены в стерильных условиях. Использовали вакуумные системы с активатором образования сгустка и разделительным гелем, обработанные оксидом кремния. Биологические пробы подвергали центрифугированию при 1500 об/мин в течение 15 минут. Аликвоты сыворотки крови подвергали однократному замораживанию при температуре -80°C и хранили не более 6 месяцев. Для оценки остеообластно-остеокластного потенциала субхондральной кости пациентов в образцах сыворотки крови исследовали следующие биохимические маркеры: концентрацию остеокальцина «N-Mid Osteocalcin Elisa» (OK) (Immunodiagnostic Systems Ltd., Великобритания), активность костного изофермента щелочной фосфатазы ВАР (BSM Diagnostics, Германия), а также содержание телопептидов зрелого коллагена I типа «Serum Cross-Laps Elisa» (Immunodiagnostic Systems Ltd., Великобритания). Для получения количественных

результатов, основанных на показателях оптической плотности итоговой реакционной смеси, измеренной при длинах волн 450 нм и 620-650 нм, рекомендованных производителем, использовали автоматический микропланшетный спектрофотометр «Epoch™» (BioTek Instruments, США). Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось однократно.

Статистическая оценка полученных результатов была проведена с использованием инструментов, интегрированных в пакет программ «Statistica 10.0» и «Microsoft Excel». Проверка гипотезы о нормальном распределении генеральной совокупности была проведена на основании вычисления критериев Шапиро–Уилкса и Колмогорова–Смирнова. Учитывая тот факт, что распределение полученных данных отличалось от нормального, для попарного сравнения результатов между группами применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). В расчет принимали значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Осуществляя опрос, осмотр, анкетирование и оценку ортопедического статуса коленных суставов лиц, вошедших в состав контрольной группы, признаков патологии со стороны ОДС не отмечали. Незначительная часть пациентов основной группы и группы сравнения обращала внимание на появление непродолжительных болей минимальной интенсивности при значительных физических нагрузках, включая поднятие тяжестей. У ряда пациентов основной группы выявляли крепитацию в ранее прооперированных коленных суставах, а также отмечали отдельные признаки нестабильности капсульно-связочного аппарата на фоне незначительного отека мягких тканей, не превышающего 1 балл в соответствии с индексом Ричи. Болезненности при пальпации не отмечали. Ряд пациентов группы сравнения и основной группы обращали внимание на крепитацию в суставах при выполнении тяжелых физических

упражнений. У 43 пациентов при осмотре отмечали незначительное повышение локальной температуры в области коленных суставов, не превышающее $0,3-0,5^{\circ}\text{C}$.

На основании результатов анкетирования пациентов с применением опросника KOSS был констатирован суммарный итог для основной группы, составляющий от 81 до 92 баллов. В группе сравнения показатель варьировался в пределах 84-93 баллов, а для здоровых лиц контрольной группы он составлял 94-100 баллов. Индекс боли по ВАШ в покое для основной группы и группы сравнения составил 0-1 мм; при движении для основной группы — 1-3 мм, для группы сравнения — 2-3 мм. В контрольной группе в покое и при движении — 0-1 балл.

При выполнении стандартного рентгенографического исследования коленных суставов лиц контрольной группы отмечали, что суставная щель обоих коленных суставов не сужена, суставные поверхности ровные, а анатомические взаимоотношения в суставах правильные. У пациентов основной группы и группы сравнения рентгенологические проявления ПТОА были минимальными и соответствовали 0-I стадии заболевания по оценочной шкале Kallgren и Lawrence. У большинства пациентов основной группы и группы сравнения с 0 рентгенологической стадией ГА, подобно группе контроля, коленные суставы визуализированы без признаков каких-либо рентгенологических изменений. Среди пациентов с I стадией ГА, независимо от его генеза, отмечалось умеренное неравномерное сужение суставной щели, заострение межмышечкового возвышения; небольшие костные разрастания по краям суставных поверхностей бедренной, большеберцовой костей обнаруживались лишь у 7 человек. Иногда наблюдалось небольшое уплотнение суставных поверхностей медиального мыщелка большеберцовой кости. Таким образом, рентгенологические изменения коленных суставов при ранних проявлениях ГА носили недостаточно выраженный характер, что может служить определенным ограничением для использования

данного метода диагностики для оценки субхондрального ремоделирования, о чем упоминали и другие авторы [14].

