

# СИСТЕМНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГОНАРТРОЗА, СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ СИНОВИТОМ

SYSTEMIC FEATURES OF CELLULAR IMMUNITY AND SUBCHONDRAL BONE REMODELING IN EARLY MANIFESTATIONS OF IDIOPATHIC GONARTHROSIS ACCOMPANIED BY SYNOVITIS

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,

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

г. Саратов, Россия Saratov, Russia

**Цель исследования** – изучить системные особенности клеточного иммунитета, процессы субхондрального ремоделирования и уровень экспрессии прорезорбтивных цитокинов при ранних проявлениях первичного гонартроза с признаками синовита.

**Материал и методы.** Выполнено обследование 74 пациентов (53 женщины и 21 мужчина) в возрасте 33-52 лет с ранними проявлениями идиопатического гонартроза и признаками синовита и 61 человека (41 женщины и 20 мужчин) без заболеваний опорно-двигательного аппарата.

**Результаты.** У пациентов в дебюте гонартроза в сыворотке крови выявлено повышение концентрации фрагментов коллагена I типа Beta-Cross Laps, остеокальцина, лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа В, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 бета и активности костной щелочной фосфатазы на фоне снижения в крови числа Т-лимфоцитов CD3+CD8.

**Выводы.** Процессы субхондрального ремоделирования у пациентов с ранними проявлениями первичного гонартроза и синовитом характеризуются усилением деструкции коллагеновых структур экстрацеллюлярного матрикса костной ткани, дифференцировки и синтетической активности остеобластов. Ремоделирование костной ткани в дебюте первичного гонартроза с признаками локальной воспалительной активности связано с регуляторным влиянием лиганд-рецепторной системы, представленной остеопротегерином, рецептором-активатором ядерного фактора каппа В и лигандом рецептора-активатора ядерного фактора каппа В, реализация которого осуществляется путем нарастания синтеза лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа В и повышения его соотношения к остеопротегерину. Катаболический статус субхондральной кости при первичном гонартрозе и несостоятельность процессов минерализации являются результатом дисбаланса Т-клеточных реакций, которые сопровождаются количественными нарушениями содержания цитотоксических клеток с фенотипом CD3+CD8+ в системном кровотоке, а также повыше-

**Objective** – to investigate the systemic features of cellular immunity, subchondral remodeling and the expression level of proresorptive cytokines in early manifestations of primary gonarthrosis with signs of synovitis.

**Material and methods.** We examined 74 patients (53 women and 21 men) aged 33-52 years with early manifestations of idiopathic gonarthrosis and signs of synovitis, and 61 individuals (41 women and 20 men) without musculoskeletal diseases.

**Results.** In the serum of patients with gonarthrosis onset, an increase in the concentration of type I collagen Beta CrossLaps fragments, osteocalcin, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 beta, as well as the activity of bone alkaline phosphatase along with a decrease in the CD3+CD8 T lymphocytes in blood, was revealed.

**Conclusion.** Subchondral remodeling processes in patients with early manifestations of primary gonarthrosis and synovitis are characterized by the increased destruction of collagen structures in extracellular osseous matrix as well as differentiation and synthetic activity of osteoblasts. Bone tissue remodeling at the onset of primary gonarthrosis with signs of local inflammatory is associated with the regulatory influence of the ligand-receptor system, represented by osteoprotegerin, the nuclear factor kappa-B ligand activator receptor, and the nuclear factor kappa-B ligand activator receptor released by increasing the synthesis of nuclear factor kappa-B ligand activator receptor and increasing its ratio to osteoprotegerin. The catabolic status of the subchondral bone in primary osteoarthrosis and the failure of mineralization processes are the result of an imbalance in T-cell reactions accompanied by quantitative disturbances in the content of CD3+CD8+ phenotype cytotoxic cells in systemic circulation, as well as an increase in the Ratio 4/8 regulatory index. A significant role in the violation of bone tissue metabolism in

**Для цитирования:** Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю., Норкин И.А. СИСТЕМНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГОНАРТРОЗА, СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ СИНОВИТОМ // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2023. № 2, С. 74-82.

**Режим доступа:** <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/470>

**DOI:** 10.24412/1819-1495-2023-2-74-82

нием регуляторного индекса Ratio 4/8. Существенная роль в нарушении метаболизма костной ткани в дебюте первичного остеоартроза принадлежит гиперпродукции прорезорбтивных цитокинов фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 бета, повышенные концентрации которых могут быть обнаружены в сыворотке крови пациентов.

**Ключевые слова:** первичный гонартроз; ранние стадии; синовит; Т-клеточный иммунитет; субхондральное ремоделирование; прорезорбтивные цитокины

the onset of primary osteoarthritis belongs to hyperproduction of proresorptive cytokines of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta, their elevated concentrations can be detected in the patients' serum.

**Key words:** primary gonarthrosis; early stages; synovitis; T-cell immunity; subchondral remodeling; proresorptive cytokines

Остеоартрит является группой заболеваний опорно-двигательной системы, широко распространенных среди лиц старше 40 лет [1]. По прогнозам, к 2040 году число пациентов с остеоартритом составит 78 миллионов человек [2], что внесет существенный вклад в общее бремя инвалидности и будет способствовать прогрессирующему снижению качества жизни многочисленной группы тяжелых хронических пациентов. Основным клиническим проявлением остеоартрита является выраженный болевой синдром, однако возникновение симптомов остеоартрита, как правило, ассоциировано с уже сформированными необратимыми структурно-функциональными нарушениями в системе сустава, в то время как ранние стадии заболевания протекают бессимптомно [3]. Результатом поздней обращаемости, а также недостаточной чувствительности и специфичности используемых диагностических алгоритмов при остеоартрите становится снижение эффективности применяемых симптом-ориентированных консервативных методов лечения, быстрое прогрессирование заболевания и появление потребности в проведении высокотехнологичных хирургических вмешательств по поводу первичной артропластики [4].

