

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto346679>

Патогенетические и клинические аспекты остеоартроза и остеоартроз-ассоциированных дефектов хряща коленного сустава с позиций представлений о роли субхондральной кости

Г.П. Котельников, Ю.В. Ларцев, Д.С. Кудашев, С.Д. Зуев-Ратников,
В.Г. Асатрян, Н.Д. Щербатов

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В статье представлен аналитический обзор современных представлений о патогенезе остеоартроза, основанный на результатах изучения субхондральной кости и её значения в развитии этого заболевания. Показано, что данные многочисленных исследований последних лет выявляют всё больше и больше доказательств первостепенности патологических изменений именно в субхондральной кости при развитии остеоартроза и его прогрессировании. В подавляющем числе научных работ находит своё подтверждение факт того, что гиалиновый хрящ и субхондральная костная ткань представляют собой единый морфофункциональный биокомпозит со взаимозависимой системой биохимических связей и молекулярного сигналинга, а также коррелятивными реакциями на стрессовые механические нагрузки. Авторами детально проанализированы механизмы клеточного и молекулярного взаимодействия в системе «гиалиновый хрящ — субхондральная кость» при развитии остеоартроза, убедительно демонстрирующие активное и приоритетное участие субхондральной костной ткани в дебюте и поддержании деструктивно-дистрофического процесса. В дискуссионном аспекте обсуждаются необходимость ухода от хондроцентрической модели патогенеза остеоартроза и целесообразность пересмотра точек приложения лечебных мероприятий у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Проведён обзор применяющихся в настоящее время способов оперативного лечения остеоартроза коленного сустава с позиций их патогенетической направленности. Авторы обсуждают актуальность разработки концепции органосохраняющей хирургии деструктивно-дистрофических поражений суставов, которая должна быть основана на данных о роли и значимости субхондральной и метафизарной костной ткани в вышеуказанных патологических процессах.

Ключевые слова: остеоартроз; субхондральная кость; гиалиновый хрящ; дефект хряща; коленный сустав.

Как цитировать:

Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Кудашев Д.С., Зуев-Ратников С.Д., Асатрян В.Г., Щербатов Н.Д. Патогенетические и клинические аспекты остеоартроза и остеоартроз-ассоциированных дефектов хряща коленного сустава с позиций представлений о роли субхондральной кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2023. Т. 30, № 2. С. 219–231. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto346679>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto346679>

Pathogenetic and clinical aspects of osteoarthritis and osteoarthritis-associated defects of the cartilage of the knee joint from the standpoint of understanding the role of the subchondral bone

Gennadiy P. Kotelnikov, Yuriy V. Lartsev, Dmitry S. Kudashev, Sergey D. Zuev-Ratnikov, Vardan G. Asatryan, Nikita D. Shcherbatov

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents an analytical review on modern ideas about the osteoarthritis pathogenesis based on the findings regarding the subchondral bone and its importance in the development of this disease. It is shown that the data of numerous studies in recent years reveal more and more evidence demonstrating the primacy of pathological changes in the subchondral bone in the development of osteoarthritis and its progression. The vast majority of scientific papers confirm the fact that hyaline cartilage and subchondral bone tissue are a single morphofunctional biocomposite with an interdependent system of biochemical connections and molecular signaling, as well as correlative reactions to stressful mechanical loads. The authors analyzed in detail the mechanisms of cellular and molecular interaction in the system "hyaline cartilage — subchondral bone" in the development of osteoarthritis, vividly demonstrating the active and priority involvement of subchondral bone tissue in the debut and maintenance of the destructive-dystrophic process. The necessity to leave the chondrocentric model of osteoarthritis pathogenesis and the expediency to revise the points of application of therapeutic measures in patients with knee joint osteoarthritis are discussed. The current methods of surgical treatment of knee joint osteoarthritis are critically reviewed from the perspective of their pathogenetic orientation. The authors discuss the relevance in developing the concept of organ-preserving surgery in destructive-dystrophic joint lesions, which should be based on the findings describing the role and significance of subchondral and metaphyseal bone tissue in the above pathologic processes.

Keywords: osteoarthritis; subchondral bone; articular cartilage; articular cartilage defect; knee joint.

To cite this article:

Kotelnikov GP, Lartsev YV, Kudashev DS, Zuev-Ratnikov SD, Asatryan VG, Shcherbatov ND. Pathogenetic and clinical aspects of osteoarthritis and osteoarthritis-associated defects of the cartilage of the knee joint from the standpoint of understanding the role of the subchondral bone. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2023;30(2):219–231. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto346679>

Received: 24.04.2023

Accepted: 12.05.2023

Published: 18.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех суставных патологий в ортопедической и ревматологической практике ведущее место занимает группа деструктивно-дистрофических заболеваний, из которых наиболее широко распространённым, приводящим к выраженным и стойким функциональным нарушениям и представляющим большую медико-социальную проблему, является остеоартроз (ОА) [1]. В настоящее время ОА определяют как группу заболеваний, имеющих различную этиологию, но единые патогенетические механизмы и схожие морфологические и клинические проявления. Исход ОА обусловлен последовательным вовлечением в патологический процесс всех структур сустава — гиалинового хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, менисков, связок, капсулы, периартикулярных мягких тканей, и представлен прогрессивным развитием грубых анатомических и функциональных изменений и значительным снижением качества жизни пациентов [2].

Верифицируемые на сегодняшний день подтипы ОА имеют корреляцию с различными факторами риска, локализацией поражения и особенностями клинической манифестации, а также течением и прогнозом, которые не только определяют дебют заболевания и скорость его прогрессирования, но и имеют ключевое значение при выборе тактики планируемого лечения. В этой связи наибольшее значение приобретает ОА коленного сустава, который встречается в 29,4–35,2% всех локализаций заболевания и представляет собой не только актуальнейшую медицинскую, но и высокочисленную социально-экономическую проблему. Прогрессирующее поражение самого крупного и одного из ведущих опорных суставов нижней конечности, развивающееся в значительном числе случаев у людей среднего, трудоспособного и наиболее профессионально и творчески зрелого возраста, приводит к стойкому нарушению статодинамической функции и инвалидизации, а также сопровождается развитием и усугублением целого ряда экономических последствий [1, 3].

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Для поиска литературы использовались базы данных NCBI, PubMed, eLIBRARY, Cochrane Library. Ключевыми словами для поиска являлись: «остеоартроз», «остеоартрит», «остеохондральный дефект», «дефект хряща», «субхондральная кость», «гиалиновый хрящ», «патогенез остеоартрита», «костное ремоделирование» (соответственно, на русском и английском языках). Условиями отбора для журнальных статей и других материалов были: год публикации — не ранее 2010 г., акцент на издания, имеющие следующую направленность: патологическая анатомия, патофизиология, экспериментальная медицина. И, безусловно, систематические обзоры.