При ультразвуковой визуализации мягкотканых компонентов коленных суставов в контрольной группе констатировали нормальную ширину полости сустава при отсутствии выпотной жидкости. Надколенник имел четкую ровную поверхность, структура собственной связки надколенника выглядела однородной, а ее целостность не была нарушена. Внутренняя боковая и наружная боковая связки не были изменены. Суставные поверхности бедренной и большеберцовой костей имели ровную поверхность, костных разрастаний не наблюдали, дополнительных включений не определяли. Суставной гиалиновый хрящ имел ровную, четкую поверхность и однородную структуру, толщина его составляла 2-3 мм. Внутренний и наружный мениски правильной формы, однородной структуры, с ровным четким контуром. В подколенной ямке жидкостных образований не отмечали. В то же время у некоторых пациентов основной группы и группы сравнения обнаруживали отдельные признаки воспалительно-дегенеративных изменений структур коленных суставов: незначительное расширение полости сустава с выявлением умеренного количества однородной жидкости, умеренное утолщение синовиальной оболочки, признаки лигаментита внутренних или боковых связок с признаками гипохондрогенности. Суставные поверхности бедренной и большеберцовой костей в ряде случаев имели неровную структуру, у некоторых пациентов визуализированы костные разрастания. Суставной гиалиновый хрящ был ровным, иногда неоднородной структуры, толщина его составляла 2,0-2,7 мм. Внутренний и наружный мениски правильной формы, иногда неоднородной структуры, с ровным четким или нечетким контуром с измененными параметрами эхогенности. У большинства пациентов основной группы и группы сравнения надколенник ровный, четкий, целостность собственной связки надколенника не нарушена,

структура ее однородная. При этом у 4 пациентов основной группы отмечали утолщение связки до 5,9-6,5 мм и снижение ее эхогенности в месте прикрепления к нижнему полюсу надколенника. Как в основной группе, так и в группе сравнения обнаруживали незначительное скопление однородной жидкости в области верхнего заворота. Кроме того, у пациентов основной группы, перенесших хирургические вмешательства, направленные на рестабиллизацию сустава после его травматического повреждения, отмечали УЗ-признаки удаленных менисков, пластики связок, а также хондропластики поврежденного суставного хряща. Согласно полученным нами данным, метод УЗИ в значительном количестве случаев позволил подтвердить наличие структурных изменений в мягкотканых компонентах суставов уже на ранних стадиях гонартроза, о чем имеются свидетельства в работах других авторов [15].

При проведении МРТ-исследования у здоровых лиц контрольной группы на T1- и T2-изображениях коленных суставов, выполненных в трех плоскостях в режиме жироподавления, отмечали, что суставные взаимоотношения не были нарушены, в полости сустава патологического скопления жидкости не определялось. Траектория и МР-сигнал от крестообразных и боковых связок, а также поддерживателей и собственной связки надколенника не изменены, структура менисков не изменена, контуры их сохранены, гиалиновый хрящ без особенностей, окружающие мягкие ткани на уровне исследования без изменений. На МР-томограммах у пациентов основной группы и группы сравнения, как правило, отмечали незначительное расширение верхних и боковых заворотов за счет небольшого количества неоднородной жидкости и утолщенной синовиальной оболочки, утолщение внутренней боковой связки и снижение характеристик ее эхогенности, неоднородность структуры, в ряде случаев — нарушение целостности. У некоторых пациентов наружная боковая связка утолщена, неоднородная, эхогенность ее понижена, целостность частично на-