Сложность и многофакторность патогенетических механизмов прогрессирования процессов воспалительно-дегенеративной перестройки соединительнотканых суставных элементов требует детального изучения, что позволит существенно повысить эффективность существующих диагностических стратегий и вывести терапевтические подходы, разрабатываемые в отношении остеоартрита крупных суставов, на болезнь-модифицирующие позиции.

Следует отметить, что в результате получения новых знаний, ка-

сающихся патогенетических механизмов развития процессов воспалительной деструкции суставов, за последние годы первоначальная парадигма представлений об остеоартрите как о механическом возрастном износе и деструкции суставного хряща претерпела существенные изменения [5]. Общепризнано, что диагноз «Остеоартроз» объединяет большую полиэтиологическую группу заболеваний с общими патогенетическими механизмами прогрессирования процессов воспалительной деструкции, которые охватывают суставной хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, связочный аппарат и окружающие мышечные ткани. Система пораженного сустава представляет собой единый орган, реагирующий на изменения гомеостаза всеми своими компонентами. [6]. Согласно сформированным на сегодняшний день взглядам, остеоартрит является многофакторным заболеванием с выраженным иммунным ответом, гипертрофией субхондральной кости с возникновением склерозированных участков и образованием остеофитов, гиперплазией синовиальной оболочки, развитием фиброза связочного аппарата в условиях повышенной выработки цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления [7]. Решающее значение в патогенезе ранних проявлений остеоартрита отводят изменениям в костных структурах, обусловленным перераспределением механических нагрузок на границе взаимодействия твердой (субхондральной кости) и мягких тканей (суставного хряща) [8]. Результатом аномальных биомеханических соотношений становится возникновение микротрещин в субхондральной кости, вовлечение в патологический процесс костного мозга, формирование синдрома венозного выхода, снижение перфузии и возникновение

хронической тканевой гипоксии [9]. Неблагоприятные механо-метаболические события в суставных компонентах сопровождаются нарушением цитокиновых профилей остеобластов, которые наряду с остеокластами и макрофагами обеспечивают процессы субхондрального ремоделирования при остеоартрите [10, 11].

К основным критическим молекулярным медиаторам патологической перестройки субхондральной кости относят прорезорбтивные цитокины интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-1 бета (IL-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), воздействие которых реализуется через синергичное стимулирование остеокласт-опосредованной костной резорбции [12]. В активации дифференцировки и пролиферации остеобластов немаловажная роль принадлежит морфогенетическим белкам (BMP-2 и -4), а также трансформирующим факторам роста (TGF- $\beta$ 1), которые синтезируются моноцитами и макрофагами, мигрирующими в зону возникающих повреждений субхондральной кости. Особенности стимуляции адаптивной иммунной системы при остеоартрите идентичны с медленно срастающимися переломами [13]. При остеоартрите происходит активация как остеобластов, так и остеокластов, а образование остеоидной ткани, формирование участков склероза и возникновение остеофитов связаны с репаративными процессами, сопровождающимися усилением ангиогенеза и нарушениями процессов минерализации. Следствием локального воспалительного процесса может становиться функциональная недостаточность остеобластов, демонстрирующих аномально медленную пролиферацию и низкую способность к минерализации [14].

Изменения в субхондральной кости неразрывно связаны с ремо-

делированием суставного хряща, неоваскулярная инвазия которого при остеоартрите сопровождается гипертрофической дифференцировкой хондроцитов и остеоцитов, гиперэкспрессией матриксных металлопротеиназ (ММР-1, -3, -9, -13) и провоспалительных цитокинов, способствующих усилению катаболических процессов в суставных тканях [15]. Повышаются концентрации прорезорбтивных факторов, присутствующих как локально в синовиальной среде, так и системно – в сыворотке крови, что может свидетельствовать о признаках функциональной несостоятельности факторов иммунной защиты [16].

Основные катаболические цитокины IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  накапливаются вследствие активации мононуклеаров и синовиоцитов и негативно влияют на функциональную активность остеобластов, хондроцитов, остеобластов, клеток синовиальной оболочки, остеокластов [17], угнетая синтез основных высокомолекулярных компонентов экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща и коллагена II типа, а также способствуя апоптозу хондроцитов [18]. Патофизиологическая значимость IL-1 при остеоартрите связана с повышением экскреции кальция, активацией остеобластов и снижением выработки остеокальцина, что способствует преобладанию катаболических процессов в субхондральной кости [19]. Немаловажная роль в воспалительной перестройке субхондральной кости, дегенерации суставного хряща, гиперплазии и гипертрофии синовиальной оболочки при остеоартрите принадлежит также IL-8, -15, -17, -18, -20 [20].

Ключевое значение в патогенезе остеоартрита имеют нарушения в системе гуморального и клеточного иммунитета. Так, Rosshirt N. et al. (2021) представили доказательство вовлечения иммунной системы в поддержание воспалительного статуса суставных тканей в дебюте первичного остеоартрита [21]. Expand N., Trout R. (2020) установили ведущее значение синовиальной инфильтрации активированными Т-лимфоцитами (CD4+), сопровождающейся экспрессией IL-6 и

IL-4, избыточно стимулирующими катаболические ферментные системы [22]. Известно также, что особенности иммунологического статуса пациентов находятся в определенной зависимости от этиологии заболевания [23].

