

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-124-136

# Стратификация декомпенсированной формы остеоартрита и современные возможности предоперационной терапии препаратом Хондрогард® на основе фено- и эндотипирования

Т.Б. Минасов<sup>1</sup>, А.М. Лила<sup>2,3</sup>, А.Г. Назаренко<sup>4</sup>, И.В. Сарвилина<sup>5</sup>, Н.В. Загородний<sup>4,6</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия<sup>2</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия<sup>5</sup>ООО «МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия<sup>6</sup>ФГАУ ВО РУДН, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** ретроспективный анализ динамики структурно-функциональных особенностей суставных тканей и биомаркеров в сыворотке крови пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) III стадии по Kellgren — Lawrence и функциональной недостаточностью суставов 2-й степени с учетом выделенных фенотипов и эндотипов ОА КС на фоне приема высокоочищенного хондроитина сульфата (ХС) в парентеральной форме (Хондрогард®).

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ результатов выполненного ранее этапа открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования, включавшего 67 пациентов с ОА КС, направленных на операцию тотального эндопротезирования КС (ТЭК). Все пациенты получали НПВП в стандартной суточной дозе и на этапе открытого проспективного рандомизированного клинического исследования были разделены на контрольную группу (КГ, n=35) и основную группу (ОГ, n=32). Пациенты ОГ в дополнение к НПВП получали курс парентеральной формы ХС за 2 мес. до проведения ТЭК. Ретроспективно в ОГ и КГ выделены подгруппы пациентов с тремя фенотипами заболевания: воспалительным, обусловленным синовитом (КГ: n=13; ОГ: n=11); связанным с травмой (наличие предшествующей травмы сустава) (КГ: n=10; ОГ: n=10) и эндокринным (КГ: n=12; ОГ: n=11). В соответствии с выделенными фенотипами оценивали биообразцы субхондральной кости, суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы, полученные в ходе операции ТЭК, а также содержание гиалуроновой кислоты, ультрачувствительного СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептина, адипсина, PIIANP, СТХ-1, остеокальцина, ММП-3 и ММП-13, СОМР, склеростина, 25(ОН)D<sub>3</sub> в крови исходно (визит 0), при выписке из стационара (визит 1) и через 3 мес. после ТЭК (визит 3).

**Результаты исследования:** результаты морфологического анализа суставных тканей и лабораторного тестирования крови позволили охарактеризовать на уровне эндотипов 3 клинико-патогенетических фенотипа ОА КС (воспалительный, посттравматический и эндокринный). У пациентов разных фенотипов ОА КС были выявлены различия в интенсификации процессов адаптивной перестройки во всех слоях суставного хряща и выраженности ограничения воспаления в синовиальной оболочке КС, а также явлений деградации в области субхондральной кости после двухмесячного дооперационного курса терапии Хондрогардом. Более выраженное и значимое снижение уровня всех лабораторных тестов в крови при существенном увеличении уровня остеокальцина и 25(ОН)D<sub>3</sub> в крови отмечено у пациентов всех фенотипов ОА КС в ОГ по сравнению с аналогичной динамикой лабораторных тестов у пациентов всех фенотипов в КГ.

**Заключение:** выраженность противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно-модифицирующего эффектов ХС может определяться эндотипом при конкретном фенотипе ОА. Полученные данные могут служить основанием для выработки персонализированных режимов терапии Хондрогардом ОА разных локализаций, стадии и степени нарушения функции с учетом отношения пациента к тому или иному фено- и эндотипу.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартрит, фенотип, эндотип, биомаркеры, суставной хрящ, синовиальная оболочка, морфология, хондроитина сульфат, Хондрогард, эндопротезирование.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Минасов Т.Б., Лила А.М., Назаренко А.Г. и др. Стратификация декомпенсированной формы остеоартрита и современные возможности предоперационной терапии препаратом Хондрогард® на основе фено- и эндотипирования. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):124–136. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-124-136.