рушена, иногда внутренний мениск неправильной формы, неоднородной структуры, с неровным нечетким контуром, а наружный мениск правильной формы, неоднородной структуры, с ровным четким контуром. Следует отметить, что у ряда пациентов в процессе проведения исследования выявляли неровные поверхности бедренной и большеберцовой костей, иногда с наличием краевых разрастаний. В группе пациентов с ПТГА, аналогично данным УЗ-исследования, визуализированы МР-признаки проведенных ранее хирургических вмешательств по поводу менискэктомии, восстановления целостности передней крестообразной связки, проведения мозаичной хондропластики и др. Таким образом, МРТ-визуализацию можно рассматривать в качестве одного из наиболее валидных методов оценки воспалительно-дегенеративных изменений в структурах пораженных суставов при ранних проявлениях ГА [16]. Однако следует отметить, что данный способ визуализации не позволил выявить гендерные различия между подгруппами обследованных пациентов и здоровых лиц контрольной группы.

Более чувствительным методом оценки возможных нарушений клеточно-молекулярных механизмов ремоделирования суставных тканей является биохимическое исследование маркеров метаболизма костной ткани [10]. Так, при сравнении результатов измерений биохимических маркеров костного ремоделирования у лиц контрольной группы с данными, полученными в группах пациентов с ранними проявлениями ПТОА и ПОА, по ряду показателей были выявлены существенные различия (табл. 2). В частности, мы констатировали повышение сывороточных уровней фрагментов коллагена I типа как в основной группе, так и в группе сравнения против контрольных значений. Следует отметить, что интенсификация процессов костной резорбции носила более выраженный характер у пациентов с ОА посттравматического генеза, нежели первичного. В обеих группах пациентов также отмечали увеличение активности костного

изофермента щелочной фосфатазы по сравнению с группой здоровых лиц, причем существенной разницы показателей между основной группой и группой сравнения не отмечали. Концентрация остеокальцина была существенно выше у лиц с ПОА, чем в основной группе и группе контроля, а значения данного показателя в основной группе значимо не отличались от данных, имевшихся у лиц без заболеваний ОДС.

Таким образом, выявленные в ходе проведения исследования изменения метаболических процессов в костной ткани у лиц основной группы и группы сравнения против контрольных значений можно было представить следующим образом: 2,38 Serum CrossLaps × 1,32 ВАР – для ранних стадий ПТОА; 2,10 Serum CrossLaps × 1,17 ОК × 1,43 ВАР – для дебюта ПОА.

Следует отметить, что мы наблюдали определенные колебания значений измеряемых биохимических маркеров в пределах совокупностей значений каждой из групп, что послужило основанием для дополнительного их исследования в подгруппах, сформированных по половым признакам (табл. 1, 3).

Оценивая интенсивность процессов костной резорбции в группе лиц без заболеваний ОДС, отмечали существенное ее увеличение у женщин в состоянии естественной менопаузы (3-й подгруппы) в отличие от мужчин 1-й подгруппы ($p < 0,0001$) и женщин репродуктивного возраста 2-й подгруппы ($p < 0,0001$), что нашло свое отражение в соответствующих различиях концентрации растворимых фрагментов молекулы коллагена I типа Serum CrossLaps в сыворотке крови. Об интенсификации процессов костной резорбции у женщин в состоянии естественной менопаузы сообщалось как российскими, так и зарубежными исследователями [11].