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, у 23–37% пациентов с ОА коленного сустава формируются дефекты суставных поверхностей бедра и большеберцовой кости, при этом при 2-й и 3-й стадиях ОА они встречаются в 44–60% случаев. Следует отметить, что развитие полнослойных хондральных дефектов коленного сустава ассоциируется с наиболее тяжёлой клинической картиной внутрисуставного повреждения и отрицательным прогнозом спонтанной репарации [4].

Патогенез ОА исторически рассматривали через призму первичных и приоритетных по своей значимости структурных изменений в суставном хряще. Именно поэтому изначально ОА лечили как заболевание хряща, и подавляющее большинство терапевтических и оперативных способов коррекции — как в историческом аспекте, так и в настоящее время — направлены именно на повреждение гиалинового хряща. Однако на сегодняшний день в целом ряде работ убедительно демонстрируется первичность именно костных изменений в патогенезе ОА, и результаты исследований последних лет доказывают, что патологические процессы именно в субхондральной костной ткани определяют начало и особенности прогрессирования этого заболевания [1, 3–5].

Характеризующие процесс развития ОА трансформации периартикулярной кости, согласно полученным данным, представляют собой адаптацию к местным биомеханическим и биологическим сигналам. Эти процессы опосредуются костными клетками, которые модифицируют архитектуру и свойства кости [1, 2, 6]. При этом костное ремоделирование не только затрагивает костную ткань, но и вызывает изменения контура и формы субхондральной кости. Указанные изменения, в свою очередь, создают биомеханическую среду, которая отрицательно влияет на суставной хрящ и приводит к его деградации и деструкции.

Следует отметить, что акцент на скелетных изменениях как начальном эффе́кторе ОА ещё в 1986 году ставили E.L. Radin и R.M. Rose, которые высказывали предположения, что патогенез ОА может быть связан с первичным изменением периартикулярной кости [1]. Они предполагали, что деструктивно-дистрофический процесс инициируется увеличением плотности, объёма и жёсткости субхондральной кости с последующим усилением передачи нагрузки на вышележащий суставной хрящ. Это приводит к дисфункции хондроцитов и в дальнейшем обуславливает деградацию и потерю хрящевого матрикса. В настоящее время их гипотеза подтверждается многочисленными исследованиями, которые демонстрируют, что изменения в субхондральной кости при развитии ОА возникают очень рано и, очевидно, ещё до изменений в гиалиновом хряще [7, 8].

Первые прямые доказательства патогенетической связи первичных изменений в субхондральной кости с последующим развитием ОА были получены в 1993 г. P. Dierpe с соавт., чья работа с использованием

сцинтиграфического метода положила начало целому ряду аналогичных исследований. Авторы на протяжении 5 лет вели проспективное наблюдение за 94 пациентами с ОА коленных суставов. Всем больным проводили рентгенографическое и сцинтиграфическое исследование суставов. Была обнаружена позитивная корреляция между прогрессированием ОА, определяемым по сужению суставной щели, и сцинтиграфическими данными, а именно повышенным накоплением в субхондральной костной ткани технеция-99, свидетельствующим об интенсификации её ремоделирования. У 34% пациентов со значительным накоплением радионуклида в субхондральной кости было отмечено сужение рентгеновской суставной щели более чем на 2 мм за период наблюдения. И наоборот, у больных с неизменённой сцинтиграфической картиной прогрессирования заболевания не наблюдали. На основании результатов исследования авторы сделали вывод, что повышение накопления технеция-99 можно рассматривать в качестве предиктора потери суставного хряща, являющейся прямым следствием изменения метаболизма костной ткани [8].

Исследования показывают, что и кортикальная, и трабекулярная кость обладают способностью с гораздо более высокой скоростью изменять свою архитектуру и структурные свойства по сравнению с гиалиновым хрящом, хондроциты которого модулируют свой морфологический статус и функциональное состояние в ответ на нагрузку в течение гораздо более продолжительного времени. Ряд авторов, активно изучающих значение субхондральной костной ткани, в своих работах показали, что при прогрессировании ОА её метаболизм может увеличиваться в 20 раз по сравнению с физиологическим костным метаболизмом [3, 4, 9, 10].

Одним из ключевых аспектов, раскрывающих взаимосвязь гиалинового хряща и субхондральной кости при развитии ОА, является анализ особенностей кровообращения в последней, показывающий его важнейшую роль в процессах регенерации и ремоделирования и обеспечении трофических потребностей не только костной ткани, но и вышележащего суставного хряща. Доказано, что изменения в микроциркуляторном русле вследствие венозного застоя, окклюзии сосудов, их спазма или других причин приводят к развитию патологии субхондральной кости и гиалинового хряща [4, 5, 11].

Современные методы рентгенографии, в том числе магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастом и позитронно-эмиссионная томография, показывают, что обструкция венозного оттока, вызывающая снижение перфузии, венозный застой и последующую ишемию, влечёт за собой перестройку трабекулярной кости и индуцирует изменения физико-химических свойств субхондральной кости, схожие с таковыми при ОА. Установлено, что остеобласты, подверженные гипоксии, меняют свой профиль экспрессии цитокинов, белков и факторов роста, в том числе фактора роста эндотелия

сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), инсулиноподобного фактора роста-2, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (англ. transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$), гипоксией индуцированного фактора 1α , коллагена 1-го типа и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1, связанных с ускорением перестройки кости и дегенерации хряща — гистопатологическим признаком ОА [12].

Кроме того, при изменениях перфузии и давления у остеобластов происходит активация сигнальных клеточных путей, в том числе транскрипционных факторов (c-Fos, Egr1), воспалительных медиаторов межклеточных вторичных мессенджеров (Cox2, простагландин E2, окись азота) и ферментов, в особенности матричных металлопротеиназ (MMPs) 1, 3 и 13. В этих условиях остеобласты также начинают экспрессировать большое количество цитокинов, связанных с разрастанием кости, а именно остеокальцина, щелочной фосфатазы и инсулиноподобного фактора роста-1, и участвуют в индукции перестройки компактной и губчатой субхондральной костной ткани, также очень похожей на структурные изменения, наблюдаемые при ОА [4, 5, 8].