Решающая роль в обеспечении процессов иммунной регуляции ремоделирования костной ткани принадлежит системе, представленной активатором остеопротегерина/рецептором системы лиганда ядерного фактора каппа-В (OPG/RANK/RANKL) [24]. Синтез RANKL Т-клетками и образование OPG влияют на костную резорбцию через активацию и дифференцировку остеокластов, обеспечивая динамические взаимосвязи между костной и иммунной системами [25, 26].

Таким образом, научным сообществом поддержана гипотеза об участии иммуноопосредованных процессов субхондрального ремоделирования в реализации ведущих патогенетических паттернов при остеоартрите. Однако взаимосвязи между воспалительно-деструктивной перестройкой костной ткани и клеточным иммунным ответом при ранних стадиях заболевания остаются спорными, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

**Цель** – изучить системные особенности клеточного иммунитета, процессы субхондрального ремоделирования и уровень экспрессии прорезорбтивных цитокинов при ранних проявлениях первичного гонартроза с признаками синовита.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании, проведенном на базе НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, приняли участие 74 пациента основной группы (53 женщины и 21 мужчина) в возрасте 33-52 лет с ранними (малосимптомными) проявлениями идиопатического остеоартрита с преимущественным поражением коленных суставов – гонартрозом, у которых отмечали признаки синовита по данным ультразвукового исследования (УЗИ). В контрольную группу вошли 41 женщина и 20 мужчин без заболеваний опор-

но-двигательной системы того же возраста. Критерием включения в исследование стало добровольное информированное согласие участников.

Критериями исключения из исследования явились травматические повреждения коленных суставов, наличие соматических заболеваний, влияющих на результаты обследования, индекс массы тела (ИМТ) более 28,9, состояние менопаузы, недавние хирургические вмешательства, прием препаратов, способных изменить значения исследуемых лабораторных маркеров, а также наличие онкологических заболеваний.

Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 2 от 02.02.2022 г.), соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали на это свое информированное согласие.

Болевой синдром оценен по десятибалльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), проведено анкетирование KOSS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) и WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index).

Рентгенография коленных суставов была выполнена в двух проекциях на аппарате «Opera Swing» («GMM Group», Италия) с оценкой по шкале Kellgren J.H., Lawrence J.S. (1957) [27], с учетом критериев Altman R. (1986) [28]. При выявлении ранних стадий остеоартрита учитывали рекомендации американской Коллегии ревматологов и Клинические рекомендации по диагностике и лечению гонартроза, разработанные Ассоциациями травматологов-ортопедов России и ревматологов России и

утвержденные Минздравом России в сентябре 2021 г. [29].

С целью выявления пациентов с нарушениями минеральной плотности костной ткани (остеопороз, остеопения) проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию на денситометре «GE LUNAR PRODIGY» («General Electric», США), исключая из дальнейшего исследования пациентов со значениями, превышающими  $\pm 1$  SD. УЗИ проводили на аппарате Siemens Acuson S-2000 («Siemens AG», Германия).

Оценка состояния субхондрального ремоделирования проведена на основании показателей биохимических маркеров в сыворотке крови, отражающих метаболические процессы в костной ткани. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) изучали концентрации остеокальцина (OC), лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), С-терминальных фрагментов молекул коллагена I типа, образующихся при его деградации коллагена I типа (Beta CrossLaps), остеопрогерина (OPG) и активности костного изофермента щелочной фосфатазы (BAP) при помощи коммерческих наборов реактивов: «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Osteocalcin (OC)» («Cloud-Clone Corp.», Китай); «Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL)» («Cloud-Clone Corp.», Китай); «Enzyme-Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Beta CrossLaps (bCTX)» («Cloud-Clone Corp.», Китай); «OPG» («Biomedica Medizinprodukte GmbH», Австрия); «An Enzyme Immunoassay For the Quantitation of Bone-Specific Alkaline Phosphatase (BAP) in Human Serum» («Quidel Corporation Products», США). Результаты считаны на анализаторе «Anthos 2020» («Biohrom Ltd.», Великобритания). Концентрации в сыворотке крови TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 также определяли методом твердофазного ИФА, применяя наборы реактивов производства «Вектор Бест», Новосибирск, Россия.

Оценка клеточного иммунитета была осуществлена на основании изучения количественного состава основных популяций

лимфоцитов (CD3+CD4+ CD8+, измеренных в образцах венозной крови методом проточной цитофлуориметрии на аппарате «BD FACS Canto™ II» («Becton Dickinson», США). Применяли наборы «BD Multitest™ 6-Color TBNK» («Becton Dickinson», США), позволяющие дифференцировать Т-, В- и NK-клетки.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с вычислением критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. При сравнении данных, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Манна—Уитни, представляя результаты в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1 и Q3) Результаты учитывали при уровне  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При опросе пациенты основной группы не отмечали каких-либо затруднений, связанных с коленными суставами при выполнении обычных трудовых или бытовых функций. Суммарный итог по опроснику KOSS составлял в основной группе 85,2 (80,4; 93,9) балла, порядка 20 % пациентов отмечали эпизоды утренней скованности в коленных суставах, при пальпации у них выявляли отечность мягких тканей и крепитацию. Индекс ВАШ в покое составил 1,7 (0,8; 2,0) мм, при движении — 2,2 (1,5; 2,7) мм, что соответствовало слабой боли; WOMAC — 7,6 (5,9; 9,6) балла.

Стандартная рентгенография подтверждала наличие 0-I стадии остеоартрита у пациентов основной группы согласно критериям Kellgren J.H., Lawrence J.S., что демонстрировало достаточно низкую информативность метода при выявлении ранних признаков ремоделирования участков субхондральной кости. Кабалык М.А. и соавт. в 2017 г. предложили применять шкалу количественного учета текстурных изменений субхондральной кости, что позволит повысить информативность методов оценки ее структурных изменений [31].