Известно влияние дефицита эстрогена на выраженность нарушений метаболизма костной ткани при ОА [12]. Следует отметить, что в результате проведения нами измерений у пациенток как 6-й, так и 9-й подгрупп было обнаружено, что процессы дезорганизации коллагенсодержащего матрикса костной ткани у них носили более выраженный характер, чем у лиц 4-й и 5-й ($p < 0,0001$), а также 7-й

и 8-й подгрупп ($p < 0,0001$) соответственно, что сопровождалось увеличением поступления в сыворотку крови тепопептидов коллагена I типа. В то же время концентрация ОК в 9-й группе оказывалась выше, чем в 1-й подгруппе, но ниже, чем в 3-й подгруппе, не отличаясь существенно от значений, имевшихся у лиц 2-й подгруппы. Сывороточные концентрации ОК в 6-й подгруппе превышали таковые в 9-й подгруппе ($p < 0,05$), демонстрируя возможные патогенетические различия в осуществлении процессов минерализации костного матрикса при различных вариантах ОА.

Активность костного изофермента щелочной фосфатазы, характеризующая метаболический статус остеобластов с позиции состояния процессов костеобразования [17], также демонстрировала существенные различия между подгруппами обследованных лиц. Так, в группе здоровых женщин в состоянии естественной менопаузы активность костной щелочной фосфатазы была существенно выше ($p < 0,001$), чем у мужчин, а также женщин репродуктивного возраста без заболеваний ОДС. В дебюте ПТОА у

Таблица 2

Показатели маркеров субхондрального ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ранними проявлениями посттравматического и первичного остеоартроза, Ме (25%, 75%)

Table 2

Indicators of markers of subchondral remodeling in the blood serum of patients with early manifestations of post-traumatic and primary osteoarthritis, Me (25%, 75%)

Уровень маркера/группа Marker level/Group	Группа контроля N = 127 Control group N = 127	Основная группа N = 131 Main group N = 131	Группа сравнения N = 109 Comparison group N = 109
Концентрация Serum CrossLaps, нг/мл Level of Serum CrossLaps, ng/ml	0.339 (0.267; 0.384)	0.804 (0.613; 0.969) * $p < 0.001$	0.711 (0.573; 0.825) ** $p < 0.001$ *** $p = 0.015$
Концентрация остеокальцина (ОК), нг/мл Osteocalcin (OC) level, ng/ml	20.74 (14.84; 25.72)	20.40 (17.35; 24.03)	24.26 (22.25; 25.89) ** $p < 0.05$ *** $p < 0.001$
Активность костной щелочной фосфатазы (ВАР), ед/л Bone alkaline phosphatase (BAP) activity, U/l	24.02 (21.63; 25.59)	31.6 (26.19; 38.07) * $p < 0.001$	34.44 (30.87; 35.73) ** $p < 0.001$

Примечание: разница показателей при $p < 0,05$ между: * – группой контроля и основной группой; ** – группами контроля и сравнения; *** – основной группой и группой сравнения.

Note: the difference in indicators at $p < 0.05$ between: * – the control group and the main group; ** – control and comparison groups; *** – main group and comparison group.

Таблица 3

Особенности значений маркеров субхондрального ремоделирования в сыворотке крови пациентов с ранними проявлениями посттравматического и первичного гонартроза в зависимости от половой принадлежности, Ме (25%, 75%)

Table 3

Features of the values of markers of subchondral remodeling in the blood serum of patients with early manifestations of post-traumatic and primary gonarthrosis, depending on gender, Me (25%, 75%)