Тесная физическая связь между хрящом и субхондральной костью в суставах позволила ввести концепцию «biochemical and molecular crosstalk» — биохимических и молекулярных перекрёстных связей в поражённой области. Хондроциты обладают рецепторами, реагирующими на биомеханические возмущения в окружающем хрящевом матриксе, а также на внутренние и внешние факторы роста, цитокины и другие медиаторы воспаления. Ряд интегринов, которые служат рецепторами для фрагментов фибронектина (FN) и коллагена II типа (COL2), при активации могут стимулировать выработку матричных деградирующих протеиназ и воспалительных цитокинов и хемокинов в хондроцитах. Значительная фенотипическая модуляция хондроцитов за счёт повышенного синтеза FN, COL2 и агрекана (AGG) сразу после начала заболевания свидетельствует о том, что суставные хондроциты пытаются восстановить повреждённый матрикс. Тем не менее этот процесс восстановления, по-видимому, оказывается неудачным, что приводит к необратимой дегенерации хряща [3, 4, 6, 13].

С другой стороны, установлено, что при развитии ОА в субхондральной кости происходит взаимосвязанное с изменениями в хряще повышение уровня экспрессии определённых генов с выработкой различных медиаторов воспаления, биологических факторов, цитокинов, которые точно так же являются биохимическими маркерами заболевания. Проведённые исследования показали, что субхондральные костные эксплантаты от пациентов с ОА секретируют высокие уровни щелочной фосфатазы, остеокальцина, остеопонтина, интерлейкинов-6, -8, гомолога гена прогрессирующего анкилоза, активатора плазминогена урокиназного типа, простагландина, инсулиноподобного фактора роста-1 по сравнению с костными

эксплантатами из здоровых организмов. Кроме того, было показано, что субхондральные костные остеобласты у пациентов с ОА экспрессируют более высокий уровень щелочной фосфатазы, остеопонтина и матричной рибонуклеиновой кислоты остеокальцина и коллагенового белка типа 1, а также факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1, -2 и TGF- β , чем нормальные субхондральные костные остеобласты. Эти секретируемые биохимические факторы, способствующие образованию кости, предполагают повышенную костную анаболическую активность субхондральных костных остеобластов, примером чего, в частности, является образование остеоцитов [1, 2, 5].

Деструкция и деградация гиалинового хряща и костной ткани сопровождаются появлением и/или повышением

ключевых биохимических маркеров, основные из которых представлены в табл. 1.

В совокупности все эти данные указывают на то, что субхондральную кость и гиалиновый хрящ необходимо рассматривать как единый морфофункциональный биокомпозит с интегративной системой молекулярного сигналинга, объединённым метаболизмом и равнозначным взаимным влиянием хрящевой и костной тканей друг на друга в процессе жизнедеятельности. Они являются динамическими опорными структурами, которые одновременно и взаимосвязанно воспринимают и распределяют механическую нагрузку, изменяют свой метаболизм и модулируют биомеханические характеристики для адаптации к стрессовым нагрузкам. Близкое анатомическое соседство хряща и субхондральной кости

Таблица 1. Биомаркеры гиалинового хряща и субхондральной кости при возникновении и прогрессировании остеоартроза

Table 1. Biomarkers of cartilage and subchondral bone during onset and progression of osteoarthritis

Биомаркер	Функция в суставе	Процессы, обусловленные повышенной экспрессией при остеоартрозе
<i>Биомаркеры хрящевой ткани</i>		
Олигомерный матриксный белок хряща	Является синергистом воспалительной пролиферации синовиальной оболочки, регуляции сборки фибрилл и поддержания зрелой коллагеновой сети	Деградация хряща
С-концевой телопептид коллагена II типа	Обеспечивает прочность, целостность и поддерживает форму ткани	Ремоделирование кальцинированного хряща
Спиральные фрагменты (Helix II и Coll 2-1, Coll 2-1N02)	Способствуют воспалительным процессам и катаболизму хряща в суставе	Деградация коллагена II типа
Аминотерминальный пропептид проколлагена II типа	Является одним из двух пропептидов проколлагена II типа и отражает скорость синтеза коллагена II типа	Деградация хряща
Карбоксинтерминальный пропептид проколлагена II типа	Является одним из двух пропептидов проколлагена II типа и отражает скорость синтеза коллагена II типа	Деградация хряща
Гликопротеин YLK-40: неколлагеновые белки	Играют жизненно важную роль в развитии или изменении воспаления тканей, иммунитета и/или ремоделирования	Деградация хряща
Кератансульфат	Действует как подушка для поглощения механического удара	Агрекан и деградация хряща
Эпитоп 846 хондроитина сульфата	Создаёт гидратированную гелевую структуру (благодаря взаимодействию с гиалуроновой кислотой и связующим белком), которая обеспечивает несущие свойства хряща	Метаболизм хрящевой ткани
Гиалуроновая кислота	Необходима для вязкости и упругости синовиальной жидкости и хряща	Деградация хряща
<i>Биомаркеры костной ткани</i>		
N-концевой телопептид коллагена I типа	Поддерживает процесс ремоделирования костей	Деградация коллагена I типа
С-концевой телопептид коллагена I типа (С-терминальный телопептид сыворотки)	Сшивающий пептид коллагена I типа, необходимый для иммунореактивности	Повышенный остеокластогенез и деградация костей
Аминотерминальный пропептид проколлагена I типа	Является одним из двух пропептидов проколлагена I типа и отражает скорость синтеза коллагена I типа	Деградация костей

Таблица 1. Окончание

Table 1. Ending

Биомаркер	Функция в суставе	Процессы, обусловленные повышенной экспрессией при остеоартрозе
Карбоксинтерминальный пропептид проколлагена I типа	Является одним из двух пропептидов проколлагена I типа и отражает скорость синтеза коллагена I типа	Деградация костей
Остеокальцин	Необходим для минерализации кости и рекрутирования остеобластов и остеокластов в месте образования кости	Анаболический костный метаболизм
Общий пиридинолин в моче	Способствует стабилизации и укреплению всей структуры коллагеновых тканей, как костной, так и хрящевой	Катаболический костный метаболизм
Костный сиалопротейн	Необходим для минерализации при взаимодействии хрящевой и костной ткани	Анаболический костный метаболизм

даёт им широкие возможности индуцировать физические и функциональные изменения друг в друге посредством молекулярного взаимодействия. Последние исследования подтверждают точку зрения о трансдукции активных молекул между костной и хрящевой тканями. Биологические факторы и сигнальные молекулы, продуцируемые обеими тканями, могут переходить из одной зоны в другую, влияя на их гомеостаз. Современные исследования *in vitro* и *in vivo* убедительно доказывают наличие и уникальность перекрёстного взаимодействия между хрящом и субхондральной костью в синовиальных суставах.

