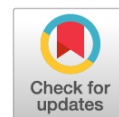


УДК 611-018.4:612.821.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS642092>

Научный обзор



Иннервация костей. Сенсорная иннервация. Часть первая (обзор литературы)

А.М. Ходоровская¹, О.Е. Агранович¹, М.В. Савина¹, Ю.Е. Гаркавенко^{1, 2}, Е.В. Мельченко¹,
Я.А. Филин³, И.Э. Горелик⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Сертоловская городская больница, Сертолово, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Регулирование ремоделирования костной ткани — сложный многофакторный процесс, который контролируется эндокринными, паракринными механическими факторами. Проведенные почти два десятилетия назад исследования показали, что в дополнение к этим механизмам метаболизм костной ткани контролируется нервной системой. Однако публикации, посвященные особенностям иннервации костной ткани, в отечественной научной литературе практически отсутствуют.

Цель — проанализировать публикации, посвященные вкладу сенсорной иннервации в контроль метаболизма костной ткани, а также некоторым патофизиологическим механизмам, лежащим в основе боли в костях.

Материалы и методы. Поиск данных осуществляли в базах научной литературы PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary на английском и русском языках. В процессе написания статьи использовали метод анализа и синтеза информации. Большая часть работ, включенных в данный обзор, опубликована за последние 20 лет.

Результаты. Сенсорные нервные волокна, восприимчивые к ноцицептивной информации, иннервируют все структурные отделы кости. Тип боли в костях определяется не только локализацией, но и характером патологического процесса. Болевые сигналы от костей в центральную нервную систему передают А-дельта- и С-волокна, каждое из которых имеет свою скорость проведения, нейротрансмиттеры, характеристики рецепторов и функции. Кроме этого, сенсорные нервы регулируют гомеостаз костей, экспрессируя кальцитонин-ген-родственный пептид и вещество Р в качестве своих основных нейротрансмиттеров. Сенсорные нервы выполняют важную функцию при формировании первичных и вторичных центров оксификации при эндохондральной оксификации, а также интрамембранозной оксификации. Ряд исследований доказывает существование нервных волокон в суставном хряще в определенный период времени.

Заключение. Сенсорные волокна — важное звено нервной регуляции метаболизма костной и хрящевой тканей. Нарушение сенсорной иннервации приводит к ухудшению ремоделирования костей, а также замедлению процессов эндохондральной оксификации и, следовательно, роста и развития костей. Это необходимо учитывать, особенно у тех пациентов, у которых нарушение иннервации костей произошло в раннем возрасте. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе боли, важно для назначения патогенетически обоснованного лечения боли в костях.

Ключевые слова: иннервация костей; сенсорная иннервация костей; эндохондральная оксификация; патофизиологические механизмы боли в костях.

Как цитировать

Ходоровская А.М., Агранович О.Е., Савина М.В., Гаркавенко Ю.Е., Мельченко Е.В., Филин Я.А., Горелик И.Э. Иннервация костей. Сенсорная иннервация. Часть первая (обзор литературы) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2024. Т. 12. № 4. С. 511–522.
DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS642092>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS642092>

Review

Innervation of bones. Sensory innervation. Part I: A literature review

Alina M. Khodorovskaya¹, Olga E. Agranovich¹, Margarita V. Savina¹, Yuriy E. Garkavenko^{1,2},
Evgenii V. Melchenko¹, Yana A. Filin³, Igor E. Gorelik⁴

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Sertolovo City Hospital, Sertolovo Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Bone remodeling is a complex multifactorial process regulated by endocrine, paracrine, and mechanical factors. Nearly two decades ago, research showed that the nervous system is also involved in regulating bone remodeling. However, there is a very limited number of Russian publications on bone innervation mechanisms.

AIM: The aim of this paper was to review publications that address the role of sensory innervation in regulation of bone metabolism and some pathophysiology of bone pain.

MATERIALS AND METHODS: Data were searched in English and Russian in PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary databases. Information was analyzed and synthesized for the purposes of this paper. Most studies in this review were published within the last 20 years.

RESULTS: All structural parts of the bone are innervated by sensory nerve fibers that are receptive to nociceptive information. The type of bone pain depends on both the location and the nature of the disease process. Pain signals from the bones to the central nervous system are transmitted by A-delta and C-fibers, each with its own conduction velocity, neurotransmitters, receptor characteristics, and functions. In addition, sensory nerves regulate bone homeostasis by expressing calcitonin gene-related peptide and substance P as their major neurotransmitters. Sensory nerves play a key role in development of primary and secondary ossification centers during endochondral and intramembranous ossification. Some studies show that nerve fibers are present in articular cartilage at some point in time.

CONCLUSIONS: Sensory fibers are an important link in the nervous regulation of bone and cartilage metabolism. Impaired sensory innervation leads to impaired bone remodeling and slows endochondral ossification and, consequently, bone growth and development. This should be considered, especially in patients with early onset bone innervation disorders. To prescribe the correct treatment, it is important to understand pathophysiology of bone pain.

Keywords: bone innervation; sensory innervation of bone; endochondral ossification; pathophysiology of bone pain.

To cite this article

Khodorovskaya AM, Agranovich OE, Savina MV, Garkavenko YuE, Melchenko EV, Gorelik IE. Innervation of bones. Sensory innervation. Part I: A literature review. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2024;12(4):511–522. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS642092>

Received: 20.11.2024

Accepted: 06.12.2024

Published online: 16.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS642092>

科学审查

骨骼的神经支配: 感觉神经支配 (第一部分, 文献综述)

Alina M. Khodorovskaya¹, Olga E. Agranovich¹, Margarita V. Savina¹, Yuriy E. Garkavenko^{1,2},
Evgenii V. Melchenko¹, Yana A. Filin³, Igor E. Gorelik⁴

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Sertolovo City Hospital, Sertolovo Russia

摘要

背景。骨组织重建调控是一个复杂的多因素过程, 受到内分泌、旁分泌和机械因素的共同控制。近二十年前的研究首次表明, 除了传统机制外, 骨代谢还受到神经系统的调控。然而, 国内文献中关于骨组织神经支配特点的研究几乎为空白。

研究目的。分析文献中关于感觉神经支配在骨代谢调控中的作用, 以及其在骨痛病理生理机制中的角色。

材料与方法。通过 PubMed、Google Scholar、Cochrane Library、Crossref 和 eLibrary 等数据库检索俄文和英文文献, 使用关键词“骨骼神经支配”、“感觉神经支配”、“骨代谢”、“骨痛”进行分析和综合研究。本文综述的大部分研究成果发表于过去20年。

结果。感觉神经纤维的分布: 伤害性感知的感觉神经纤维广泛分布于骨的所有结构区域; 骨痛类型取决于病变位置和病理过程性质。痛觉信号的传递: A- δ 纤维和C型纤维是将骨痛信号传递至中枢神经系统的主要通路; 这些纤维具有不同的传导速度、神经递质、受体特性和功能。神经递质在骨稳态中的作用: 感觉神经通过释放降钙素基因相关肽 (CGRP) 和P物质等神经递质来调节骨的稳态; 这些递质在调控骨吸收和骨形成过程中起到重要作用。在骨化中心的作用: 感觉神经在内软骨成骨和膜内成骨过程中, 特别是初级和次级骨化中心的形成中发挥关键作用。软骨中的神经纤维: 某些研究证实, 在特定发育阶段, 关节软骨中存在神经纤维。

结论。感觉神经纤维是骨骼和软骨组织代谢神经调节的重要环节。紊乱的感觉神经支配: 感觉神经支配的紊乱会导致骨重建的恶化以及内软骨成骨过程的延缓, 从而影响骨的生长和发育, 尤其在幼年患者中表现更为明显。骨痛的病理生理机制: 理解感觉神经在骨痛中的作用对制定针对性的治疗策略至关重要。