№ подгруппы/ показатель Subgroup number/ indicator	Концентрация Serum CrossLaps, нг/мл Level of Serum CrossLaps, ng/ml	Концентрация остеокальцина, (ОК) нг/мл Osteocalcin (OC) level, ng/ml	Активность костной щелочной фосфатазы (ВАР), ед/л Bone alkaline phosphatase (BAP) activity, U/l
Мужчины / Men			
1-я подгруппа subgroup 1	0.261 (0.219; 0.337)	15.75 (13.23; 23.42)	22.67 (20.52; 24.04)
4-я подгруппа subgroup 4	0.684 (0.567; 0.815) *p ¹⁻⁴ < 0.0001 *p ²⁻⁴ < 0.0001 *p ³⁻⁴ < 0.0001	23.59 (19.60; 25.70) *p ¹⁻⁴ < 0.0001 *p ²⁻⁴ < 0.05	28.34 (24.00; 38.09); *p ¹⁻⁴ < 0.0001 *p ²⁻⁴ < 0.0001 *p ³⁻⁴ < 0.001
7-я подгруппа subgroup 7	0.640 (0.570; 0.701) *p ¹⁻⁷ < 0.0001 *p ²⁻⁷ < 0.0001 *p ³⁻⁷ < 0.0001	24.50 (23.56; 25.95) *p ¹⁻⁷ < 0.001 *p ²⁻⁷ < 0.05 *p ⁵⁻⁷ < 0.05 *p ⁶⁻⁷ < 0.0001	32.29 (30.12; 35.61) *p ¹⁻⁷ < 0.0001 *p ²⁻⁷ < 0.0001 *p ³⁻⁷ < 0.0001
Женщины репродуктивного возраста / Women of reproductive age			
2-я подгруппа subgroup 2	0.294 (0.251; 0.329)	19.89 (15.09; 24.11)	22.89 (21.16; 24.50)
5-я подгруппа subgroup 5	0.720 (0.622; 0.845) *p ¹⁻⁵ < 0.0001 *p ²⁻⁵ < 0.0001 *p ³⁻⁵ < 0.0001	21.50 (19.25; 23.50) *p ¹⁻⁵ < 0.05	33.3 (25.85; 35.93) *p ¹⁻⁵ < 0.0001 *p ²⁻⁵ < 0.0001 *p ³⁻⁵ < 0.005
8-я подгруппа subgroup 8	0.808 (0.711; 0.862) *p ⁷⁻⁸ < 0.0001 *p ¹⁻⁸ < 0.0001 *p ²⁻⁸ < 0.0001 *p ³⁻⁸ < 0.0001	24.08 (22.32; 25.22) *p ¹⁻⁸ < 0.001 *p ²⁻⁸ < 0.001 *p ⁵⁻⁸ < 0.05 *p ⁶⁻⁸ < 0.0001	31.69 (29.79; 35.33) *p ¹⁻⁸ < 0.0001 *p ²⁻⁸ < 0.0001 *p ³⁻⁸ < 0.0001
Женщины, находящиеся в состоянии естественной менопаузы / Women in natural menopause			
3-я подгруппа subgroup 3	0.395 (0.368; 0.416) *p ¹⁻³ < 0.0001 *p ²⁻³ < 0.0001	23.08 (16.52; 27.55) p ¹⁻³ < 0.05	25.25 (24.06; 26.50) *p ¹⁻³ < 0.001 *p ²⁻³ < 0.001
6-я подгруппа subgroup 6	1.054 (0.961; 1.214) *p ⁴⁻⁶ < 0.0001 *p ⁵⁻⁶ < 0.0001 *p ¹⁻⁶ < 0.0001 *p ²⁻⁶ < 0.0001 *p ³⁻⁶ < 0.0001	16.35 (15.60; 18.00) *p ¹⁻⁶ < 0.05 *p ³⁻⁶ < 0.05 *p ⁴⁻⁶ < 0.0001 *p ⁵⁻⁶ < 0.001	33.48 (28.4; 37.35) *p ¹⁻⁶ < 0.0001 *p ²⁻⁶ < 0.0001 *p ³⁻⁶ < 0.0001
9-я подгруппа subgroup 9	0.936 (0.875; 0.976) *p ¹⁻⁹ < 0.0001 *p ²⁻⁹ < 0.0001 *p ³⁻⁹ < 0.0001 *p ⁶⁻⁹ < 0.005 *p ⁷⁻⁹ < 0.0001 *p ⁸⁻⁹ < 0.0001 *p ¹⁻⁹ < 0.05	22.00 (20.15; 24.03) *p ¹⁻⁹ < 0.05 *p ⁷⁻⁹ < 0.05 *p ⁸⁻⁹ < 0.05	30.31 (18.25; 32.63) *p ¹⁻⁹ < 0.0001 *p ²⁻⁹ < 0.0001 *p ³⁻⁹ < 0.0001 *p ⁷⁻⁹ < 0,05

Примечание: *p – разница показателей между подгруппами при p < 0,05.