Наличие повышенной васкуляризации и развитие микротрещин в костном матриксе при ОА убедительно свидетельствуют о том, что медиаторы, секретируемые из хондроцитов и субхондральных костных клеток, непосредственно взаимодействуют между собой через эти каналы. При ОА секретируемые хондрокитами регуляторные факторы в деградированном хряще могут играть определённую роль в остеокластогенезе и, таким образом, способствовать субхондральной потере костной массы [3, 5, 12]. Гипертрофия хряща при эндохондральном окостенении, по-видимому, является результатом сигналов, полученных от различных клеток, таких как остеобласты и гемопоэтические клетки. С другой стороны, в эксперименте было показано, что сигналы от гипертрофированных хондроцитов хряща цыпят стимулируют дифференцировку остеобластов и последующее отложение костного матрикса.

Для представления о характере, степени и глубине клеточного и молекулярного взаимодействия в системе «гиалиновый хрящ — субхондральная кость», определяющего начало и прогрессирование ОА, различные факторы, принимающие участие в этих процессах, можно классифицировать на следующие наиболее важные группы:

- биологические факторы;
- сигнальные пути типа Wingless (Wnt);
- сигнальная система TGF- β /BMPs;
- сигнальная система MAPK.

Биологические факторы

Несмотря на продолжающиеся в профессиональном сообществе дискуссии относительно значимости синовиального воспаления при ОА, в ряде исследований сделан акцент на верифицируемом синовите, включающем инфильтрацию активированных В-клеток и Т-лимфоцитов наряду с гиперэкспрессией провоспалительных медиаторов как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Провоспалительные медиаторы, присутствующие в синовиальной жидкости, способствуют катаболической активности хондроцитов, приводящей к ремоделированию внеклеточного матрикса хряща [1, 2, 7, 9]. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что количество хемокинов и цитокинов, присутствующих в синовиальной жидкости, является достаточным для активации хондроцитов и последующего увеличения синтеза ими матриксных молекул, но в то же время способствует их собственному разрушению путем синтеза провоспалительных цитокинов и протеаз. Было обнаружено, что при ОА хондроциты секретируют интерлейкин-1, интерлейкин-1 β -превращающий фермент (каспазу-1) и рецептор интерлейкина-1. Концентрация синтезированного хондрокитами интерлейкина-1 способна индуцировать экспрессию матриксных металлопротеиназ, агреканиз, адисинтегина и металлопротеиназ с тромбоспондиновыми мотивами, а также других катаболических генов в областях истощения матрикса хряща, поражённого ОА [3, 4]. Изменения в процессе ремоделирования хряща приводят к потере компонентов внеклеточного матрикса и его структуры, влияющей на характерный фенотип хондроцитов гиалинового хряща. В этих условиях происходит стимуляция экспрессии хондрокитами молекул, связанных с гипертрофией хондроцитов и терминальной дифференцировкой, таких как VEGF, Runt-связанный фактор транскрипции 2 (RUNX2) и MMP-13. Эти события также приводят к кальцификации внеклеточного матрикса вокруг хондроцитов и способствуют истончению суставной поверхности. Секреция ангиогенных факторов, таких как

VEGF, увеличивает васкуляризацию в глубоких слоях суставного хряща, облегчая молекулярный транспорт путём диффузии молекул через кальцифицированные ткани суставного хряща из субхондральной кости [5, 8, 9].

В настоящее время получены данные, что хемокины, цитокины и протеазы, секретируемые из хондроцитов, вовлечены в изменение биохимических и функциональных возможностей субхондральных костных остеобластов. Например, интерлейкин-6 в сочетании с другими цитокинами, такими как интерлейкин-1 β , может переключать остеобласты с нормального фенотипа на склеротический. Известно также, что хондроциты, подвергающиеся деструкции, секретируют повышенное количество фактора, индуцирующего остеокластогенез, лиганда рецепторного активатора ядерного фактора κ B (англ. receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL). Было показано, что повышенная экспрессия RANKL ассоциируется с повышенным метаболизмом субхондральной костной ткани на ранних стадиях ОА [2, 7, 10].

Помимо стимулирующей роли хондроцитов в отношении субхондральной кости, было продемонстрировано и увеличение числа факторов, вырабатываемых субхондральной костной тканью и участвующих как в ремоделировании самой кости, так и в модуляции катаболизма хряща. Эксперименты *in vitro* показали, что субхондральные остеобласты при ОА приводят к редуцированию специфического фенотипа хряща (гликозаминогликан, AGG, COL2) при совместном культивировании с хондроцитами суставного хряща. Кроме того, культивированные субхондральные остеобласты, забранные у пациентов с ОА, вызывали повышенную деградацию протеогликанов в хряще по сравнению с лицами контрольных групп, содержащими остеобласты здоровой субхондральной костной ткани. Исследователи объясняют этот эффект повышенной выработкой субхондральными костными остеобластами матриксной металлопротеиназы MMP-2 [3, 6, 11].

Сигнальные пути типа Wingless (Wnt)

Гомеостаз суставов критически зависит от баланса между различными анаболическими и катаболическими молекулярными сигнальными путями костной и хрящевой тканей [3, 12]. Сигнальные механизмы в суставах необходимы для поддержания стабильного фенотипа суставного хряща и субхондральной кости, устойчивого синтеза внеклеточного матрикса, балансировки процессов ремоделирования кости, эффективного расщепления и клиренса макромолекул и мёртвых клеток, а также функциональной и молекулярной адаптации к механическим нагрузкам. Было установлено, что в суставах существует ряд сигнальных путей между костной и хрящевой тканями, необходимых для поддержания гомеостаза и обеспечения адекватного функционирования суставов. Однако дисбаланс хрупкого равновесия между ними, развивающийся при деструктивно-дистрофических суставных поражениях, приводит к постепенной гипертрофии

субхондральной кости и ухудшению качества гиалинового хряща, способствуя прогрессированию ОА [1, 8].

Пути Wnt представляют собой большое семейство богатых цистеином морфогенов. К настоящему времени установлена группа из 19 структурно связанных гликопротеинов, которые могут трансдуцировать свой сигнал через различные внутриклеточные каскады. Классически пути Wnt были классифицированы на канонические и неканонические. Каноническими они называются на основании их способности ингибировать фосфорилирование β -катенина GSK-3 β и его последующую деградацию (например, Wnt 1, 3a, 8), неканоническими — если они не влияют на уровень β -катенина (например, Wnt 4, 5a, 11) [4, 7].

Исследования на экспериментальных животных (мыши) показали, что каноническая сигнальная система Wnt необходима для поддержания зрелого фенотипа суставного хряща, который характеризуется длительной выживаемостью клеток и отсутствием дифференцировки в сторону гипертрофии [2, 3]. Результаты ряда работ демонстрируют, что каноническая сигнальная система Wnt действует как сигнал выживания, ингибируя апоптоз хондроцитов. И наоборот, чрезмерная экспрессия сигналов Wnt вредна для хондроцитов, приводя к деструктивно-дистрофическим изменениям хряща [7].