При проведении УЗИ у пациентов основной группы выявляли синовит, что свидетельствовало о

локальной воспалительной активности. Кроме того, отмечали неоднородную поверхность суставного хряща, дегенеративные изменения менисков, повышение параметров эхогенности связочного аппарата. При ранних проявлениях гоартроза толщина суставного хряща в области пателло-фemorального сочленения составляла 2,5 (2,0; 2,9) мм; в группе контроля — 2,6 (2,1; 3,0) мм.

В зарубежной клинической практике распространены диагностические алгоритмы, отражающие метаболические процессы в суставных тканях [32]. Для оценки состояния субхондральной кости исследуют фрагменты коллагена I типа, отражающие катаболический статус субхондральной кости при остеоартрите, ассоциированного с хроническим воспалением [33]. Проведенные нами измерения маркеров костного ремоделирования демонстрировали изменения их значений у пациентов с остеоартритом (табл. 1).

Нарастание в 2,07 раза Beta Cross Laps (bCTX) у пациентов основной группы по сравнению с контрольными значениями свидетельствовало об интенсификации дезорганизации молекул коллагена I типа, сопровождающей усиленную резорбцию костной ткани с участием системы матриксных металлопротеиназ, что было ранее доказано в отношении поздних проявлений остеоартрита [34]. Известно, что изомеризованные тепепептиды являются специфичными продуктами деструкции коллагена I типа и позволяют судить о состоянии субхондральной кости [35].

О нарастании синтетической активности остеобластов и усилении процессов костного ремоделирования при остеоартрите свидетельствовало увеличение концентрации полипептидных N-MID фрагментов молекул ОК в сыворотке крови пациентов основной группы в 1,1 раза против контрольных значений. Повышение уровней данного белка в биологических средах отмечается при усилении костного обмена [36]. Об интенсификации дифференцировки остеобластов, усилении процессов костеобразования свидетельствовало также увеличение

Таблица 1  
 Биохимический профиль сыворотки крови у пациентов с начальными проявлениями первичного гонартроза  
 Table 1  
 Biochemical serum profile in patients with initial manifestations of primary gonarthrosis

Показатель Marker	Группа / Cohort		Уровень (p) p-value
	Основная группа Main cohort (n = 74)	Группа контроля The controls (n = 61)	
Активность костной щелочной фосфатазы, ед/л Bone phosphate ase activity, u/L	32.22 (29.79; 35.36)	24.1 (22.8; 25.1)	*p = 0.000074
Концентрация остеокальцина, нг/мл Osteocalcin concentration, ng/mL	23.40 (22.0; 25.48)	21.2 (17.41; 23.16)	*p = 0.0000021
Концентрация остеопротегерина, нг/мл Osteoprotegerin concentration, ng/mL	4.68 (3.65; 5.80)	4.89 (4.20; 5.81)	p = 0.117
Концентрация RANKL, нг/мл RANKL concentration, ng/mL	0.773 (0.591; 0.974)	0.415 (0.356; 0.537)	*p = 0.000000037
Концентрация фрагментов коллагена I типа Beta-Cross Laps, нг/мл Type I collagen fragments Beta-Cross Laps concentration, ng/mL	0.734 (0.638; 0.863)	0.355 (0.306; 0.472)	*p = 0.000000029

**Примечание:** Me (25%; 75%), \* – статистически значимые различия значений при  $p < 0.05$  критерию Манна–Уитни между основной группой и группой контроля

**Note:** Me (25%; 75%), \* – statistically significant differences in values at  $p < 0.05$  according to the Mann–Whitney test between the main cohort and the controls

активности ВАР, превышавшее в 1,34 раза контрольные значения. Принимая во внимание участие данного фермента в процессах минерализации субхондральной кости, а также в реорганизации суставного хряща, в том числе через механизм микрокристаллического стресса хондроцитов [31], можно предположить существование единых паттернов ремоделирования субхондральной кости и суставного хряща в патогенезе ранних стадий остеоартрита.

Выявленные нами изменения подтверждают нарушения в системе субхондральной кости в дебюте гонартроза, что отражено в других работах [37]. Ведущим механизмом регуляции ремоделирования субхондральной кости при симптоматическом остеоартрите является усиление синтеза остеоклестами молекул RANKL, приводящее к изменениям процессов минерализации стержневых и пластинчатых структур в трабекулярной кости и сопровождающееся микропереломами [23]. Нарушения в системе OPG-RANKL-RANK способствуют аномальной дифференцировке остеокластов [24], способствующую разобщению остеосинтетических и резорбтивных процессов в субхондральной кости. В ос-

новной группе констатировали существенное увеличение RANKL в 1,86 раза, что значимо снижало индекс OPG/RANKL в 1,95 раза: до 6,05 против 11,78 (табл. 1). Гиперпродукция RANKL стимулирует остеокластную дифференцировку и активность, приводя к преобладанию резорбтивных процессов. Известно, что RANKL преимущественно экспрессируется на Т-хелперах, при активации которых наблюдается индукция белка с повышением остеокластогенеза и усугублением костной резорбции с последующей потерей костной массы [38].

Инфильтрация синовиальных тканей при остеоартрите макрофагами и Т-лимфоцитами, активация врожденного иммунитета демонстрирует сходство с медленно срастающимися переломами. В синовиальной оболочке наиболее распространены моноциты/макрофаги CD14+ и Т-хелперы CD4+, а также тучные клетки [39]. Подтверждена миграция Т- и В-лимфоцитов и перемещение макрофагов в локусы повреждения костной ткани как основных эффекторов иммунного ответа при остеоартрите [40]. Установлено, что Т-клеточные локальные и системные биологические эффекты играют существенную

роль в патогенезе остеоартрита, что сопровождается существенными изменениями их количественных профилей в крови и синовиальной среде [41]. В-клетки и гранулоциты также могут инфильтрировать синовиальную оболочку. Макрофаги, тучные клетки и натуральные киллеры участвуют в раннем воспалительном ответе при остеоартрите, тогда как CD4+клетки и В-лимфоциты ответственны за хронизацию процесса [42].