关键词: 骨骼神经支配; 骨骼感觉神经支配; 内软骨成骨; 骨痛病理生理机制。

引用本文

Khodorovskaya AM, Agranovich OE, Savina MV, Garkavenko YuE, Melchenko EV, Gorelik IE. 骨骼的神经支配: 感觉神经支配 (第一部分, 文献综述). *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2024;12(4):511–522. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS642092>

收到: 20.11.2024

接受: 06.12.2024

发布日期: 16.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

В отличие от большого объема литературы о роли периферических нервов в развитии и регуляции других органов и тканей [1, 2], количество публикаций, посвященных функции периферических нервов в костях, относительно невелико. Ранние исследования показали, что невротомия седалищного нерва у крыс замедляет продольный рост костей задних лап и ухудшает заживление переломов [3, 4]. Кроме того, у новорожденных мышей, которым вводили капсаицин для химического разрушения сенсорных нервов, наряду со снижением болевой чувствительности, изменялась структура костей в виде уменьшения трабекулярной части кости, по сравнению с контрольной группой [5]. Эти результаты, полученные на грызунах, согласуются с тем, что у пациентов с нарушением функции нервов замедляется консолидация костей после переломов [6, 7], а у пациентов с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения отмечаются укорочение, а также замедленная оссификация сегментов поврежденной конечности, по сравнению с неповрежденной [8, 9].

Регулирование ремоделирования костной ткани — сложный многофакторный процесс, который контролируется эндокринными, паракринными механическими факторами [10, 11]. Почти два десятилетия назад исследования на животных показали, что в дополнение к этим механизмам метаболизм костной ткани контролируется нервной системой [12].

Доказательство регулирования центральной нервной системой метаболизма костной ткани началось с открытия, что лептин — гормон, образующийся исключительно в жировой ткани [13], влияет на кость [12, 14]. Лептин — гормон, вырабатываемый адипоцитами, подавляет аппетит и способствует расходу энергии, в первую очередь за счет своего воздействия на дугообразное ядро гипоталамуса [15]. Учитывая, что адипоциты и остеобласты дифференцируются из мезенхимальных стволовых клеток, можно предположить наличие перекрестного взаимодействия между этими двумя клетками. Исследования показали, что лептин функционирует как остеогенный гормон, напрямую воздействуя на рецепторы лептина на остеобластах [16, 17], уменьшая дифференциацию и пролиферацию остеокластов, либо напрямую, либо косвенно влияя на соотношение остеопротегерина и лиганда RANK [18].

В дальнейшем были идентифицированы другие центральные регуляторы метаболизма костей, включая нейропептид Y, серотонин, эндоканнабиноиды, кокаин и амфетамин-регулируемый транскрипт, адипонектин, мелатонин и нейромедин U, контролирующие дифференциацию, пролиферацию и функцию остеобластов и остеокластов [11, 19, 20].

Еще до выявления этого «центрального контроля» костной ткани предполагали, что нервная система контролирует развитие и поддержание целостности костей. В 1868 г. французский невролог J.M. Charcot подробно

описал патологию суставов с прогрессирующей дегенерацией костей и мягких тканей у пациентов с сифилитическим поражением спинного мозга, при котором выявляли атрофию, склерозирование задних столбов спинного мозга, дегенерацию волокон в составе задних корешков. J.M. Charcot предположил, что нервы в костях выполняют трофическую функцию. Он считал, что разрушение нервов нарушает подачу факторов роста к кости и суставу, что приводит к разрушению суставов. Таким образом, J.M. Charcot заложил основу нейротрофической теории роста и развития костной ткани [21]. Почти сразу же это встретило противодействие со стороны теоретиков нейротравматологии во главе с A.W. Volkmann и R.L.K. Virchow, которые утверждали, что повреждение нервов приводит к потере периферической чувствительности, что в свою очередь способствует повторной травме, которая опережает заживление. Эта теория была подтверждена серией экспериментов по сенсорной денервации у животных. L. Eloesser в 1917 г. и K.B. Corbin и J.C. Hinsey в 1939 г. пришли к выводу, что одной лишь потери чувствительности недостаточно для того, чтобы вызвать нейропатическую остеоартропатию, поскольку у денервированных животных нарушалась походка, что приводило к неадекватной нагрузке, и, вероятно, на этом фоне у денервированных животных развивались поражения костей и суставов [22]. В 1980-х годах появились публикации, посвященные нейроваскулярной теории, согласно которой нарушение симпатической иннервации способствовало нарушению тонуса сосудов, что обуславливало избыточный приток крови к пораженным суставам, вызывая резорбцию кости, а также повышенную восприимчивость кости к незначительной травме [23, 24].

Развитие методов иммуногистохимии позволило A.A. Bjurholm и соавт. идентифицировать сенсорные нервные волокна в костях крысы путем определения выделяемых ими нейропептидов, которые преимущественно были обнаружены рядом с зоной роста кости и в надкостнице, то есть в областях с высокой остеогенной активностью [25]. Дальнейшие исследования нервных волокон в костной ткани показали, что нейропептиды, выделяемые нервными волокнами, играют значимую роль в ремоделировании кости, что может свидетельствовать об их участии в развитии и формировании скелета.

В настоящее время считается, что кость иннервируется сенсорной, симпатической и парасимпатической нервной системой [19], а представление о взаимосвязи костной и нервной системы объединяет нейротрофическую, нейротравматическую и нейроваскулярную теории [11, 19, 26]. Действительно, трофические сигналы и защитная боль, а также регуляция кровотока — неотъемлемые компоненты нервной регуляции костной системы.

Цель — проанализировать публикации, посвященные вкладу сенсорной иннервации в формирование и поддержание метаболизма костной ткани, а также патофизиологическим механизмам, лежащим в основе боли в костях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск данных осуществляли в базах научной литературы PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary. В процессе написания статьи применяли метод анализа и синтеза информации. Большая часть работ, включенных в анализ, опубликована за последние 20 лет. Были использованы следующие ключевые слова: «иннервация костной ткани», «сенсорная иннервация костной ткани», «bone innervation», «sensory bone innervation».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сенсорной системой называют часть нервной системы, состоящую из воспринимающих элементов: сенсорных рецепторов, получающих стимулы из внешней или внутренней среды; нервных путей, передающих информацию от рецепторов в мозг, и тех частей мозга, которые перерабатывают и анализируют эту информацию [19].

Сенсорные нервы экспрессируют CGRP (кальцитонин-ген родственный пептид) и SP (вещество P) в качестве основных нейротрансмиттеров, регулируя гомеостаз костей [27]. Эфферентная активность сенсорных нервов наиболее очевидна при нейрогенном воспалении после повреждения тканей, когда высвобождение нейропептидов, таких как CGRP и SP, способствует вазодилатации и экстравазации плазмы соответственно. Наличие нейрогенного воспаления в кости подтверждается исследованием на модели спондилита у крыс, у которых химическая денервация сенсорных нервов подавляла вазодилатацию и спектр воспалительных клеток в костном мозге [28]. CGRP существует в двух основных изоформах (α и β), влияние которых на остеогенез включает активацию рецепторов CGRP α и CGRP β для стимуляции остеогенеза через пути цАМФ или протеинкиназы C или активацию митоза мезенхимальных стволовых клеток. CGRP увеличивает образование кости остеобластами посредством стимуляции сигнализации Wnt и ингибирования апоптоза [29]. Кроме того, CGRP ингибирует дифференциацию и функцию остеокластов [30, 31]. В соответствии с этим у мышей с отсутствием α CGRP снижалось образование костной ткани [31]. Это коррелирует с данными Y. Yang и соавт., которые в экспериментальном исследовании на крысах установили, что сенсорная ризотомия через 8 нед. приводила к снижению уровня нейропептида CGRP, уменьшению активности остеобластов, активации остеокластов и, как следствие, к снижению образования костной ткани у крыс по сравнению с контрольной группой [32].