Реализация как канонических, так и неканонических каскадов сигнальной системы Wnt в процессе пролиферации и дифференцировки хондроцитов свидетельствует о её важности в регуляции гомеостаза хряща. Помимо хондрогенеза, сигнальная система Wnt необходима для развития кости и её последующего гомеостаза. Положительно регулирующая сигнальная система Wnt способна индуцировать склероз в костях [3, 5, 7].

Сигнальная система TGF- β /BMPs

Морфогенетические протеины кости (англ. bone morphogenetic proteins, BMPs) — это белки, выполняющие множество функций, включая регуляцию внеклеточного матрикса хряща и ремоделирование костной ткани в скелетной системе. Сигнальная система BMPs регулирует процесс индукции костной ткани и является необходимой для формирования энхондральной кости. Являясь промежуточной стадией формирования кости, BMPs участвуют во всех фазах хондрогенеза. BMP-2, -4 и -5 необходимы для пролиферации хондроцитов и синтеза матрикса [2, 3, 5, 6].

BMPs имеют определяющее значение в защите и репарации хряща, регулируя синтез агрекана и протеогликана, а также участвуют в различных стадиях терминальной дифференцировки хондроцитов. Данная сигнальная система не только играет важную роль на ранних стадиях хондрогенеза, стимулируя синтез матриксных молекул, таких как COL2, но и активно участвует в терминальной дифференцировке хондроцитов, повышая экспрессию MMP-13, что наблюдается в гиалиновом хряще при ОА

[3, 5, 9, 11]. С другой стороны, BMPs являются мощными остеогенными стимуляторами и способны регулировать активность остеобластов и остеокластов *in vitro* и *in vivo* [2]. В частности, сниженный уровень сигнального стимулятора BMPs, такого как GDF5, влияет на свойства субхондральной кости и процессы её ремоделирования при деструктивно-дистрофическом суставном поражении [7].

Наряду с BMPs TGF- β также играет незаменимую роль в поддержании метаболического гомеостаза и структурной целостности суставного хряща [4, 9]. TGF- β экспрессируется на высоких уровнях в здоровом хряще, в то время как в хряще при ОА он почти отсутствует. Поскольку TGF- β является мощным индуктором синтеза экстрацеллюлярного матрикса хрящевой ткани, снижение его уровня приводит к потере протеогликанов и деградации хряща. Кроме того, абляция эндогенной активности TGF- β 1 подавляет образование остеофитов и утолщение синовиальной оболочки *in vivo* [1, 3, 11, 13]. Наряду с критической ролью в гомеостазе хряща TGF- β 1 регулирует остеокластическую резорбцию кости и индуцирует миграцию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в резорбционные ямы для формирования новой трабекулярной кости в длинных костях [2, 4, 12]. Данные исследований свидетельствуют о том, что сигнальная система TGF- β /BMPs является одной из важнейших для нормального гомеостаза биохимической единицы «хрящ–кость». Повышенная выработка TGF- β в разрушающемся хряще при ОА влияет на гомеостаз не только самого хряща, но и субхондральной кости, что ещё раз доказывает молекулярный уровень глубины перекрёстного взаимодействия между хрящом и костной тканью.

Установлено, что ингибирование TGF- β 1 приводит к восстановлению микроархитектуры субхондральной кости путём купирования процессов ангиогенеза и снижения популяции мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, подвергающихся остеогенезу, а также к ослаблению потери протеогликанов и повышенной кальцификации, наблюдаемых у мышей с экспериментальным ОА [12].

Сигнальная система MAPK

Митоген-активированные протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK) включают три широкие категории киназ: внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (англ. extracellular signal-regulated kinase, ERK), стресс-активированные протеинкиназы/c-Jun N-концевые киназы и p38-киназы.

В последнее время установлено, что семейство MAPK связано с патофизиологией ОА. Активация ERK и p38 является ключевым сигнальным событием в процессах, приводящих к дегенерации суставного хряща. Активация как ERK, так и p38-сигналов необходима для экспрессии и активности MMP, в то время как для опосредованной агрегканазой деградации хряща необходима только активация ERK [4, 5]. Инициация выработки MMP-13

из остеобластов субхондральной кости в ответ на механическое напряжение может спровоцировать деградацию хряща, наблюдаемую при прогрессировании ОА. Возможность MAPK-опосредованного высвобождения деградирующих ферментов из субхондральной кости, воздействующих на хондроциты, предполагает существование межклеточной связи между хрящом и костью, воздействующими друг на друга. При этом хондроциты суставного хряща при ОА приводят к увеличению выработки здоровыми субхондральными остеобластами маркеров их дифференцировки, таких как RUNX2, щелочная фосфатаза, остеопонтин и остеокальцин, в то время как нормальные суставные хондроциты тормозят этот процесс [9, 11].

Секретируемые цитокины, факторы роста и сигнальные молекулы, образующие биохимические единицы хряща и кости, играют модулирующую роль в изменении патофизиологии суставов при ОА. Сложность сигнальных систем Wnt, BMPs, TGF- β и MAPK в поддержании и контроле гомеостаза суставов, их роль в перекрёстном взаимодействии между хрящом и субхондральной костью и наблюдаемые изменения при ОА меняют взгляды на патогенетические механизмы развития этого заболевания [1].

Анализируя результаты многочисленных исследований, направленных на объективизацию оценки процессов патогенеза ОА, следует констатировать пересмотр в настоящее время догматических установок в отношении понимания роли и участия костной и хрящевой тканей, их взаимодействия, а также последовательности ключевых событий, сопровождающих дебют и прогрессирование указанной патологии. Тесная морфофункциональная взаимосвязь субхондральной костной ткани и гиалинового хряща, сложность и доказанная абсолютная взаимозависимость путей молекулярного сигналинга между ними, появляющиеся и накапливающиеся данные об особенностях метаболизма субхондральной костной ткани и её значении в обеспечении адекватной жизнедеятельности суставного хряща — всё это обуславливает уход от хондроцентрической модели патогенеза ОА, постулировавшей первичную и основную роль суставного хряща в развитии заболевания. На сегодняшний день появляется всё больше и больше доказательств, что инициатором и ключевым фигурантом прогрессирования ОА служит субхондральная кость. ОА сначала проявляется в виде молекулярной дезорганизации и развития аномального метаболизма костной, а затем хрящевой ткани и их интерфейса, за которыми следуют анатомо-физиологические нарушения, манифестирующие клиническими проявлениями и развёрнутой картиной заболевания. В настоящее время большинство исследователей, изучающих особенности патофизиологии деструктивно-дистрофических заболеваний суставов, в отношении ОА уже не придерживаются позиции параллельности старта патологических процессов, развивающихся в костной и хрящевой тканях,

а ставят вопрос следующим образом: «Насколько раньше начинаются изменения в субхондральной кости по отношению к гиалиновому хрящу?»