Нами выявлены признаки количественных изменений лимфоцитов в крови пациентов основной группы (табл. 2).

Согласно данным таблицы 2, в основной группе было снижено количество Т-клеток в 1,65 раза за счет популяции цитотоксических (CD3+CD8+) лимфоцитов, количество которых уменьшалось в 1,88 раза, что может быть обусловлено их миграцией в очаги локального воспаления [43]. Известно, что в синовиальной среде пациентов с остеоартритом преобладают активированные CD8-клетки воспалительного фенотипа, экспрессирующие IL-1 $\beta$  и IL-17A, поддерживающие катаболический статус суставного хряща через механизмы активации протеолитических ферментов и угнетения синте-

Таблица 2  
Субпопуляции лимфоцитов крови при ранних проявлениях первичного гонартроза  
Table 2  
Subpopulations of blood lymphocytes in early manifestations of primary gonarthrosis

Субпопуляции лимфоцитов крови Lymphocyte subpopulations	Группа / Cohort		Уровень (p) p-value
	Основная группа Main cohort (n = 74)	Группа контроля The controls (n = 61)	
Т-лимфоциты CD3+, клеток/мкл CD3+T-lymphocytes, cells/ $\mu$ L	1081.80 (855.00; 1254.13)	1780.00 (1049.81; 1809.00)	*p = 0.000897
Т-хелперы CD3+CD4+, клеток/мкл CD3+CD4+ T-helpers, cells/ $\mu$ L	758.40 (588.00; 855.05)	973.20 (660.90; 1064.39)	p = 0.070279
Т-цитотоксические CD3+CD8+, клеток/мкл CD3+CD8+ T-cytotoxic cells, cells/ $\mu$ L	371.65 (254.16; 419.13)	700.00 (510.00; 727.32)	*p = 0.0000003
NK-натуральные киллеры CD16+CD56+, клеток/мкл CD16+CD56+ NK-naturalkillers, cells/ $\mu$ L	220.41 (170.00; 327.88)	173.95 (152.00; 276.00)	p = 0.228519
В-клетки CD19+, клеток/мкл CD19+ B-cells, cells/ $\mu$ L	190.93 (123.3; 258.00)	183.95 (162.00; 276.00)	p = 0.051
Иммунорегуляторный индекс 4/8 Immunoregulatory index 4/8 ratio	2.38 (2.08; 3.15)	1.38 (1.28; 170)	*p = 0.0000665

Примечание: Me (25%; 75%), \* – статистически значимые отличия между основной группой и группой контроля по критерию Манна–Уитни при  $p < 0.05$

Note: Me (25%; 75%), \* – statistically significant differences between the main cohort and the controls according to the Mann–Whitney test at  $p < 0.05$

тической активности хондроцитов [44]. Также у пациентов основной группы повышалось соотношение в 1,72 раза CD4+/CD8+, что может быть обусловлено аутоиммунными процессами [45].

Провоспалительный статус пациентов с гонартрозом поддерживался высокими уровнями концентрации прорезорбтивных цитокинов в сыворотке крови (табл. 3).

Согласно данным, представленным в таблице 3, основная роль в реализации процессов субхондрального ремоделирования в дебюте первичного гонартроза принадлежит избыточной экспрессии IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , концентрации которых против контрольных значений увеличивались в 1,85 и 1,9 раза соответственно.

Значимая регуляторная роль в разобщении процессов ремоделирования субхондральной кости в патогенезе остеоартрита принадлежит системе цитокиновой регуляции. Гиперпродукция медиаторов, участвующих в прогрессировании остеоартрита связана с воспалительно-клеточной инфильтрацией суставных тканей и избыточным выбросом продуктов деструкции суставного хряща и субхондральную кость [18, 23]. Синовит характери-

зуется усиленной пролиферацией клеток-резидентов синовиальной среды и иммунокомпетентных клеток, мигрирующих в очаг локальной деструкции суставных тканей и способствующих ремоделированию субхондральной кости [22].

### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлены биохимические признаки ремоделирования субхондральной кости при ранних (0-I) рентгенологических стадиях первичного гонартроза с признаками синовита, которое может быть охарактеризовано усилением процессов костеобразования и костной резорбции.

Известна иммуномодулирующая роль лигадн-рецепторной системы OPG-RANKL-RANK в регуляции уровня костной резорбции у пациентов с симптоматическими формами остеоартрита [23]. Полученные в ходе проведения исследования результаты подтвердили усиление действия RANKL, ведущее к существенному снижению индекса OPG/RANKL при ранних проявлениях гонартроза с признаками синовита.

Костная ткань и иммунная система демонстрируют тесные взаимос-

вязи, обусловленные общностью происхождения и сходством регуляторных молекулярно-клеточных механизмов [40]. Нами установлено, что ранние проявления субхондрального ремоделирования в дебюте остеоартрита сопровождаются системными нарушениями в клеточном звене иммунитета, заключающимися в существенном снижении количества циркулирующих Т-клеток – преимущественно за счет популяции цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркеры детерминации CD3+CD8+, а также повышении иммунорегуляторного индекса Ratio 4/8. Предположительно данные изменения могут быть обусловлены миграцией иммунокомпетентных клеток в область воспалительной деструкции экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща и субхондральной кости, сопровождающейся повышением антигенной нагрузки и фенотипической модификацией клеточных элементов [42, 45].