Сенсорные нервы влияют на хондрогенез. Традиционно считается, что суставной хрящ лишен иннервации, тем не менее хондроциты экспрессируют SP и α CGRP, а также рецепторы этих нейротрансмиттеров [33]. В зарубежной научной литературе представлен ряд исследований, доказывающих существование нервных волокон в суставном хряще в определенный период времени. A. Hedberg

и соавт. продемонстрировали временное наличие нервных волокон в хрящевых каналах в начале вторичной оссификации в коленном суставе крысы [34]. W. Schwab и R.H. Funk выявили, что в колене взрослой крысы нервные волокна часто обнаруживают в надкостнице, а некоторые тонкие ветви нервных волокон проникают во внешние слои суставного хряща [35]. Кроме того, косвенные признаки присутствия нервных волокон отмечены в поверхностной зоне хряща крестцово-подвздошного сустава у взрослых людей и хрящевых каналах в суставах плода и младенца [36, 37]. По данным W. Schwab и соавт., нервные волокна из надкостницы около суставного хряща не только входят в гиалиновый хрящ, но и вступают в тесный контакт с соседними хондроцитами на расстоянии менее 1 мкм [38].

Z. Wang и соавт. при использовании методов иммунофлуоресцентного анализа и электронной микроскопии хряща бедренной кости однодневных, пятидневных и десятидневных крыс выявили миелинизированные нервные волокна во внеклеточном матриксе суставного хряща. По сравнению с результатами исследования миелиновой оболочки нервных волокон у однодневных крыс, у пятидневных отмечалась ее более рыхлая структура, у 10-дневных уже наблюдали признаки ее выраженной дегенерации. Z. Wang и соавт. показали, что нервные волокна образуют синаптические контакты с хондроцитами суставного хряща на ранней стадии, а затем постепенно дегенерируют в ходе развития хондроцитов. Образование SP и нейропептида Y (нейропептид симпатических нервных волокон) значительно увеличивается в суставном хряще в этот самый период. Эти результаты указывают на то, что нервные волокна и выделяемые ими нейропептиды могут оказывать важное влияние на развитие суставного хряща [39]. Это, вероятно, подтверждает вывод A. Hedberg и соавт. [34] о том, что нервные волокна можно выявить только в период развития хряща. A. Opolka и соавт. в экспериментальном исследовании *in vitro* продемонстрировали, что экзогенный SP дозозависимо увеличивал скорость пролиферации хондроцитов суставной поверхности ребра новорожденных мышей, на основании этих результатов авторы заключили, что SP модулируют метаболическую активность хондроцитов [33].

По мнению большинства исследователей, иннервация кости начинается одновременно с эндохондральной оссификацией [25, 40]. F. De Castro впервые обнаружил нервные волокна в локусах эндохондральной оссификации еще в 1925 г. [19]. Это согласуется с данными W. Calvo и R.J. Haas, которые в 1967 г. в экспериментальном исследовании на крысах также выявили нервные волокна на этапе эндохондральной оссификации [41]. Однако исследовать механизмы взаимодействия сенсорных нервов и хондроцитов стало возможно только через 30 лет, благодаря развитию методов молекулярной биологии.

В кости почти все тонкие миелинизированные и немиелинизированные сенсорные нервы экспрессируют нейротрофический рецептор — тропомиозин-рецепторную киназу A (TrkA). Это рецепторы с высоким сродством к фактору роста нервов (nerve growth factor, NGF) [42]. NGF относится к семейству нейротрофинов, необходимых для нормального роста, пролиферации и регенерации нейронов. Он выполняет промоицелитивные функции, способствуя сенсibilизации периферических и центральных сенсорных нейронов и потенциально стимулируя прорастание нейронов в местах их повреждения [43]. L.F. Reichardt на модели мыши доказал, что продуцируемый клетками — предшественниками хондроцитов фактор роста нервов функционирует как скелетный нейротрофин, активируя TrkA [44].

R.E. Tomlinson и соавт. в экспериментальном исследовании на мышах продемонстрировали, что в развивающейся бедренной кости сенсорные нервы, экспрессирующие TrkA, достигают перихондриальной поверхности развивающейся кости на 14,5-й день эмбрионального развития. Это происходит в ответ на выработку NGF клетками — предшественниками хондроцитов. На 16,5-й и 18,5-й дни эмбрионального развития NGF не образовывался исключительно в перихондриальной области и определялся на вновь формирующихся поверхностях кости. После рождения плотность нервов в кости продолжает увеличиваться, совпадая с моделированием и ремоделированием кости, необходимыми для формирования длинных костей [25]. Сенсорные нервные аксоны, экспрессирующие CGRP и вещество P, присутствуют в первые сутки после рождения в эпифизе бедренной кости крысы [40]. Подобно инвазии сенсорных нервов в первичный центр оссификации, сенсорные нервные волокна, которые экспрессируют TrkA, входят во вторичный центр оссификации через хрящевые каналы, реагируя на образование NGF хондроцитами в эпифизе. Сенсорные нервы, вырабатывающие TrkA, также способствуют сосудистой инвазии кости как первичных, так и вторичных центров оссификации [26]. И это согласуется с предыдущими публикациями Y.S. Mukoyama и соавт., которые в эксперименте *in vitro* показали, что сенсорные нервы «предоставляют шаблон», определяющий схему разветвления кровеносных сосудов в коже посредством локальной секреции фактора роста эндотелия сосудов [45].

Инактивация сигнализации TrkA во время эмбриогенеза у мышей нарушала формирование иннервации костей и приводила к задержке сосудистой инвазии первичных и вторичных центров оссификации, уменьшала количество клеток — предшественников хондроцитов Osx и длину и объем бедренной кости при рождении [26].

Сенсорные нервы также участвуют в интрамембранозной оссификации и ремоделировании плоских костей, однако этот процесс подробно не изучен. Тем не менее у мышей блокада сигнализации TrkA *in vivo* замедлила сенсорную иннервацию костей развивающегося черепа,

обуславливая преждевременное закрытие черепных швов [46].

У человека мутации в гене *TRK1* становятся причиной врожденной сенсорной нейропатии с ангидрозом — крайне редкого наследственного заболевания, характеризующегося нарушениями периферической иннервации и процессов потоотделения, при котором отмечается низкий рост, ранняя потеря зубов и замедленная консолидация переломов [47]. По мнению R.E. Tomlinson и соавт., сенсорные нервы, экспрессирующие TrkA, играют важную роль в развитии и росте костей в течение жизни [26].

Тем не менее первоначальной мотивацией для исследования функции сенсорных нервов в костях было изучение механизмов костной боли и методов ее купирования.

В настоящее время острую, рецидивирующую и хроническую боль в костях и суставах в основном купируют нестероидные противовоспалительные препараты и опиоиды [48]. Однако выбор этого класса анальгетиков основан на предположении, что патогенетические механизмы боли в костях и других тканях организма не сильно различаются [49].

Выделяют два типа сенсорных нервных волокон, которые участвуют в передаче ноцицептивной информации в костях: А-дельта- и С-волокна, каждый из которых имеет свою скорость проведения, нейротрансмиттеры, рецепторы, характер иннервации и функции [50, 51]. А-альфа- и А-бета-волокна существенно не влияют на проведение болевых импульсов в костях [49].

На экспериментальной модели боли в кости вследствие перелома на крысах было показано, что ноцицептивная информация в основном проводится по А-дельта- и С-волокнам [52]. А-дельта-волокна миелинизированы и образуют TrkA, рецептор фактора роста нервов (NGF) и нейрофиламент 200 кДа (NF200), промежуточный нейрофиламент цитоскелета [53]. С-волокна не миелинизированы и вырабатывают TrkA, вещество P, CGRP [54]. Как С-волокна, так и А-дельта-волокна иннервируют костномозговой канал, кортикальную кость и надкостницу [55].