Формирование дефектов суставного хряща при ОА является конечным проявлением деструктивно-дистрофических изменений непосредственно хрящевой ткани и, что имеет важнейшее значение, субхондральной кости. Необходимо отметить, что до последнего времени в профессиональном сообществе существовала определённая стереотипность представлений о хондральных дефектах коленного сустава при ОА, с одной стороны, связанная с отсутствием инструментальных диагностических возможностей в отношении начальных стадий патологического процесса, с другой — обусловленная постулированием первичных изменений при ОА в суставном хряще и, соответственно, априорной невозможностью вплоть до терминальных стадий болезни выявить указанные изменения клинически. Прямым свидетельством этого является продолжающееся использование в мире двух основных классификационных систем ОА: исключительно рентгенологической классификации Kellgren & Lawrence (1957) с модификациями, выделяющей 4 стадии заболевания, и клинико-рентгенологической классификации Н.С. Косинской (1961), согласно которой верифицируют 3 стадии ОА. Ни первая, ни вторая из них не предусматривает оценку изменений суставного хряща, что, очевидно, можно объяснить исторической невозможностью детализировать его состояние на момент разработки данных классификаций. Однако этот аргумент утрачивает свою состоятельность, так как в настоящее время, даже несмотря на широкое распространение такого высокочувствительного и высокоспецифичного способа диагностики, как МРТ, в мире отсутствует разработанная общепринятая МРТ-классификация стадий ОА. То же самое следует сказать в отношении нашей страны: в Российской Федерации отсутствует валидированная МРТ-классификация ОА. Это касается и других инструментальных способов верификации ОА, к которым можно отнести, например, компьютерную томографию и ультразвуковое исследование. Справедливости ради стоит отметить, что разработанные и используемые в настоящее время системы МРТ оценки выраженности патологических изменений при ОА — Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score (BLOKS), Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS), MRI Osteoarthritis Score (MOAKS) и Outcome Measures in Rheumatology — Knee Inflammation MRI Scoring System (OMERACT-KIMRISS) — имеют крайне узкую направленность применения, в основном у пациентов с сочетанными травматическими повреждениями мягкотканых структур коленного сустава.

Что касается особенностей характеристик структур коленного сустава при формировании ОА-ассоциированных дефектов суставных поверхностей, следует отметить, что они в целом соответствуют патологическим трансформациям, характерным для 2-й

и 3-й стадий ОА. В области суставной поверхности, преимущественно медиального мыщелка бедренной кости, формируются многочисленные глубокие эрозии хряща, проникающие до кальцифицированного хряща и субхондральной кости, иногда разделяющие гиалиновый хрящ на изолированно расположенные фрагменты. На отдельных, наиболее нагружаемых участках гиалиновый хрящ истончается, местами до обнажения субхондральной кости, формируя дефекты суставной поверхности неправильной округлой формы с часто нечёткими границами. Субхондральная кость в области дефекта имеет вид гладкой блестящей поверхности, макроскопически гипертрофированной и не кровоточащей при её повреждении. Окружающий такой полнослойный дефект гиалиновый хрящ демонстрирует признаки умеренной дегенерации, соответствующей степени деструктивно-дистрофического процесса в конкретной клинической ситуации. Следует отметить, что дефекты суставных поверхностей при первичном ОА, в отличие от асептического остеонекроза, по глубине никогда не распространяются ниже субхондральной костной пластинки, которая является их дном [5].

Рассматривая вопросы репарации суставного гиалинового хряща при развитии дегенеративно-дистрофических заболеваний сустава, следует признать отсутствие в настоящее время полного понимания механизмов её реализации. Наши знания особенностей репаративного хондрогенеза основаны либо на анализе острых травматических повреждений гиалинового хряща, либо на изучении различных экспериментальных моделей искусственной хондродеструкции и могут быть экстраполированы на процессы, происходящие при ОА и в процессе его лечения, лишь с большой долей условности [6].

Возможности гиалинового хряща в отношении репаративной регенерации ограничены его аваскулярностью и особенностями анатомии. Отсутствие кровеносных сосудов в суставном хряще делает невозможным развёртывание воспалительной фазы и миграцию стволовых клеток в хрящ. При этом внеклеточный матрикс формирует физический барьер для миграции имеющихся хондроцитов в область повреждения. Считается установленным, что при повреждении хряща источниками его регенерации являются сам хрящ; синовиальная оболочка сустава; клетки костной ткани, трансформирующиеся в хрящевые; клетки костного мозга, которые могут служить источником регенерации при глубоких повреждениях хрящей, затрагивающих субхондральную костную ткань [2, 7, 8]. Однако на сегодняшний день доказано, что участие хондроцитов в процессе регенерации очень незначительно и не играет заметной роли [1, 3].

Несмотря на то, что тонкие морфофункциональные особенности гиалинового хряща, субхондральной кости и их тканевых и молекулярных взаимодействий ещё не позволяют до конца установить ход течения спонтанной репарации при поражениях суставных поверхностей,

исследования последних лет демонстрируют важнейшую роль субхондральной кости в указанных процессах. Фактически полноценность репаративных процессов в случае формирования полнослойных и пенетрирующих хондральных дефектов при ОА имеет прямую корреляцию с качеством субхондральной и метафизарной костной ткани, адекватностью её метаболизма и восстановлением морфофункциональной достаточности кости в процессе лечения.

Анализируя состояние проблемы медицинской помощи пациентам с ОА коленного сустава и ассоциированных с ним локальных поражений суставных поверхностей, на сегодняшний день условно можно выделить два, по сути, разнополярных вектора лечебной стратегии. С одной стороны, продолжается широкое, активное и агрессивное внедрение в клиническую практику неоперативных способов стимуляции хондрогенеза, включающих различные инвазивные методы, направленные на прямое стимулирование процессов образования гиалинового хряща или создание благоприятных условий для их течения, — интраартикулярное введение препаратов на основе гиалуроновой кислоты, PRP-, SVF-терапия и др. Завоевание и удержание своего рода ниши популярности в профессиональной среде указанные способы обеспечили в том числе за счёт возможности их применения в амбулаторных условиях, отсутствия необходимости постоянного длительного врачебного наблюдения за пациентом, высокой комплаентности больных, их психологически намного более позитивного отношения к лечению, не предусматривающему необходимость нахождения в стационаре.