## Stratification of decompensated osteoarthritis and modern options of the preoperative therapy using Chondroguard® based on pheno- and endotyping

T.B. Minasov<sup>1</sup>, A.M. Lila<sup>2,3</sup>, A.G. Nazarenko<sup>4</sup>, I.V. Sarvilina<sup>5</sup>, N.V. Zagorodniy<sup>4,6</sup><sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>LLC Medical Center "Novomeditsina", Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>6</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to perform a retrospective analysis of the pattern of changes in the structural and functional characteristics of articular cartilage and biomarkers in the blood serum of patients with knee osteoarthritis (OA), Kellgren-Lawrence Grade 3, and Grade 2 joint dysfunction, taking into consideration the identified phenotypes and endotypes of knee OA during the parenteral treatment with highly purified chondroitin sulfate (CS, Chondroguard®).

**Patients and Methods:** the authors performed a retrospective analysis of the results of the earlier stage of an open prospective controlled randomized study, which included 67 patients with knee OA. The patients were referred to total knee arthroplasty (TKA). All patients received NSAIDs in a standard daily dose. At the stage of open prospective randomized clinical study, the patients were split into the control group (CG, n=35) and the study group (SG, n=32). In addition to NSAIDs, the SG patients received a course of parenteral CS two months prior to TKA. Retrospectively, patients in the SG and CG were divided into subgroups according to three disease phenotypes: an inflammatory phenotype caused by synovitis (CG: n=13; SG: n=11); injury-related phenotype (joint injury in the medical history) (CG: n=10; SG: n=10), and endocrine phenotype (CG: n=12; SG: n=11). Based on the identified phenotypes, the biosamples of the subchondral bone, articular cartilage of the femur and tibia, and the articular capsule obtained during TKA surgery procedure were assessed. Also, the levels of hyaluronic acid, ultrasensitive CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adipisin, PIIANP, CTX-1, osteocalcin, MMP-3 and -13, COMP, sclerostin, 25(OH)D<sub>3</sub> were determined in the blood at the baseline (visit 0), release from the hospital (visit 1) and 3 months after TKA (visit 3).

**Results:** the morphological analysis of joint tissues and the laboratory blood tests provided a basis for characterizing at the endotype level the following three clinical and pathogenetic knee OA phenotypes: inflammatory, posttraumatic and endocrine. In patients with distinct phenotypes of knee OA, differences were revealed in the intensification of adaptive structural modifications in all layers of the articular cartilage and the extent of inflammation restriction in the synovial membrane of the knee joint, as well as the degradation manifestations in the subchondral bone after a two-month preoperative treatment course with Chondroguard®. A more pronounced and considerable decrease in the blood levels of all tested compounds along with a significant increase in the blood levels of osteocalcin and 25(OH)D<sub>3</sub> were reported in patients with all phenotypes of knee OA in SG as compared to the changes in the lab tests detected in patients with all phenotypes of knee OA in CG.

**Conclusion:** the extent of CS anti-inflammatory, analgetic, metabolic and structure-modifying effects may depend on endotypes determined in patients with specific OA phenotypes. These findings may pave the way for personalized Chondroguard® therapy to be used in patients with OA of various locations, stages, and degrees of functional impairment by identifying their specific OA phenotypes and endotypes.

**KEYWORDS:** osteoarthritis, phenotype, endotype, biomarkers, hyaline cartilage, synovial membrane, morphology, chondroitin sulfate, Chondroguard, arthroplasty.

**FOR CITATION:** Minasov T.B., Lila A.M., Nazarenko A.G. et al. Stratification of decompensated osteoarthritis and modern options of the preoperative therapy using Chondroguard® based on pheno- and endotyping. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(3):124–136 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-124-136.

## ВВЕДЕНИЕ

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что остеоартритом (ОА) страдают более 300 млн человек во всем мире [1]. Ожидается существенное увеличение распространенности ОА в развитых странах с высоким уровнем старения населения к 2050 г. [2]. В исследовании [3] утверждается, что заболеваемость ОА намного выше и оценивается примерно в 7% населения всего мира, что составляет более 500 млн человек.

Деградация и потеря суставного хряща (СХ) является главным отличительным признаком ОА, который лежит в основе сильной боли, потери функции сустава и снижения качества жизни пациента [4, 5].