А-дельта- и С-волокна в основном (>90 %) расположены в камбиальном слое и организованы в виде сети [52, 56], поэтому способны распознавать механические нарушения, такие как сжатие, растяжение или давление, которые могут быть вызваны переломом кости. Кортикальная кость иннервируется А-дельта- и С-волокнами, которые проходят через фолькмановские и гаверсовы каналы вместе с кровеносными сосудами [50]. Ранее считалось, что иннервация волокнами сенсорных нервов наиболее выражена в надкостнице, затем в костном мозге и кортикальной кости в соотношении 100 : 2 : 0,1 [54]. Это подтверждает широко распространенную классическую концепцию о том, что для возникновения боли в костях необходимо вовлечение в патологический процесс надкостницы [51].

М. Sayilekshmy и соавт. сообщили, что сенсорная иннервация человеческой кости была наибольшей в кортикальных порах, затем в надкостнице и костном мозге [57], но не определили распространенность А-дельта- и С-волокон. Кроме того, исследование было проведено на костях пациентов с гиперпаратиреозом, поэтому эти результаты не могут распространяться на здоровую популяцию. Однако D.B. Mach и соавт. показали, что костный мозг и минерализованная кость содержат большее количество сенсорных волокон, чем надкостница [50]. Это позволяет объяснить, почему пациенты со злокачественными образованиями костного мозга, которые явно не распространяются на надкостницу, часто жалуются на боли в костях [58].

А-дельта- и С-волокна в норме активируются только при механической деформации, локальном ацидозе или повышении внутрикостного давления. Эти стимулы передаются от кости к дорсальному рогу спинного мозга и к определенным областям головного мозга, что приводит к болевым ощущениям [59].

Из-за высокой скорости проводимости А-дельта-волокон считается, что они передают острое ощущение резкой боли, возникающей после перелома. Эта боль непродолжительна, так как ограничена небольшой площадью повреждения. Механочувствительные А-дельта- и С-волокна продолжают раздражаться после перелома, пока не будут перемещены в исходное положение. Репозиция и фиксация перелома уменьшают механическую деформацию (то есть растяжение надкостницы) и, следовательно, раздражение А-дельта-волокон и связанную с этим боль. После иммобилизации перелома пациент ощущает более тупую или жгучую боль, которая длится дольше и проводится немиелинизированными С-волокнами, поскольку скорость их проведения ниже по сравнению со скоростью А-дельта-волокон [49]. Кроме того, в течение нескольких часов после первичного перелома ноющая боль, проводимая С-волокнами, вероятно, поддерживается воспалительными медиаторами, выделяемыми из остеобластов, остеокластов и иммунных клеток. Эти факторы включают брадикинин, простагландин E2, серотонин, фактор некроза опухоли- α , колонийстимулирующие факторы, фактор роста нервов и другие [60], которые обуславливают повышение чувствительности ноцицепторов к воздействию раздражения [49, 61]. NGF непосредственно влияет на ноцицепторы, активируя клетки воспалительного ответа и усиливая синтез медиаторов боли и воспаления [61].

Остеокласты отличаются высокой концентрацией лизосом, содержащих набор кислых гидролаз, участвующих в расщеплении макромолекул остеоида, характеризуются высокой активностью H^+ -АТФазы, карбоангидразы, а также способностью выделять в среду изофермент кислой фосфатазы. Во время резорбции кости остеокласты выделяют протоны H^+ с помощью плазматической H^+ -АТФазы, которые снижают pH и активируют кислоточувствительные

ионные каналы на А-дельта- и С-волокнах [62]. Экспериментальные исследования на моделях грызунов показали, что А-дельта- и С-волокна в кости вырабатывают кислоточувствительные ионные каналы, ASIC1 и ASIC3. Эти ионные каналы активируются, когда происходит локальное снижение pH (примерно до 4) [63].

При злокачественных образованиях кости или при заболеваниях костной системы, которые сопровождаются значимым повышением активности остеокластов, отмечается локальный ацидоз, который также обуславливает боль в костях. Для лечения злокачественных образований костей, несовершенного остеогенеза и остеопороза широко используют бисфосфонаты, которые подавляют активность остеокластов и, следовательно, уменьшают резорбцию костной ткани, тем самым повышая pH и облегчая боль в костях [62]. Таким образом, подобно стабилизации перелома, активация А-дельта- и С-волокон может быть уменьшена путем нормализации pH.

NGF может высвобождаться из иммунных клеток после травмы кости или опухолевых клеток и впоследствии связывается с ноцицепторами, в которых присутствует TrkA, что приводит к фосфорилированию ионных каналов и рецепторов [42]. В частности, связывание NGF вызывает фосфорилирование ионных каналов TrpV1 и ASIC3, делая А-дельта- и С-волокна более чувствительными к изменениям pH [58]. Взаимодействие TrkA с NGF, способствующее открытию ряда лигандзависимых трансмембранных каналов, может приводить к болевому синдрому отсроченно, через часы или даже дни. В таком случае комплекс NGF-TrkA подвергается инфлюксу и затем, благодаря ретроградному внутриаксональному току цитоплазмы, способен перемещаться к ядру нейрона и активировать экспрессию ряда генов, ответственных за синтез цитокинов, нейромедиаторов, рецепторов и компонентов клеточных каналов. Описаны три основных внутриклеточных сигнальных пути, инициируемых после взаимодействия NGF и TrkA: фосфолипазный C- γ (PLC γ), ассоциированный с митоген-активированной протеинкиназой (MAPK)/Erk и ассоциированный с фосфоинозитид 3-киназой (PI3K) [61].

Блокада активности NGF широко исследована на различных животных моделях скелетной боли. Антитела к NGF значительно уменьшают боль в костях у мышей, связанную с остеосаркомой, а также разрастание нервных волокон, обусловленное опухолью в доклинической модели метастатического рака предстательной железы [64, 65]. Кроме того, антитела к NGF уменьшают «болевое поведение», связанное с переломами костей у мышей [54]. A.E. Rapp и соавт. показали, что анальгезия с использованием антител к NGF может быть достигнута без влияния на результаты консолидации переломов [66], хотя Z. Li и соавт. свидетельствуют, что подавление активации TrkA ухудшает заживление стрессовых переломов у мышей [67]. Результаты экспериментального исследования на крысах демонстрируют, что местное применение

NGF при переломах ребер сократило время их консолидации [68], а в исследовании на кроликах NGF уменьшал сроки формирования дистракционного регенерата [69]. Однако антитела к NGF не купировали боль, связанную с повреждением кожных покровов [54]. Это подтверждает, что кожа и кость иннервируются разными типами сенсорных волокон [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сенсорные волокна — важное звено нервной регуляции метаболизма костной и хрящевой ткани. Клетки костной и хрящевой ткани содержат рецепторы сенсорных нейротрансмиттеров, благодаря которым могут реагировать на стимулы сенсорных нервных волокон. Нарушение сенсорной иннервации приводит к ухудшению ремоделирования костей, а также замедлению процессов эндохондральной оссификации и, следовательно, роста и развития костей. Это необходимо учитывать, особенно у тех пациентов, у которых нарушение иннервации костей произошло в раннем возрасте.

Сенсорные нервные волокна, восприимчивые к ноцицептивной информации, иннервируют все структурные отделы кости (то есть костномозговой канал, кортикальную кость и надкостницу). Тип боли в костях (острая, диффузная или ноющая) определяется не только локализацией

повреждения, но и характером патологического процесса. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе боли, важно для назначения патогенетически обоснованного лечения боли в костях.