Об усилении иммунного ответа с участием Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов свидетельствовало также повышение концентрации провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ , стимулирующего пролиферацию и дифференциров-

ку ряда иммунокомпетентных клеток и усиливающего их миграцию в очаг воспаления. Известно, что IL-1 $\beta$  играет важную роль в развитии как местного, так и системного воспалительного процесса [17]. Выявленная гиперпродукция IL-1 $\beta$ , вероятно, является одним из ключевых медиаторов, ответственных за поддержание катаболического статуса скелетных соединительных тканей при раннем остеоартрите. Таким образом, нельзя исключить участие IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  в реализации как локальных прорезорбтивных эффектов данных цитокинов в отношении глубоких нарушений ремоделирования субхондральной кости при начальных проявлениях остеоартрита, так и их системных провоспалительных эффектов, связанных с модуляцией дисбаланса клеточного и гуморального ответа в условиях возрастания антигенной нагрузки, обусловленной процессами деструкции суставных тканей.

## ВЫВОДЫ

1. Процессы субхондрального ремоделирования у пациентов с ранними проявлениями первичного гонартроза и синовитом характеризуются статистически значимым повышением концентрации в сыворотке крови фрагментов коллагена I типа Beta-Cross Laps в 2,07 раза, остеокальцина – в 1,1 раза и активности костного изофермента щелочной фосфатазы – в 1,34 раза по сравнению с контрольными значениями, что свидетельствует об интенсификации деструкции матрикса костной ткани на фоне усиления дифференцировки и синтетической активности остеобластов.

Таблица 3  
Концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с ранними проявлениями первичного гонартроза  
Table 3  
Pro-inflammatory cytokine serum concentrations in patients with early manifestations of primary gonarthrosis

Показатель Marker	Группа / Cohort		Уровень (p) p-value
	Основная группа Main cohort (n = 74)	Группа контроля The controls (n = 61)	
IL-1 $\beta$ , пг/мл IL-1 $\beta$ , pg/ml	6.29 (4.65; 8.14)	3.41 (2.62; 4.13)	*p = 0.000013
TNF- $\alpha$ , пг/мл TNF- $\alpha$ , pg/ml	7.02 (5.49; 8.69)	3.7 (3.19; 4.38)	*p = 0.00000029
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	3.03 (2.70; 3.49)	3.16 (2.62; 4.46)	p = 0.4309

Примечание: Me (25%; 75%), \* – значимые различия между основной группой и группой контроля по критерию Манна-Уитни при p < 0.05

Note: Me (25%; 75%), \* – statistically significant differences between the main cohort and the controls according to the Mann-Whitney test at p < 0.05

2. Ремоделирование костной ткани при ранних проявлениях первичного гонартроза на фоне синовита характеризуется усилением поступления в 1,86 раза RANKL в сыворотку крови, что сопровождается снижением в 1,95 раза соотношения OPG/RANKL.

3. Дисбаланс в системе Т-клеточного иммунитета при ранних проявлениях первичного гонартроза отличается снижением количества CD3+лимфоцитов в 1,65 раза, цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ – в 1,88 раза, что сопровождается повышением регуляторного индекса Ratio 4/8.

4. Нарушения метаболических процессов в субхондральной кости в дебюте первичного гонартроза ассоциированы с гиперпродукцией прорезорбтивных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , концентрация которых

превышает нормальные значения в 1,85 и 1,9 раза.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено в рамках НИР «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», номер государственной регистрации НИОКТР 122022700115-5.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- 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
- Hootman JM, Helmick CG, Barbour KE, Theis KA, Boring MA. Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among US adults, 2015-2040. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(7): 1582-1587. DOI: 10.1002/art.39692
- Sumnaya DB, Manaeva NI, Gurova NE, Bykov EV, Kinzersky AA, Sadvova VA, et al. Comparative efficacy of autoplasm and hyaluronic acid in young patients with osteoarthritis of the knee joints against the background of chondropathy of tibial tuberosity. *Deutsche Internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft*. 2021; 9(1): 26-30. Russian (Сумная Д.Б., Манаева Н.И., Гурова Н.Е., Быков Е.В., Кинзерский А.А., Садова В.А. и др. Сравнительная эффективность применения аутоплазмы и гиалуронатов у молодых пациентов при остеоартрите коленных суставов на фоне перенесенной хондропатии бугристости большеберцовой кости //Deutsche Internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft. 2021. Т. 9, № 1. С. 26-30.)
- Baranovsky AA, Urazovskaya IL, Mansurov DSh, Saiganov SA, Mazurov VI, Tkachenko AN, et al. Organization of treatment of osteo-