Диагностика ОА различной локализации, стадии и функциональной недостаточности в реальной клинической практике предполагает применение клиничко-anamnestических данных пациентов, функциональных, рентгенологических данных и результатов оценки артроскопических шкал [6]. Однако ОА — это гетерогенное заболевание, характеризующееся поражением одного или нескольких суставов, разнообразием клинических признаков, а также большой палитрой биохимических и молекулярных характеристик [7], что в совокупности предполагает существование множества фенотипов и эндотипов ОА. Сегодня ОА рассматрива-

ют как часть мультисистемного активного патологического процесса в организме человека, запускаемого группой системных (генетических, транскриптомных, метаболомных, протеомных, нейроиммуноэндокринных) и местных (биомеханических) факторов.

Поэтому необходимо сформулировать обновленное определение ОА, включающее эндотипы и фенотипы заболевания, которые предполагают всеобъемлющую клеточную таксономию болезни, выходящую за пределы биологии хондроцитов. Фенотипы ОА можно определить как подтипы ОА, в основе которых лежат патобиологические и болевые механизмы, а также их структурные и функциональные последствия. Молекулярные эндотипы ОА — это подтипы заболевания, которые определяются различными молекулярными механизмами и сигнальными путями развития.

В настоящее время для выявления пациентов с быстрым прогрессированием ОА применяют стратегию стратификации с выявлением клиничко-патобиологических кластеров, описывающих молекулярные эндотипы, с помощью которых выполняют разработку биотаргетных лекарственных средств. Разные клинические фенотипы ОА могут состоять из перекрывающихся молекулярных эндотипов, которые идентифицируют по наличию специфических клеток или молекул биомаркеров в крови либо синови-

альной жидкости. Выявление фенотипов и эндотипов ОА дает возможность разработать целенаправленное лечение для определенных подгрупп пациентов с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хондропротекторов, биотаргетных и иммунобиологических препаратов [8].

Сегодня разрабатываются новые инструменты прогнозирования течения и фенотипирования ОА — шкалы для выявления пациентов с высоким риском формирования и прогрессирования ОА, создающиеся на основе применения мультидисциплинарных алгоритмов и базы данных открытого доступа для интеграции этой информации [9].

К.В. Корочина и соавт. [10] предложили следующие группы фенотипов ОА коленного сустава: этиопатогенетические, клинико-патогенетические, клинико-структурные, связанные с коморбидностью, психогенные болевые.

Наиболее интересной представляется следующая классификация фенотипов ОА и связанных с ними эндотипов:

- ♦ фенотип, обусловленный травмой (эндотип с высоким распадом агреггана);
- ♦ метаболический фенотип (эндотип с высоким уровнем ацилкарнитиннов и низким уровнем карнитина, эндотип с низким уровнем ацилкарнитиннов и высоким уровнем карнитина);
- ♦ фенотип, обусловленный клеточной активностью в хряще (эндотип с низким уровнем формирования СХ (PIIINP, PIIINP); эндотип, включающий профиль с пролиферацией хондроцитов, регипертрофическими хондроцитами, хондроцитами волокнистого хряща, эффекторными хондроцитами, регуляторными хондроцитами, гомеостатическими хондроцитами);
- ♦ воспалительный фенотип (эндотип с высоким уровнем системного воспаления (CRPM, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 и др.); эндотип с высоким уровнем локального воспаления (С1М, С3М, гиалуронан, эндостатин и др.), эндотип с активацией макрофагов и нейтрофилов (VEGF, MMP-3, TIMP-1, sICAM-1, sVCAM-1, MCP-1));
- ♦ фенотип, обусловленный процессами в субхондральной кости (эндотип с высокой костной резорбцией (альфа СТХ-1));
- ♦ фенотип, обусловленный старением (эндотип с высоким уровнем гликированных, окисленных и нитрированных аминокислот (глюкозепан, дитиозин)) [11].

Стратификация декомпенсированной формы ОА на основе фено- и эндотипирования представляется крайне важной при планировании эндопротезирования крупных суставов, так как в ходе него крайне редко применяются прогностические инструментальные и лабораторные маркеры, позволяющие формировать подгруппы больных с ожидаемыми субоптимальными результатами эндопротезирования суставов, способствующие разработке и внедрению эффективных и безопасных способов профилактики осложнений эндопротезирования и вспомогательной терапии на этапах реабилитации после операции [12].