Механизмы взаимодействия костной-хрящевой и нервной системы до конца не изучены. Необходимы дальнейшие исследования, которые будут способствовать улучшению понимания метаболизма костной и хрящевой ткани, а также патогенеза различных заболеваний костей и суставов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: А.М. Ходоровская — разработка концепции, поиск и анализ литературы, подготовка текста; О.Е. Агранович — окончательное редактирование; М.В. Савина, Ю.Е. Гаркавенко — этапное редактирование; Е.В. Мельченко, И.Э. Горелик, Я.А. Филин — поиск и анализ литературных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar A., Brookes J.P. Nerve dependence in tissue, organ, and appendage regeneration // *Trends Neurosci.* 2012. Vol. 35, N 11. P. 691–699. doi: 10.1016/j.tins.2012.08.003
2. Uygur A., Lee R.T. Mechanisms of cardiac regeneration // *Dev Cell.* 2016. Vol. 36, N 4. P. 362–374. doi: 10.1016/j.devcel.2016.01.018
3. Garcés G.L., Santandreu M.E. Longitudinal bone growth after sciatic denervation in rats // *J Bone Joint Surg Br.* 1988. Vol. 70, N 2. P. 315–318. doi: 10.1302/0301-620X.70B2.3346314
4. Madsen J.E., Hukkanen M., Aune A.K., et al. Fracture healing and callus innervation after peripheral nerve resection in rats // *Clin Orthop Relat Res.* 1998. N 351. P. 230–240.
5. Heffner M.A., Anderson M.J., Yeh G.C., et al. Altered bone development in a mouse model of peripheral sensory nerve inactivation // *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014. Vol. 14, N 1. P. 1–9.
6. Santavirta S., Kontinen Y.T., Nordstrom D., et al. Immunologic studies of nonunited fractures // *Acta Orthop Scand.* 1992. Vol. 63, N 6. P. 579–586.
7. Nagano J., Tada K., Masatomi T., et al. Arthropathy of the wrist in leprosy – what changes are caused by long-standing peripheral nerve palsy? // *Arch Orthop Trauma Surg.* 1989. Vol. 108, N 4. P. 210–217. doi: 10.1007/BF00936203
8. Bae D.S., Ferretti M., Waters P.M. Upper extremity size differences in brachial plexus birth palsy // *Hand (NY).* 2008. Vol. 3, N 4. P. 297–303. doi: 10.1007/s11552-008-9103-5
9. Danisman M., Emet A., Kocyigit I.A., et al. Examination of upper extremity length discrepancy in patients with obstetric brachial plexus paralysis // *Children (Basel).* 2023. Vol. 10, N 5. P. 876. doi: 10.3390/children10050876
10. Frost H.M. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm // *J Bone Miner Res.* 1997. Vol. 12, N 10. P. 1539–1546. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1539
11. Dimitri P., Rosen C. The central nervous system and bone metabolism: an evolving story // *Calcif Tissue Int.* 2017. Vol. 100, N 5. P. 476–485. doi: 10.1007/s00223-016-0179-6
12. Ducey P., Amling M., Takeda S., et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass // *Cell.* 2000. Vol. 100, N 2. P. 197–207. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81558-5
13. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* 1995. Vol. 374, N 6505. P. 425–432. doi: 10.1038/372425a0
14. Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur R., et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system // *Cell.* 2002. Vol. 111, N 3. P. 305–317. doi: 10.1016/S0092-8674(02)01049-8
15. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene // *Science.* 1995. Vol. 269, N 5223. P. 543–546. doi: 10.1126/science.7624777
16. Thomas T., Gori F., Khosla S., et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes // *Endocrinology.* 1999. Vol. 140, N 4. P. 1630–1638. doi: 10.1210/endo.140.4.6637
17. Cornish J., Callon K.E., Bava U., et al. Leptin directly regulates bone cell function *in vitro* and reduces bone fragility *in vivo* // *J Endocrinol.* 2002. Vol. 175, N 2. P. 405–415. doi: 10.1677/joe.0.1750405
18. Holloway W.R., Collier F.M., Aitken C.J., et al. Leptin inhibits osteoclast generation // *J Bone Miner Res.* 2002. Vol. 17, N 2. P. 200–209. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.2.200

19. Brazill J.M., Beeve A.T., Craft C.S., et al. Nerves in bone: evolving concepts in pain and anabolism // *J Bone Miner Res*. 2019. Vol. 34, N 8. P. 1393–1406. doi: 10.1002/jbmr.3822
20. Tomlinson R.E., Christiansen B.A., Giannone A.A., et al. The role of nerves in skeletal development, adaptation, and aging // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 646. doi: 10.3389/fendo.2020.00646
21. Sanders L.J. The Charcot foot: historical perspective 1827–2003 // *Diabetes Metab Res Rev*. 2004. Vol. 20, N S1. P. S4–S8. doi: 10.1002/dmrr.451
22. Corbin K.B., Hinsey J.C. Influence of the nervous system on bone and joints // *Anat Rec*. 1939. Vol. 75, N 3. P. 307–317. doi: 10.1002/ar.1090750305
23. Bajaj D., Allerton B.M., Kirby J.T., et al. Muscle volume is related to trabecular and cortical bone architecture in typically developing children // *Bone*. 2015. Vol. 81. P. 217–227. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.014
24. Edmonds M.E., Clarke M.B., Newton S., et al. Increased uptake of bone radiopharmaceutical in diabetic neuropathy // *Q J Med*. 1985. Vol. 57, N 3–4. P. 843–855. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067929
25. Bjurholm A., Kreicbergs A., Brodin E., et al. Substance P- and CGRP-immunoreactive nerves in bone // *Peptides*. 1988. Vol. 9, N 1. P. 165–171. doi: 10.1016/0196-9781(88)90023-x
26. Tomlinson R.E., Li Z., Li Z., et al. NGF-TrkA signaling in sensory nerves is required for skeletal adaptation to mechanical loads in mice // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017. Vol. 114, N 18. P. E3632–E3641. doi: 10.1073/pnas.1701054114
27. Cornish J., Callon K. E., Lin C. Q., et al. Comparison of the effects of calcitonin gene-related peptide and amylin on osteoblasts // *J Bone Miner Res*. 1999. Vol. 14, N 8. P. 1302–1309. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.8.1302
28. Chen H., Hu B., Lv X., et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis // *Nat Commun*. 2019. Vol. 10, N 1. doi: 10.1038/s41467-018-08097-7
29. Mrak E., Guidobono F., Moro G., et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) inhibits apoptosis in human osteoblasts by β -catenin stabilization // *J Cell Physiol*. 2010. Vol. 225, N 3. P. 701–708. doi: 10.1002/jcp.22266
30. Elefteriou F., Ahn J., Takeda S., et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART // *Nature*. 2005. Vol. 434, N 7032. P. 514–520. doi: 10.1038/nature03398
31. Schinke T., Liese S., Priemel M., et al. Decreased bone formation and osteopenia in mice lacking alpha-calcitonin gene-related peptide // *J Bone Miner Res*. 2004. Vol. 19, N 12. P. 2049–2056. doi: 10.1359/JBMR.040915
32. Yang Y., Zhou J., Liang C., et al. Effects of highly selective sensory/motor nerve injury on bone metabolism and bone remodeling in rats // *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2022. Vol. 22, N 4. P. 524–535.
33. Opolka A., Straub R.H., Pasoldt A., et al. Substance P and norepinephrine modulate murine chondrocyte proliferation and apoptosis // *Arthritis Rheum*. 2012. Vol. 64, N 3. P. 729–739. doi: 10.1002/art.33449
34. Hedberg A., Messner K., Persliden J., et al. Transient local presence of nerve fibers at onset of secondary ossification in the rat knee joint // *Anat Embryol (Berl)*. 1995. Vol. 192, N 3. P. 247–255. doi: 10.1007/BF00184749
35. Schwab W., Funk R.H. Innervation pattern of different cartilaginous tissues in the rat // *Acta Anat*. 1998. Vol. 163, N 4. P. 184–190. doi: 10.1159/000046497
36. Strange-Vogensen H.H., Laursen H. Nerves in human epiphyseal uncalcified cartilage // *J Pediatr Orthop B*. 1997. Vol. 6, N 1. P. 56–58. doi: 10.1097/01202412-199701000-00012
37. Szadek K.M., Hoogland P.V., Zuurmond W.W., et al. Possible nociceptive structures in the sacroiliac joint cartilage: an immunohistochemical study // *Clin Anat*. 2010. Vol. 23, N 2. P. 192–198. doi: 10.1002/ca.20908
38. Schwab W., Bilgiçyildirim A., Funk R.H. Microtopography of the autonomic nerves in the rat knee: a fluorescence microscopic study // *Anat Rec*. 1997. Vol. 247, N 1. P. 109–118. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199701)247:1<109::AID-AR13>3.0.CO;2-T
39. Wang Z., Liu B., Lin K., et al. The presence and degradation of nerve fibers in articular cartilage of neonatal rats // *J Orthop Surg Res*. 2022. Vol. 17, N 1. P. 331. doi: 10.1186/s13018-022-03221-2
40. Sisask G., Bjurholm A., Ahmed M., et al. Ontogeny of sensory nerves in the developing skeleton // *Anat Rec*. 1995. Vol. 243, N 2. P. 234–240. doi: 10.1002/ar.1092430210
41. Calvo W., Haas R.J. Die histogenese des knochenmarks der ratte: nervale versorgung, knochenmarkstroma und ihre beziehung zur blutzellbildung // *Z Zellforsch*. 1969. Vol. 95. P. 377–395. doi: 10.1007/BF00995211
42. Nencini S., Ringuet M., Kim D.H., et al. Mechanisms of nerve growth factor signaling in bone nociceptors and in an animal model of inflammatory bone pain // *Mol Pain*. 2017. Vol. 13. ID: 1744806917697011. doi: 10.1177/1744806917697011
43. Testa G., Cattaneo A., Capsoni S. Understanding pain perception through genetic painlessness diseases: the role of NGF and proNGF // *Pharmacol Res*. 2021. Vol. 169. ID: 105662. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105662
44. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006. Vol. 361, N 1473. P. 1545–1564. doi: 10.1098/rstb.2006.1894
45. Mukoyama Y.S., Shin D., Britsch S., et al. Sensory nerves determine the pattern of arterial differentiation and blood vessel branching in the skin // *Cell*. 2002. Vol. 109, N 6. P. 693–705. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00757-2
46. Tower R.J., Li Z., Cheng Y.H., et al. Spatial transcriptomics reveals a role for sensory nerves in preserving cranial suture patency through modulation of BMP/TGF- β signaling // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021. Vol. 118, N 42. ID: e2103087118. doi: 10.1073/pnas.2103087118
47. Bonkowsky J.L., Johnson J., Carey J.C., et al. An infant with primary tooth loss and palmar hyperkeratosis: a novel mutation in the NTRK1 gene causing congenital insensitivity to pain with anhidrosis // *Pediatrics*. 2003. Vol. 112, N 3. P. e237–e241. doi: 10.1542/peds.112.3.e237
48. Frost C.Ø., Hansen R.R., Heegaard A.M. Bone pain: current and future treatments // *Curr Opin Pharmacol*. 2016. Vol. 28. P. 31–37. doi: 10.1016/j.coph.2016.02.007
49. Oostinga D., Steverink J.G., van Wijck A.J.M., et al. An understanding of bone pain: a narrative review // *Bone*. 2020. Vol. 134. ID: 115272 doi: 10.1016/j.bone.2020.115272
50. Mach D.B., Rogers S.D., Sabino M.C., et al. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur // *Neuroscience*. 2002. Vol. 113, N 1. P. 155–166. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00165-3
51. Ivanusic J.J. Size, neurochemistry, and segmental distribution of sensory neurons innervating the rat tibia // *J Comp Neurol*. 2009. Vol. 517, N 3. P. 276–283. doi: 10.1002/cne.22160
52. Jimenez-Andrade J.M., Mantyh W.G., Bloom A.P., et al. A phenotypically restricted set of primary afferent nerve fibers innervate the bone versus skin: therapeutic opportunity for treating skeletal pain // *Bone*. 2010. Vol. 46, N 2. P. 306–313. doi: 10.1016/j.bone.2009.09.013