Note: *p – difference between subgroups at p < 0.05.

пациентов 4-6-й подгрупп значения ВАР превышали показатели 1-3-й подгрупп. В 6-й подгруппе ферментативная активность превосходила таковую в 4-й и 5-й подгруппах, а у женщин репродуктивного возраста практически не отличалась от значений, зарегистрированных у мужчин с ПТОА. Несмотря на то обстоятельство, что у пациенток 9-й подгруппы с менопаузой и ранними проявлениями ПОА активность ВАР демонстрировала более высокие значения, чем у лиц всех трех контрольных подгрупп, а также данных в 7-й подгруппе, различия между 8-й и 9-й подгруппами не достигали статистической значимости. Обращало на себя внимание отсутствие существенных различий между показателями пациентов 4-6-й и 7-й, 8-й подгрупп. Вместе с тем у женщин 9-й подгруппы выявляли более низкий уровень активности данного фермента, чем у мужчин 7-й подгруппы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на полиэтиологический характер ОА, общими патогенетическими механизмами прогрессирования суставной патологии является действие иммунных, биомеханических, метаболических и функциональных факторов, что позволяет рассматривать пораженный сустав как единую систему с общими механизмами клеточно-молекулярной и нейрогуморальной регуляции [3]. В настоящее время все большее внимание уделяется изучению влияния половых гормонов на ремоделирование скелетных тканей при ОА как одном из паттернов прогрессирования заболевания, и многочисленные работы показали, что дефицит эстрогена может не только усугублять течение ОА, но выступать в качестве инициирующего фактора его возникновения и прогрессирования [11].

При проведении исследования нами было выявлено существенное усиление процессов костной резорбции в группах пациенток с естественной менопаузой, о чем свидетельствовало увеличение поступления в сыворотку крови продуктов деструкции коллагена I типа, составляющего не менее 90 % от всего объема коллагеновых белков

матрикса субхондральной кости. Признаки дисбаланса экспрессии и поступления в биологические среды ОК и выраженные нарушения уровней активности костного изофермента щелочной фосфатазы у пациенток с ГА и менопаузой могли косвенно свидетельствовать о нарушении дифференцировки остеобластов и признаках аномальной минерализации костного матрикса. Выявленные метаболические особенности мы расценили как усиление процессов костного ремоделирования. Полученные данные подтвердили взаимное неблагоприятное потенцирующее влияние на метаболический статус костной ткани процессов воспалительной деструкции и дефицита выработки эстрогена в дебюте как ПТОА, так и ПОА, описанное ранее другими авторами в отношении более поздних симптоматических стадий заболевания [18].

Основываясь на оценке соотношений изученных биохимических маркеров в группах пациентов с ГА против референсных значений, характерных для здоровых лиц контрольной группы, мы выявили, что субхондральное ремоделирование при ПТОА в большей степени связано с деградацией коллагена I типа и усилением процессов костеобразования. Эндотип ПОА может быть охарактеризован интенсификацией костной резорбции, а также усиленной пролиферацией хондробластов и, возможно, более выраженной патологической минерализацией костного матрикса.

Поскольку существует единство суставного хряща и субхондральной кости, представляющих собой цельную функциональную систему, объединенную сложными клеточно-молекулярными взаимодействиями, углубленное изучение регуляторного участия стероидных половых гормонов в процессах воспалительной дегенерации суставных структур представляется перспективным направлением персонафицированной медицины. Данное обстоятельство открывает достаточно широкие перспективы в плане создания персонафицированных диагностических и болезнь-модифицирующих подходов в отношении выявления и коррек-

ции отдельных патогенетических звеньев воспалительной деструкции суставных тканей с позиции стратификации гормонального статуса пациентов при ранних проявлениях ОА.