С другой стороны, можно отметить совершенно отчётливую тенденцию к увеличению числа выполнений в Российской Федерации таких органозамещающих хирургических вмешательств, как одномышечковое и тотальное эндопротезирование сустава. Перспектива одномоментного и радикального избавления пациента от страданий, высокая эффективность в виде максимально полноценного восстановления функции сустава и конечности после операции, прогноз быстрого и значительного улучшения качества жизни больного, материально-технические возможности специализированных травматолого-ортопедических стационаров, широкое распространение и доступность курсов и циклов обучения для специалистов, а также в определённой степени имиджевая составляющая — все эти факторы привели к тому, что эндопротезирование, как тотальное, так и одномышечковое, на сегодняшний день стало одним из самых распространённых хирургических вмешательств в ортопедической практике, которое выполняют не только в специализированных федеральных центрах, но и в условиях лечебных учреждений муниципального уровня.

Однако эндопротезирование сустава — операция, при которой производят механическое удаление

основного, но (и это имеет немаловажное значение) не единственного источника страданий пациента — поражённых хрящевой и костной тканей, не может рассматриваться как патогенетический способ лечения ОА и является операцией, по сути, частичного замещения поражённого органа.

Кроме того, риски таких серьёзных осложнений, как параэндопротезная инфекция, перипротезные переломы бедренной и большеберцовой костей, ранняя асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, венозные тромбозы, в ряде случаев имеющих фатальный характер для сустава и качества жизни пациента и часто требующих длительного и экономически дорогостоящего лечения, а также вопросы удовлетворённости больными среднесрочными и отдалёнными результатами операции, не превышающей 42–65%, диктуют необходимость очень тщательного и взвешенного подхода при планировании тотального эндопротезирования в качестве операции выбора у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

Немаловажным фактом, определяющим эффективность лечения пациентов с ОА коленного сустава, является приходившее в настоящее время понимание приоритетности функционального состояния сустава: установлено, что на фоне даже значительных морфологических изменений интра- и параартикулярных структур, включая гиалиновый хрящ, в значительном числе случаев функция сустава может быть длительное время относительно компенсированной. Это приводит к пересмотру взглядов на устоявшийся в профессиональном ортопедическом сообществе корреляционный подход к выбору лечебной тактики, который многие годы определялся формулой «Чем выраженнее степень деструктивно-дистрофического поражения коленного сустава, тем радикальнее должна быть операция».

На этом фоне, а также с учётом появляющихся данных об особенностях патогенеза ОА и ассоциированных с ним локальных поражений гиалинового хряща в настоящее время всё большую актуальность приобретают разработка и внедрение в клиническую практику органосохраняющих оперативных вмешательств, малоинвазивных хирургических техник хондропластики, способов стимуляции репаративного хондро- и остеогенеза и их комбинаций, позволяющих восстановить анатомическую целостность структур сустава и его функциональную достаточность и тем самым повысить качество жизни у пациентов с развёрнутой клинической картиной деструктивно-дистрофического поражения [14].

Эффективность органосохраняющих способов оперативного лечения в случаях формирования костно-хрящевых дефектов деструктивно-дистрофического генеза напрямую коррелирует с состоянием субхондральной и метафизарной костной ткани, поэтому полноценность

и адекватность восстановления её анатомической целостности и обеспечение реституции метаболизма являются важнейшими задачами хирургической реконструктивно-пластической коррекции. Попытки изолированного лечения поражений гиалинового хряща в свете имеющихся на сегодняшний день новых представлений о патогенетических механизмах развития деструктивно-дистрофических заболеваний коленного сустава, как правило, оказываются неэффективными и не удовлетворяющими своими результатами ни больных, ни врачей. Именно поэтому принципиально важной и в то же время трудновыполнимой задачей в лечении данной группы пациентов является одномоментная коррекция как повреждения суставного хряща, так и патологических изменений субхондральной кости и костной ткани метафизов бедренной и большеберцовой костей. Только в этом случае можно обеспечить условия и возможность для максимально полноценной регенерации суставного хряща, определяющей в дальнейшем восстановление функций коленного сустава и нижней конечности в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установленная в настоящее время схожесть глубинных патогенетических механизмов развития остеоартроза коленного сустава, с одной стороны, и формирующаяся стойкая тенденция к развитию и внедрению в оперативную ортопедию технологий реконструктивного хирургического лечения, позволяющего сохранить анатомию и функцию сустава как уникального органа опорно-двигательной системы, — с другой диктуют необходимость разработки концепции органосохраняющей хирургии деструктивно-дистрофических поражений суставов, основывающейся на современных данных о роли и значимости субхондральной и метафизарной костной ткани в вышеуказанных патологических процессах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 37–34. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41
3. Alan B. The Bone Cartilage Interface and Osteoarthritis // Calcified Tissue International. 2021. Vol. 109, № 3. P. 303–328. doi: 10.1007/s00223-021-00866-9
4. Ashish R.S., Supriya J., Sang-Soo L., Ju-Suk N. Interplay between Cartilage and Subchondral Bone Contributing to Pathogenesis of Osteoarthritis // Int J Mol Sci. 2013. Vol. 14, № 10. P. 19805–19830. doi: 10.3390/ijms141019805
5. Loef M., van Beest S., Kroon F.P.B., et al. Comparison of histological and morphometrical changes underlying subchondral bone abnormalities in inflammatory and degenerative musculoskeletal disorders: a systematic review // Osteoarthritis Cartilage. 2018. Vol. 26, № 8. P. 992–1002. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.007
6. Goldring S.R., Goldring M.B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function, and cartilage-bone crosstalk // Nat Rev Rheumatol. 2016. Vol. 12, № 11. P. 632–644. doi: 10.1038/nrrheum.2016.148
7. Boyde A., Davis G.R., Mills D., et al. On fragmenting, densely mineralized acellular protrusions into articular cartilage and their possible role in osteoarthritis // J Anat. 2014. Vol. 225, № 4. P. 436–446. doi: 10.1111/joa.12226
8. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. 2009. Т. 47, № 4. С. 41–48. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1149

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Г.П. Котельников — редактирование статьи; Ю.В. Ларцев — обзор литературных источников, редактирование статьи; Д.С. Кудашев — оперативное лечение пациентов, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи; С.Д. Зуев-Ратников — оперативное лечение пациентов, сбор и анализ литературных источников; В.Г. Асатрян — курация и хирургическое лечение пациентов; Н.Д. Щербатов — сбор и анализ литературных источников.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. G.P. Kotelnikov — article editing; Yu.V. Lartsev — review of literary sources, editing of the article; D.S. Kudashev — surgical treatment of patients, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text and editing of the article; S.D. Zuev-Ratnikov — surgical treatment of patients, collection and analysis of literary sources; V.G. Asatryan — curation and surgical treatment of patients; N.D. Shcherbatov — collection and analysis of literary sources.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