53. Jimenez-Andrade J.M., Martin C.D., Koewler N.J., et al. Nerve growth factor sequestering therapy attenuates non-malignant skeletal pain following fracture // *Pain*. 2007. Vol. 133, P. 183–196. doi: 10.1016/j.pain.2007.06.016

54. Castaneda-Corral G., Jimenez-Andrade J.M., Bloom A.P., et al. The majority of myelinated and unmyelinated sensory nerve fibers that innervate bone express the tropomyosin receptor kinase A // *Neuroscience*. 2011. Vol. 178, P. 196–207. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.01.039

55. Ivanusic J.J. Molecular mechanisms that contribute to bone marrow pain // *Front Neurol*. 2017. Vol. 8, P. 458. doi: 10.3389/fneur.2017.00458

56. Martin C.D., Jimenez-Andrade J.M., Ghilardi J.R., et al. Organization of a unique net-like meshwork of CGRP+ sensory fibers in the mouse periosteum: implications for the generation and maintenance of bone fracture pain // *Neurosci Lett*. 2007. Vol. 427, N 3, P. 148–152. doi: 10.1016/j.neulet.2007.08.055

57. Sayilekshmy M., Hansen R.B., Delaissé J.M., et al. Innervation is higher above bone remodeling surfaces and in cortical pores in human bone: lessons from patients with primary hyperparathyroidism // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1, P. 5361. doi: 10.1038/s41598-019-41779-w

58. Yoneda T., Hiasa M., Okui T., et al. Cancer-nerve interplay in cancer progression and cancer-induced bone pain // *J Bone Miner Metab*. 2023. Vol. 41, N 3, P. 415–427. doi: 10.1007/s00774-023-01401-6

59. Ivanusic J.J., Sahai V., Mahns D.A. The cortical representation of sensory inputs arising from bone // *Brain Res*. 2009. Vol. 1269, P. 47–53. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.001

60. Cook A.D., Christensen A.D., Tewari D., et al. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain // *Trends Immunol*. 2018. Vol. 39, P. 240–255. doi: 10.1016/j.it.2017.12.003

61. Denk F., Bennett D.L., McMahon S.B. Nerve growth factor and pain mechanisms // *Annu Rev Neurosci*. 2017. Vol. 40, P. 307–325. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031121

62. Ringe J.D., Body J.J. A review of bone pain relief with ibandronate and other bisphosphonates in disorders of increased bone turnover // *Clin Exp Rheumatol*. 2007. Vol. 25, N 5, P. 766–774.

63. Hiasa M., Okui T., Allette Y.M., et al. Bone pain induced by multiple myeloma is reduced by targeting V-ATPase and ASIC3 // *Cancer Res*. 2017. Vol. 77, N 6, P. 1283–1295. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3545

64. Sevcik M.A., Luger N.M., Mach D.B., et al. Bone cancer pain: the effects of the bisphosphonate alendronate on pain, skeletal remodeling, tumor growth and tumor necrosis // *Pain*. 2004. Vol. 111, N 1, P. 169–180. doi: 10.1016/j.pain.2004.06.015

65. Jimenez-Andrade J.M., Ghilardi J.R., Castañeda-Corral G., et al. Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain // *Pain*. 2011. Vol. 152, N 11, P. 2564–2574. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.020

66. Rapp A.E., Kroner J., Baur S., et al. Analgesia via blockade of NGF/TrkA signaling does not influence fracture healing in mice // *J Orthop Res*. 2015. Vol. 33, N 8, P. 1235–1241. doi: 10.1002/jor.22892

67. Li Z., Meyers C.A., Chang L., et al. Fracture repair requires TrkA signaling by skeletal sensory nerves // *J Clin Invest*. 2019. Vol. 129, N 12, P. 5137–5150. doi: 10.1172/JCI128428

68. Grills B.L., Schuijers J.A., Ward A.R. Topical application of nerve growth factor improves fracture healing in rats // *J Orthop Res*. 1997. Vol. 15, N 2, P. 235–242. doi: 10.1002/jor.1100150212