ВЫВОДЫ

1. Ранним патогенетическим механизмом воспалительно-деструктивных изменений скелетных соединительных тканей при первичном и посттравматическом гонартрозе является субхондральное ремоделирование, которое может быть охарактеризовано усилением костной резорбции, нарушением молекулярно-клеточных путей дифференцировки остеобластов и косвенными признаками несостоятельности процессов минерализации костного матрикса.
2. Дефицит половых гормонов у женщин в состоянии естественной менопаузы является болезнью-модифицирующим фактором, усугубляющим дисбаланс процессов метаболизма костной ткани при гонартрозе.
3. Половой диморфизм процессов субхондрального ремоделирования в патогенезе ранних проявлений первичного и посттравматического гонартроза предполагает создание персонафицированных диагностических и терапевтических болезнью-модифицирующих стратегий, ориентированных на учет патогенетического влияния уровней стероидных половых гормонов пациентов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено в рамках НИОКТР НИИТОН СГМУ «Разработка цифровой персонализированной интеллектуальной системы объективизации субхондрального ремоделирования для ранней диагностики остеоартроза на основе математической модели прогнозирования прогрессирования воспалительно-дегенеративных изменений в опорных соединительных тканях», РК № 122022700115-5.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтных интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review*. 2019; 11(II): 48-52. Russian (Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций //Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3, № 11-2. С. 48-52.)
- Sarvilina IV, Galustyan AN, Hadzhidis AK, Sardaryan IS, Lavrov NV, Gromova OA, et al. Comparative clinical and economic analysis of using SYSADOA drugs containing chondroitin sulphate or influencing its biosynthesis in the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019; 12(4): 255-266. Russian (Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Хаджидис А.К., Сардарян И.С., Лавров Н.В., Громова О.А. и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитинасульфат и влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии //Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т. 12, № 4. С. 256-267.) DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266
- Tschon M, Contartese D, Pagani S, Borsari V, Fini M. Gender and sex are key determinants in osteoarthritis not only confounding variables. A systematic review of clinical data. *J Clin Med*. 2021; 10(14): 3178. DOI: 10.3390/jcm10143178
- Novakov VB, Novakova ON, Churnosov MI. Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review). *Genius of Orthopedics*. 2021; 27(1): 112-120. Russian (Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносов М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) //Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 1. С. 112-120.) DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120
- Lisitsyna OI. Improving the quality of life in menopausal women. An overview of menopausal hormone therapy possibilities. *Medical Council*. 2019; (13): 112-120. Russian (Лисицына О.И. Улучшение качества жизни женщины в климактерии. Обзор возможностей менопаузальной гормональной терапии //Медицинский совет. 2019. № 13. С. 112-120.) DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-112-120
- Raskina TA. Sex dimorphism in osteoarthritis. *Opinion Leader*. 2018; (7): 28-33. Russian (Раскина Т.А. Половой диморфизм остеоартрита //Opinion Leader. 2018. № 7. С. 28-33.)
- Pereverzev AP, Tkacheva ON, Ermakova DV, Kotovskaya YuV, Ostroumova OD. Combination of components for sustenance or improvement of elderly and senior age patients' functional status (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019; 21(12): 81-86. Russian (Переверзев А.П., Ткачева О.Н., Ермакова Д.В., Котовская Ю.В., Остроумова О.Д. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine) //Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 12. С. 81-86.)
- Portyannikova OO, Tsvinger SM, Govorin AV, Romanova EN. Osteoarthritis: etiology, epidemiology, risk factors. Collection of scientific papers /edited by N.V. Lareva. Chita: RIC CHGMA, 2019. 49-55 p. Russian (Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Остеоартроз: этиология, эпидемиология, факторы риска. Сборник научных трудов /под общей редакцией Н.В. Ларевой. Чита: РИЦ ЧГМА, 2019. С. 49-55.)
- Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 (Suppl. 120): 3-6.
- Li SH, Wu QF. MicroRNAs target on cartilage extracellular matrix degradation of knee osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(3): С. 1185-1197.
- Narla RR, Ott SM. Bones and the sex hormones. *Kidney International*. 2018; 94(2): 239-242.
- Khalil R, Antonio L, Laurent MR, David K, Kim NR, Evenepoel P, et al. Early effects of androgen deprivation on bone and mineral homeostasis in adult men: a prospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2020; 183(2): 181-189. DOI: 10.1530/EJE-20-0348
- Philp AM, Butterworth S, Davis ET, Jones SW. eNAMPT is localised to areas of cartilage damage in patients with hip osteoarthritis and promotes cartilage catabolism and inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(13): 6719. DOI: 10.3390/ijms22136719
- Aleshkevich AI, Martusevich NA, Bondar TV. Features of X-ray and ultrasound semiotics at the initial stages of the knee joint osteoarthritis. *Medical Journal*. 2019; (2): 42-47. Russian (Алешкевич А.И., Мартусевич Н.А., Бондарь Т.В. Особенности рентгеновской и ультразвуковой семиотики при начальных стадиях остеоартроза коленного сустава //Медицинский журнал. 2019. № 2. С. 42-47.)
- Desai PR, Hacihaliloglu I. Enhancement and automated segmentation of ultrasound knee cartilage for early diagnosis of knee osteoarthritis. In: *IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018)*. IEEE, 2018: 1471-1474.
- Kiselev J, Ziegler B, Schwalbe HJ, Franke RP, Wolf U. Detection of osteoarthritis using acoustic emission analysis. *Medical Engineering & Physics*. 2019; 65(1): 57-60. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.01.002
- Chang Y, Hu CC, Wu YY, Ueng SWN, Chang CH, Chen MF. Ibudilast mitigates delayed bone healing caused by lipopolysaccharide by altering osteoblast and osteoclast activity. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(3): 1169. DOI: 10.3390/ijms22031169
- Bei MJ, Tian FM, Xiao YP, Cao XH, Liu N, Zheng ZY, et al. Raloxifene retards cartilage degradation and improves subchondral bone micro-architecture in ovariectomized rats with patella baja-induced - patellofemoral joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020; 28(3): 344-355. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.014
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16(4): 494-502.