- arthritis of the knee joint. *Uzbek Journal of Case Reports*. 2022; 2(3): 37-45. Russian (Барановский А.А., Уразовская И.Л., Мансуров Д.Ш., Сайганов С.А., Мазуров В.И., Ткаченко А.Н. и др. Организация лечения остеоартрита коленного сустава //Uzbek journal of case reports. 2022. Т. 2, № 3. С. 37-45.) DOI: 10.55620/ujcr.2.3.2022.5
5. Lana JFSD, Rodrigues BL. Osteoarthritis as a chronic inflammatory disease: a review of the inflammatory markers. *Osteoarthritis biomarkers and treatments*. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.82565
  6. Nasonova VA. Osteoarthritis – the polymorbidity problem. *Consilium Medicum*. 2009; 11(2): 5-8. Russian (Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности //Consilium Medicum. 2009. Т. 11, № 2. С. 5-8.)
  7. Aspden RM, Saunders FR. Osteoarthritis as an organ disease: from the cradle to the grave. *Eur Cell Mate*. 2021; (37): 74-87. DOI: 10.22203/eCM.v037a06
  8. Zhen G, Guo Q, Li Y, Wu C, Zhu S, Wang R, et al. Mechanical stress determines the configuration of TGFβ activation in articular cartilage. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 1706. DOI: 10.1038/s41467-021-21948-0
  9. Güneş S, Şehim K, Cüneyt K, Gökmen D, Küçükdeveci AA. Is there a connection between venous insufficiency and osteoarthritis of the knee joint? *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2022; 66(1): 40-46. DOI: 10.5606/tftrd.2020.5110
  10. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. *EFORT Open Rev*. 2019; 4(6): 221-229. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180102
  11. Zhu S, Zhu J, Zhen G, Hu Y, An S, Li Y, et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain. *J Clin Invest*. 2019; 129(3): 1076-1093. DOI: 10.1172/JCI121561
  12. Jrad AIS, Trad M, Bzeih W, El Hasbani G, Uthman I. Role of pro-inflammatory interleukins in osteoarthritis: a narrative review. *Connect Tissue Res*. 2022; (21): 1-10. DOI: 10.1080/03008207.2022.2157270
  13. Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, Lin TH, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016; (86): 119-130. DOI: 10.1016/j.bone.2016.02.020
  14. Jiang A, Xu P, Sun S, Zhao Z, Tan Q, Li W, et al. Cellular alterations and crosstalk in the osteochondral joint in osteoarthritis and promising therapeutic strategies. *Connect Tissue Res*. 2021; 62(6): 709-719. DOI: 10.1080/03008207.2020.1870969
  15. Mehana EE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: an updated review. *Life Sci*. 2019; (234): 116786. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116786
  16. Mamonova IA, Gladkova EV, Ulyanov VYu, Babushkina IV, Belova SV, Puchinyan DM, et al. The characteristics of cellular element of immunity before and after endoprosthesis of large joints. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016; 12(2): 182-185. Russian (Мамонова И.А., Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю., Бабушкина И.В., Белова С.В., Пучиньян Д.М. и др. Особенности состояния клеточного звена иммунитета до и после эндопротезирования крупных суставов //Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12, № 2. С. 182-185.)
  17. Balabanova RM. Osteoarthrosis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2013; 7(3): 67-70. Russian (Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении //Современная ревматология. 2013. Т. 7, № 3. С. 67-70.) DOI: 10.14412/1996-7012-2013-276
  18. Raymuviev KV, Ishenko AM, Malyshev ME. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018; 10(3): 19-27. Russian (Раймуев К.В., Ищенко А.М., Малышев М.Е. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита //Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018. Т. 10, № 3. С. 19-27.) DOI: 10.17816/mechnikov201810319-27
  19. Zhang G, Yin C, Wu R, Wang R, Qin Y, Lyu S. A gene expression analysis and immune infiltration between lesioned and preserved subchondral bone in osteoarthritis. *BioRxiv*. 2022.09.12.507705. DOI: 10.1101/2022.09.12.507705
  20. Koh SM, Chan CK, Teo SH, Singh S, Merican A, Ng WM, et al. Elevated plasma and synovial fluid interleukin-8 and interleukin-18 may be associated with the pathogenesis of knee osteoarthritis. *Knee*. 2020; 27(1): 26-35. DOI: 10.1016/j.knee.2019.10.028
  21. Rosshirt N, Trauth R, Platzer H, Tripel E, Nees TA, Lorenz HM, et al. Proinflammatory T cell polarization is already present in patients with early knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021; 23(1): 37. DOI: 10.1186/s13075-020-02410-w
  22. Yu D, Hu J, Sheng Z, Fu G, Wang Y, Chen Y, et al. Dual roles of misshapen/NIK-related kinase (MINK1) in osteoarthritis subtypes through the activation of TGFβ signaling. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020; 28(1): 112-121. DOI: 10.1016/j.joca.2019.09.009
  23. Chepeleva MV, Shved NS. Immunological special features of large joint osteoarthrosis of different etiology. *Genius of Orthopedics*. 2012; (2): 107-111. Russian (Чепелева М.В., Швед Н.С. Иммунологические особенности остеоартроза крупных суставов различной этиологии //Гений ортопедии. 2012. № 2. С. 107-111.)
  24. Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic A, Volarevic V. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: current knowledge and future perspectives. *Biomed Pharmacother*. 2019; (109): 2318-2326. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.099
  25. Mirzaii-Dizgah MR, Mirzaii-Dizgah MH, Mirzaii-Dizgah I, Karami M, Forogh B. Osteoprotegerin changes in saliva and serum of patients with knee osteoarthritis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2022; 66(1): 47-51. DOI: 10.1016/j.recot.2021.02.003
  26. Tateiwa D, Yoshikawa H, Kaito T. Cartilage and Bone Destruction in Arthritis: pathogenesis and treatment strategy: a literature review. *Cells*. 2019; 8(8): 818. DOI: 10.3390/cells8080818
  27. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957; (16): 494-502. DOI: 10.1136/ard.16.4.49420
  28. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986; 29(8): 1039-1049. DOI: 10.1002/art.1780290816
  29. Gonarthrosis. Clinical guidelines. 2021-2022-2023 (Sept. 03, 2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian (Гонартроз. Клинические рекомендации. 2021-2022-2023 (03.09.2021) / Минздрав РФ ([https://probolinet.ru/wp-content/uploads/2022/08/Гонартроз\\_2021.pdf](https://probolinet.ru/wp-content/uploads/2022/08/Гонартроз_2021.pdf), дата обращения 16.01.2023)
  30. Eliseev MS. Symptomatic treatment of pain in osteoarthritis. *RMJ*. 2013; 21(32): 1651-1653. Russian (Елисеев М.С. Симптоматическая терапия боли при остеоартрозе //PMЖ. 2013. Т. 21, № 32. С. 1651-1653.)
  31. Kabalyk MA. Assessment of subchondral bone changes in osteoarthritis. *Medical Almanac*. 2017; 5(50): 181-184. Russian (Кабалык М.А. Оценка изменений субхондральной кости при остеоартрите //Медицинский альманах. 2017. № 5 (50). С. 181-184.)
  32. Hu N, Zhang J, Wang J, Wang P, Wang J, Qiang Y, et al. Biomarkers of joint metabolism and bone mineral density are associated with