9. Roy K.A., Jennifer R., Jonathan P.D. Contribution of Circulatory Disturbances in Subchondral Bone to the Pathophysiology of Osteoarthritis // *Curr Rheumatol Rep.* 2017. Vol. 19, № 8. P. 49. doi: 10.1007/s11926-017-0660-x

10. Kuttapitiya A., Assi L., Laing K., et al. Microarray analysis of bone marrow lesions in osteoarthritis demonstrates upregulation of genes implicated in osteochondral turnover, neurogenesis and inflammation // *Ann Rheum Dis.* 2017. Vol. 76, № 10. P. 1764–1773. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211396

11. Butterfield N.C., Curry K.F., Steinberg J., et al. Accelerating functional gene discovery in osteoarthritis // *Nat Commun.* 2021. Vol. 12, № 1. P. 467. doi: 10.1038/s41467-020-20761-5

12. Zhen G., Wen C., Jia X., et al. Inhibition of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis // *Nat Med.* 2013. Vol. 19, № 6. P. 704–712. doi: 10.1038/nm.3143

13. Li G., Zheng Q., Landao-Bassonga E., Cheng T.S., et al. Influence of age and gender on microarchitecture and bone remodeling in subchondral bone of the osteoarthritic femoral head // *Bone.* 2015. № 77. P. 91–97. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.019

14. Егизарян К.А., Лазишвили Г.Д., Храменкова И.В., и др. Алгоритм хирургического лечения больных с рассекающим остеохондритом коленного сустава // *Вестник РГМУ.* 2018. № 2. С. 77–83. doi: 10.24075/brsmu.2018.020

REFERENCES

1. 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. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21

2. Kabalyk MA. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *Pacific Medical Journal.* 2017;(1):37–41. (In Russ). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41

3. Alan B. The Bone Cartilage Interface and Osteoarthritis. *Calcified Tissue International.* 2021;109(3):303–328. doi: 10.1007/s00223-021-00866-9

4. Ashish RS, Supriya J, Sang-Soo L, Ju-Suk N. Interplay between Cartilage and Subchondral Bone Contributing to Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):19805–19830. doi: 10.3390/ijms141019805

5. Loef M, van Beest S, Kroon FPB, et al. Comparison of histological and morphometrical changes underlying subchondral bone abnormalities in inflammatory and degenerative musculoskeletal disorders: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(8):992–1002. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.007

6. Goldring SR, Goldring MB. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function, and cartilage-bone crosstalk. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(11):632–44. doi: 10.1038/nrrheum.2016.148

7. Boyde A, Davis GR, Mills D, et al. On fragmenting, densely mineralized acellular protrusions into articular cartilage and their possible role in osteoarthritis. *J Anat.* 2014;225(4):436–446. doi: 10.1111/joa.12226

8. Alexeeva LI, Zaitseva EM. Role of subchondral bone in osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(4):41–48. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2009-1149

9. Roy KA, Jennifer R, Jonathan PD. Contribution of Circulatory Disturbances in Subchondral Bone to the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(8):49. doi: 10.1007/s11926-017-0660-x

10. Kuttapitiya A, Assi L, Laing K, et al. Microarray analysis of bone marrow lesions in osteoarthritis demonstrates upregulation of genes implicated in osteochondral turnover, neurogenesis and inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1764–1773. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211396

11. Butterfield NC, Curry KF, Steinberg J, et al. Accelerating functional gene discovery in osteoarthritis. *Nat Commun.* 2021;12(1):467. doi: 10.1038/s41467-020-20761-5

12. Zhen G, Wen C, Jia X, et al. Inhibition of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med.* 2013;19(6):704–12. doi: 10.1038/nm.3143

13. Li G, Zheng Q, Landao-Bassonga E, Cheng TS, et al. Influence of age and gender on microarchitecture and bone remodeling in subchondral bone of the osteoarthritic femoral head. *Bone.* 2015;(77):91–7. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.019

14. Egizaryan KA, Lazishvili GD, Hramenkova IV, et al. Knee osteochondritis dissecans: surgery algorithm. *Vestnik RGMU.* 2018;(2):77–83. (In Russ). doi: 10.24075/brsmu.2018.020

ОБ АВТОРАХ

Котельников Геннадий Петрович, д.м.н., академик РАН, профессор;
ORCID: 0000-0001-7456-6160;
eLibrary SPIN: 9910-1130;
e-mail: g.p.kotelnikov@samsmu.ru

Ларцев Юрий Васильевич, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-4450-2486;
eLibrary SPIN: 7407-4693;
e-mail: lartcev@mail.ru

AUTHORS' INFO

Gennadiy P. Kotelnikov, MD, Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, professor;
ORCID: 0000-0001-7456-6160;
eLibrary SPIN: 9910-1130;
e-mail: g.p.kotelnikov@samsmu.ru

Yuriy V. Lartsev, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0003-4450-2486;
eLibrary SPIN: 7407-4693;
e-mail: lartcev@mail.ru

* **Кудашев Дмитрий Сергеевич**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 443081, г. Самара, ул. Стара-Загора,
д. 68, кв. 19;
ORCID: 0000-0001-8002-7294;
eLibrary SPIN: 4180-6470;
e-mail: dmitrykudashew@mail.ru

Зуев-Ратников Сергей Дмитриевич, к.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0001-6471-123X;
eLibrary SPIN: 7415-8060;
e-mail: stenocardia@mail.ru

Асатрян Вардан Граатович;
ORCID: 0009-0009-1751-700X;
eLibrary SPIN: 7496-3860;
e-mail: vandamsmail@gmail.com

Щербатов Никита Дмитриевич;
ORCID: 0009-0007-7202-7471;
eLibrary SPIN: 4243-9081;
e-mail: niksherbatov@mail.ru

* **Dmitry S. Kudashev**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 68 Stara Zagora street, 19, 443081,
Samara, Russia;
ORCID: 0000-0001-8002-7294;
eLibrary SPIN: 4180-6470;
e-mail: dmitrykudashew@mail.ru

Sergey D. Zuev-Ratnikov, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: 0000-0001-6471-123X;
eLibrary SPIN: 7415-8060;
e-mail: stenocardia@mail.ru

Vardan G. Asatryan;
ORCID: 0009-0009-1751-700X;
eLibrary SPIN: 7496-3860;
e-mail: vandamsmail@gmail.com

Nikita D. Shcherbatov;
ORCID: 0009-0007-7202-7471;
eLibrary SPIN: 4243-9081;
e-mail: niksherbatov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author