Сведения об авторах:

Гладкова Е.В., к.б.н., начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, НИИТОН СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-6207-2275

Information about authors:

Gladkova E.V., candidate of biological sciences, chief of department of fundamental and clinical experimental studies, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-6207-2275

Ульянов В.Ю., д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, НИИТОН СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-9466-8348

Норкин И.А., д.м.н., профессор, начальник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии, НИИТОН СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-6770-3398

Адрес для переписки:

Гладкова Екатерина Вячеславовна, ул.Чернышевского, 148, г. Саратов, Россия, 410002

Тел: +7 (909) 337-73-57

E-mail: gladkova.katya@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 16.05.2022

Рецензирование пройдено: 27.05.2022

Подписано в печать: 01.06.2022

Ulyanov V.Yu., MD, PhD, docent, deputy director of scientific and innovative activity, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-9466-8348

Norkin I.A., MD, PhD, professor, chief of department of innovative projects in traumatology and orthopedics, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-6770-3398

Address for correspondence:

Gladkova Ekaterina Vyacheslavovna, Chernyshevskogo St., 148, Saratov, Russia, 410002

Tel: +7 (909) 337-73-57

E-mail: gladkova.katya@yandex.ru

Received: 16.05.2022

Review completed: 27.05.2022

Passed for printing: 01.06.2022