- early knee osteoarthritis in premenopausal females. *Clin Rheumatol.* 2022; 41(3): 819-829. DOI: 10.1007/s10067-021-05885-3
33. Tschaikowsky M, Brander S, Barth V, Thomann R, Rolauffs B, Balzer BN, et al. The articular cartilage surface is impaired by a loss of thick collagen fibers and formation of type I collagen in early osteoarthritis. *Acta Biomaterialia.* 2022; 146: 274-283. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.04.036
  34. Rogova LN, Lipov DS. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of osteoarthritis (review). *Volgograd Scientific Medical Journal.* 2018; (1): 12-16. Russian (Рогова Л.Н., Липов Д.С. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза (обзор литературы) //Волгоградский научно-медицинский журнал. 2018. № 1. С. 12-16.)
  35. Tush EV, Eliseeva TI, Khaletskaya OV, Krasilnikova SV, Ovsyanikov DYU, Potemina TE, et al. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). *Modern Technologies in Medicine.* 2019; 11(2): 133-149. Russian (Туш Е.В., Елисеева Т.И., Халецкая О.В., Красильникова С.В., Овсянников Д.Ю., Потемина Т.Е. и др. Маркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса и методы их исследования (обзор) //Современные технологии в медицине. 2019. Т. 11, № 2. С. 133-149). DOI: 10.17691/stm2019.11.2.20
  36. Fan X, Wu X, Crawford R, Xiao Y, Prasad I. Macro, et al. Changes of the Osteochondral Interface in Osteoarthritis Development. *Front Cell Dev Biol.* 2021; (9): 659654. DOI: 10.3389/fcell.2021.659654
  37. Munjal A, Bapat S, Hubbard D, Hunter M, Kolhe R, Fulzele S. Advances in molecular biomarker for early diagnosis of osteoarthritis. *Biomol Concepts.* 2019; 10(1): 111-119. DOI: 10.1515/bmc-2019-0014
  38. Weber A, Chan PMB, Wen C. Do immune cells lead the way in subchondral bone disturbance in osteoarthritis? *Prog Biophys Mol Biol.* 2019; (148): 21-31. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.12.004
  39. Kim GM, Park H, Lee SY. Roles of osteoclast-associated receptor in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2022; 89(5): 105400. DOI: 10.1016/j.jbspin.2022.105400
  40. Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing. *Curr Osteoporos Rep.* 2017; 15(4): 367-375. DOI: 10.1007/s11914-017-0381-0
  41. Chepeleva MV, Kuznetsova EI, Chegurov OK. Congenital immunity values in patients with knee deforming osteoarthritis depending on the size of tibial medial condyle. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2017; 37(6): 55-60. Russian (Чепелева М.В., Кузнецова Е.И., Чегуров О.К. Показатели врожденного иммунитета у пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава в зависимости от величины дефекта внутреннего мыщелка большеберцовой кости //Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т. 37, № 6. С. 55-60.)
  42. Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic A, Volarevic V. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: current knowledge and future perspectives. *Biomed Pharmacother.* 2019; (109): 2318-2326. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.099
  43. Culemann S, Grüneboom A, Krönke G. Origin and function of synovial macrophage subsets during inflammatory joint disease. *Adv Immunol.* 2019; (143): 75-98. DOI: 10.1016/bs.ai.2019.08.006
  44. Platzer H, Trauth R, Nees TA, Tripel E, Gantz S, Schiltenswolf M, et al. CD8+ T Cells in OA Knee Joints Are Differentiated into Subsets Depending on OA Stage and Compartment. *J Clin Med.* 2022; 11(10): 2814. DOI: 10.3390/jcm11102814
  45. Zhu W, Zhang X, Jiang Y, Liu X, Huang L, Wei Q, et al. Alterations in peripheral T cell and B cell subsets in patients with osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2020; 39(2): 523-532. DOI: 10.1007/s10067-019-04768-y

#### Сведения об авторах:

**Гладкова Е.В.**, к.б.н., начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, НИИТОН СГМУ, г. Саратов, Россия. ORCID 0000-0002-6207-2275

**Ульянов В.Ю.**, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, НИИТОН СГМУ, 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, г. Саратов, Россия. ORCID 0000-0002-6770-3398

#### Адрес для переписки:

Гладкова Екатерина Вячеславовна, ул. Чернышевского, д. 148, г. Саратов, Россия, 410002  
Тел: +7 (909) 337-73-57  
E-mail: gladkova.katya@yandex.ru

**Статья поступила в редакцию:** 27.04.2023

**Рецензирование пройдено:** 03.05.2023

**Подписано в печать:** 01.06.2023

#### Information about authors:

**Gladkova E.V.**, candidate of biological sciences, head of department of fundamental and clinical-experimental research, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID 0000-0002-6207-2275

**Ulyanov V.Yu.**, MD, PhD, associate professor, deputy director for research and innovation, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID 0000-0002-9466-8348

**Norkin I.A.**, MD, PhD, professor, head of department of innovative projects in traumatology and orthopedics, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University, 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:** 27.04.2023

**Review completed:** 03.05.2023

**Passed for printing:** 01.06.2023