69. Wang L., Zhou S., Liu B., et al. Locally applied nerve growth factor enhances bone consolidation in a rabbit model of mandibular distraction osteogenesis // *J Orthop Res*. 2006. Vol. 24, N 12, P. 2238–2245. doi: 10.1002/jor.20269

70. Mantyh P.W. The neurobiology of skeletal pain // *Eur J Neurosci*. 2014. Vol. 39, N 3, P. 508–519. doi: 10.1111/ejn.12462

REFERENCES

1. Kumar A, Brookes JP. Nerve dependence in tissue, organ, and appendage regeneration. *Trends Neurosci*. 2012;35(11):691–699. doi: 10.1016/j.tins.2012.08.003

2. Uygur A, Lee RT. Mechanisms of cardiac regeneration. *Dev Cell*. 2016;36(4):362–374. doi: 10.1016/j.devcel.2016.01.018

3. Garcés GL, Santandreu ME. Longitudinal bone growth after sciatic denervation in rats. *J Bone Joint Surg Br*. 1988;70(2):315–318. doi: 10.1302/0301-620X.70B2.3346314

4. Madsen JE, Hukkanen M, Aune AK, et al. Fracture healing and callus innervation after peripheral nerve resection in rats. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;(351):230–240.

5. Heffner MA, Anderson MJ, Yeh GC, et al. Altered bone development in a mouse model of peripheral sensory nerve inactivation. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2014. Vol. 14, N 1, P. 1–9.

6. Santavirta S, Kontinen YT, Nordstrom D, et al. Immunologic studies of nonunited fractures. *Acta Orthop Scand*. 1992;63(6):579–586.

7. Nagano J, Tada K, Masatomi T, et al. Arthropathy of the wrist in leprosy – what changes are caused by long-standing peripheral nerve palsy? *Arch Orthop Trauma Surg*. 1989;108(4):210–217. doi: 10.1007/BF00936203

8. Bae DS, Ferretti M, Waters PM. Upper extremity size differences in brachial plexus birth palsy. *Hand (NY)*. 2008;3(4):297–303. doi: 10.1007/s11552-008-9103-5

9. Danisman M, Emet A, Kocyigit IA, et al. Examination of upper extremity length discrepancy in patients with obstetric brachial plexus palsy. *Children (Basel)*. 2023;10(5):876. doi: 10.3390/children10050876

10. Frost HM. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm. *J Bone Miner Res*. 1997;12(10):1539–1546. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1539

11. Dimitri P, Rosen C. The central nervous system and bone metabolism: an evolving story. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(5):476–485. doi: 10.1007/s00223-016-0179-6

12. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000;100(2):197–207. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81558-5

13. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1995;374(6505):425–432. doi: 10.1038/372425a0

14. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002;111(3):305–317. doi: 10.1016/S0092-8674(02)01049-8

15. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543–546. doi: 10.1126/science.7624777

16. Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*. 1999;140(4):1630–1638. doi: 10.1210/endo.140.4.6637

17. Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function *in vitro* and reduces bone fragility *in vivo*. *J Endocrinol*. 2002;175(2):405–415. doi: 10.1677/joe.0.1750405

18. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res.* 2002;17(2):200–209. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.2.200
19. Brazill JM, Beeve AT, Craft CS, et al. Nerves in bone: evolving concepts in pain and anabolism. *J Bone Miner Res.* 2019;34(8):1393–1406. doi: 10.1002/jbmr.3822
20. Tomlinson RE, Christiansen BA, Giannone AA, et al. The role of nerves in skeletal development, adaptation, and aging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:646. doi: 10.3389/fendo.2020.00646
21. Sanders LJ. The Charcot foot: historical perspective 1827–2003. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(S1):S4–S8. doi: 10.1002/dmrr.451
22. Corbin KB, Hinsey JC. Influence of the nervous system on bone and joints. *Anat Rec.* 1939;75(3):307–317. doi: 10.1002/ar.1090750305
23. Bajaj D, Allerton BM, Kirby JT, et al. Muscle volume is related to trabecular and cortical bone architecture in typically developing children. *Bone.* 2015;81:217–227. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.014
24. Edmonds ME, Clarke MB, Newton S, et al. Increased uptake of bone radiopharmaceutical in diabetic neuropathy. *Q J Med.* 1985;57(3–4):843–855. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067929
25. Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, et al. Substance P- and CGRP-immunoreactive nerves in bone. *Peptides.* 1988;9(1):165–171. doi: 10.1016/0196-9781(88)90023-x
26. Tomlinson RE, Li Z, Li Z, et al. NGF-TrkA signaling in sensory nerves is required for skeletal adaptation to mechanical loads in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(18):E3632–E3641. doi: 10.1073/pnas.1701054114
27. Cornish J, Callon KE, Lin CQ, et al. Comparison of the effects of calcitonin gene-related peptide and amylin on osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 1999;14(8):1302–1309. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.8.1302
28. Chen H, Hu B, Lv X, et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis. *Nat Commun.* 2019;10(1). doi: 10.1038/s41467-018-08097-7
29. Mrak E, Guidobono F, Moro G, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) inhibits apoptosis in human osteoblasts by β -catenin stabilization. *J Cell Physiol.* 2010;225(3):701–708. doi: 10.1002/jcp.22266
30. Eleftheriou F, Ahn J, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature.* 2005;434(7032):514–520. doi: 10.1038/nature03398
31. Schinke T, Liese S, Priemel M, et al. Decreased bone formation and osteopenia in mice lacking alpha-calcitonin gene-related peptide. *J Bone Miner Res.* 2004;19(12):2049–2056. doi: 10.1359/JBMR.040915
32. Yang Y, Zhou J, Liang C, et al. Effects of highly selective sensory/motor nerve injury on bone metabolism and bone remodeling in rats. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2022;22(4):524–535.
33. Opolka A, Straub RH, Pasoldt A, et al. Substance P and norepinephrine modulate murine chondrocyte proliferation and apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):729–739. doi: 10.1002/art.33449
34. Hedberg A, Messner K, Persliden J, et al. Transient local presence of nerve fibers at onset of secondary ossification in the rat knee joint. *Anat Embryol (Berl).* 1995;192(3):247–255. doi: 10.1007/BF00184749
35. Schwab W, Funk RH. Innervation pattern of different cartilaginous tissues in the rat. *Acta Anat.* 1998;163(4):184–190. doi: 10.1159/000046497
36. Strange-Vognsen HH, Laursen H. Nerves in human epiphyseal uncalcified cartilage. *J Pediatr Orthop B.* 1997;6(1):56–58. doi: 10.1097/01202412-199701000-00012
37. Szadek KM, Hoogland PV, Zuurmond WW, et al. Possible nociceptive structures in the sacroiliac joint cartilage: an immunohistochemical study. *Clin Anat.* 2010;23(2):192–198. doi: 10.1002/ca.20908
38. Schwab W, Bilgicildirim A, Funk RH. Microtopography of the autonomic nerves in the rat knee: a fluorescence microscopic study. *Anat Rec.* 1997;247(1):109–118. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199701)247:1<109::AID-AR13>3.0.CO;2-T
39. Wang Z, Liu B, Lin K, et al. The presence and degradation of nerve fibers in articular cartilage of neonatal rats. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(1):331. doi: 10.1186/s13018-022-03221-2
40. Sisask G, Bjurholm A, Ahmed M, et al. Ontogeny of sensory nerves in the developing skeleton. *Anat Rec.* 1995;243(2):234–240. doi: 10.1002/ar.1092430210
41. Calvo W, Haas RJ. Die histogenese des knochenmarks der ratte: nervale versorgung, knochenmarkstroma und ihre beziehung zur blutzellbildung. *Z Zellforsch.* 1969;95:377–395. doi: 10.1007/BF00995211
42. Nencini S, Ringuet M, Kim DH, et al. Mechanisms of nerve growth factor signaling in bone nociceptors and in an animal model of inflammatory bone pain. *Mol Pain.* 2017;13:1744806917697011. doi: 10.1177/1744806917697011
43. Testa G, Cattaneo A, Capsoni S. Understanding pain perception through genetic painlessness diseases: the role of NGF and proNGF. *Pharmacol Res.* 2021;169:105662. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105662
44. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545–1564. doi: 10.1098/rstb.2006.1894
45. Mukouyama YS, Shin D, Britsch S, et al. Sensory nerves determine the pattern of arterial differentiation and blood vessel branching in the skin. *Cell.* 2002;109(6):693–705. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00757-2
46. Tower RJ, Li Z, Cheng YH, et al. Spatial transcriptomics reveals a role for sensory nerves in preserving cranial suture patency through modulation of BMP/TGF- β signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(42):e2103087118. doi: 10.1073/pnas.2103087118
47. Bonkowsky JL, Johnson J, Carey JC, et al. An infant with primary tooth loss and palmar hyperkeratosis: a novel mutation in the NTRK1 gene causing congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatrics.* 2003;112(3):e237–e241. doi: 10.1542/peds.112.3.e237
48. Frost CØ, Hansen RR, Heegaard AM. Bone pain: current and future treatments. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;28:31–37. doi: 10.1016/j.coph.2016.02.007
49. Oostinga D, Steverink JG, van Wijck AJM, et al. An understanding of bone pain: a narrative review. *Bone.* 2020;134:115272. doi: 10.1016/j.bone.2020.115272
50. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, et al. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience.* 2002;113(1):155–166. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00165-3
51. Ivanusic JJ. Size, neurochemistry, and segmental distribution of sensory neurons innervating the rat tibia. *J Comp Neurol.* 2009;517(3):276–283. doi: 10.1002/cne.22160
52. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, et al. A phenotypically restricted set of primary afferent nerve fibers innervate the bone versus skin: therapeutic opportunity for treating skeletal pain. *Bone.* 2010;46(2):306–313. doi: 10.1016/j.bone.2009.09.013
53. Jimenez-Andrade JM, Martin CD, Koewler NJ, et al. Nerve growth factor sequestering therapy attenuates non-malignant skeletal pain following fracture. *Pain.* 2007;133:183–196. doi: 10.1016/j.pain.2007.06.016

54. Castaneda-Corral G, Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, et al. The majority of myelinated and unmyelinated sensory nerve fibers that innervate bone express the tropomyosin receptor kinase A. *Neuroscience*. 2011;178:196–207. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.01.039
55. Ivanusic JJ. Molecular mechanisms that contribute to bone marrow pain. *Front Neurol*. 2017;8:458. doi: 10.3389/fneur.2017.00458
56. Martin CD, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, et al. Organization of a unique net-like meshwork of CGRP+ sensory fibers in the mouse periosteum: implications for the generation and maintenance of bone fracture pain. *Neurosci Lett*. 2007;427(3):148–152. doi: 10.1016/j.neulet.2007.08.055
57. Sayilekshmy M, Hansen RB, Delaissé JM, et al. Innervation is higher above bone remodeling surfaces and in cortical pores in human bone: lessons from patients with primary hyperparathyroidism. *Sci Rep*. 2019;9(1):5361. doi: 10.1038/s41598-019-41779-w
58. Yoneda T, Hiasa M, Okui T, et al. Cancer-nerve interplay in cancer progression and cancer-induced bone pain. *J Bone Miner Metab*. 2023;41(3):415–427. doi: 10.1007/s00774-023-01401-6
59. Ivanusic JJ, Sahai V, Mahns DA. The cortical representation of sensory inputs arising from bone. *Brain Res*. 2009;1269:47–53. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.001
60. Cook AD, Christensen AD, Tewari D, et al. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. *Trends Immunol*. 2018;39:240–255. doi: 10.1016/j.it.2017.12.003
61. Denk F, Bennett DL, McMahon SB. Nerve growth factor and pain mechanisms. *Annu Rev Neurosci*. 2017;40:307–325. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031121
62. Ringe JD, Body JJ. A review of bone pain relief with ibandronate and other bisphosphonates in disorders of increased bone turnover. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5):766–774.
63. Hiasa M, Okui T, Allette YM, et al. Bone pain induced by multiple myeloma is reduced by targeting V-ATPase and ASIC3. *Cancer Res*. 2017;77(6):1283–1295. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3545
64. Sevcik MA, Luger NM, Mach DB, et al. Bone cancer pain: the effects of the bisphosphonate alendronate on pain, skeletal remodeling, tumor growth and tumor necrosis. *Pain*. 2004;111(1):169–180. doi: 10.1016/j.pain.2004.06.015
65. Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Castañeda-Corral G, et al. Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain. *Pain*. 2011;152(11):2564–2574. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.020
66. Rapp AE, Kroner J, Baur S, et al. Analgesia via blockade of NGF/TrkA signaling does not influence fracture healing in mice. *J Orthop Res*. 2015;33(8):1235–1241. doi: 10.1002/jor.22892
67. Li Z, Meyers CA, Chang L, et al. Fracture repair requires TrkA signaling by skeletal sensory nerves. *J Clin Invest*. 2019;129(12):5137–5150. doi: 10.1172/JCI128428
68. Grills BL, Schuijers JA, Ward AR. Topical application of nerve growth factor improves fracture healing in rats. *J Orthop Res*. 1997;15(2):235–242. doi: 10.1002/jor.1100150212
69. Wang L, Zhou S, Liu B, et al. Locally applied nerve growth factor enhances bone consolidation in a rabbit model of mandibular distraction osteogenesis. *J Orthop Res*. 2006;24(12):2238–2245. doi: 10.1002/jor.20269
70. Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci*. 2014;39(3):508–519. doi: 10.1111/ejn.12462

ОБ АВТОРАХ

*** Алина Михайловна Ходоровская;**
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург,
Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: 0000-0002-2772-6747;
eLibrary SPIN: 3348-8038;
e-mail: alinamyh@gmail.com

Ольга Евгеньевна Агранович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6655-4108;
eLibrary SPIN: 4393-3694;
e-mail: olga_agranovich@yahoo.com

Маргарита Владимировна Савина, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8225-3885;
eLibrary SPIN: 5710-4790;
e-mail: drevma@yandex.ru

Юрий Евгеньевич Гаркавенко, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9661-8718;
eLibrary SPIN: 7546-3080;
e-mail: yurijgarkavenko@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

*** Alina M. Khodorovskaya,** MD;
address: 64–68 Parkovaya str., Pushkin,
Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: 0000-0002-2772-6747;
eLibrary SPIN: 3348-8038;
e-mail: alinamyh@gmail.com

Olga E. Agranovich, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6655-4108;
eLibrary SPIN: 4393-3694;
e-mail: olga_agranovich@yahoo.com

Margarita V. Savina, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8225-3885;
eLibrary SPIN: 5710-4790;
e-mail: drevma@yandex.ru

Yuriy E. Garkavenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9661-8718;
eLibrary SPIN: 7546-3080;
e-mail: yurijgarkavenko@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Евгений Викторович Мельченко, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-1139-5573;
eLibrary SPIN: 1552-8550;
e-mail: emelchenko@gmail.com

Яна Альбертовна Филин;
ORCID: 0009-0009-0778-6396;
e-mail: filin_yana@mail.ru

Игорь Эрнстович Горелик, канд. мед. наук;
ORCID: 0009-0009-2151-1815;
eLibrary SPIN: 3454-5743;
e-mail: tmsk@bk.ru

AUTHOR INFORMATION

Evgenii V. Melchenko, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-1139-5573;
eLibrary SPIN: 1552-8550;
e-mail: emelchenko@gmail.com

Yana A. Filin, MD;
ORCID: 0009-0009-0778-6396;
e-mail: filin_yana@mail.ru

Igor E. Gorelik, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0009-0009-2151-1815;
eLibrary SPIN: 3454-5743;
e-mail: tmsk@bk.ru