Известны функциональные группы биомаркеров, характеризующих эндотипы ОА, необходимые для прогноза осложнений и характера течения этапа реабилитации после тотального эндопротезирования, оценки эффективности и безопасности новых режимов периоперационной терапии, которые применяются для предупреждения остеолита с асептической нестабильностью, появления рефрактерной послеоперационной боли, воспаления: биомаркеры кост-

ного метаболизма, метаболизма в хрящевой ткани и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, системных эндокринных нарушений и связанных метаболических изменений в суставах тканей, старения и механического повреждения [13–15].

Сегодня крайне актуальными являются разработка, внедрение и оценка с позиций доказательной медицины эффективности и безопасности активных соединений, ключевым механизмом действия которых при ОА разной локализации выступает блокада структурных изменений в суставах с улучшением биологических, структурно-механических свойств и функций тканей сустава, лежащих в основе феноэндотипирования ОА. Данную группу активных соединений относят к категории средств, применяемых при ОА и модифицирующих заболевание (disease modifying anti-osteoarthritis drugs, DMOADs), которые также нередко называют хондропротекторами [16].

В качестве «золотого стандарта», предложенного регулирующими органами для квалификации агента как формирующего DMOAD-положительный эффект при ОА, рассматривается влияние активного соединения на рентгенологическое сужение суставной щели на стандартных сериях рентгенограмм. Однако данное требование не соответствует современным знаниям о существующих фенотипах и эндотипах ОА.

Новые фармакологические (болезньмодифицирующие препараты (DMOADs)) [17–19] и биологические вмешательства, тестируемые в настоящее время, требуют новых подходов к стандартизации, новых определений и классификаций, проведения клинических и обсервационных исследований, результаты которых могут быть одобрены регулирующими органами.

Считаем, что к препаратам DMOADs нового поколения можно отнести активные соединения, применяемые для профилактики и вспомогательной терапии ОА разной локализации, соответствующие следующим требованиям: параметрам фармацевтической стандартизации, имеющие улучшенные фармакокинетические параметры (раннее начало действия и высокий показатель биодоступности), экспериментальные и клинические доказательства болезньюмодифицирующего эффекта с учетом параметров фенотипирования и эндотипирования ОА, высокий уровень безопасности, оптимальный коэффициент затраты/эффективность.

В выполненном ранее исследовании [12] мы показали, что применение парентеральной формы хондроитина сульфата (ХС) (препарат Хондрогард®) в установленном эффективном и безопасном режиме за 2 мес. до проведения ТЭКС целесообразно с целью улучшения ближайших и отдаленных функциональных результатов оперативного вмешательства, прежде всего в отношении контралатерального сустава, на основании доказанных признаков адаптивной перестройки во всех слоях гиалинового хряща и уменьшения выраженности воспаления в синовиальной оболочке, сопровождавшихся закономерной динамикой биомаркеров прогрессирования ОА в крови.

**Цель исследования:** ретроспективный анализ динамики структурно-функциональных особенностей суставных тканей и биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ОА КС III стадии по Kellgren — Lawrence (K–L) и функциональной недостаточностью суставов 2-й степени с учетом выделенных фенотипов и эндотипов ОА КС на фоне приема высокоочищенного ХС в парентеральной форме (Хондрогард®).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов выполненного ранее этапа — открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования, в ходе которого операция ТЭКС была выполнена 67 пациентам. В зависимости от получаемой до операции терапии было сформировано 2 группы: контрольная группа (КГ,  $n=35$ ), в которой пациенты получали только НПВП (целекоксиб, диклофенак, мелоксикам) в стандартной суточной дозе, и основная группа (ОГ,  $n=32$ ), в которой пациенты в дополнение к НПВП получали курс парентеральной формы ХС (Хондроград®) за 2 мес. до проведения ТЭКС [12].

С учетом анализа представленных в научной медицинской литературе классификаций фенотипов ОА [11] в ретроспективном исследовании выделили пациентов с тремя фенотипами заболевания: воспалительным, обусловленным синовитом (КГ:  $n=13$ ; ОГ:  $n=11$ ); связанным с травмой (наличие предшествующей травмы сустава) (КГ:  $n=10$ ; ОГ:  $n=10$ ), эндокринным (индекс массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$ , наличие метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа) (КГ:  $n=12$ ; ОГ:  $n=11$ ). С целью формирования однородных подгрупп пациентов с ОА, относящихся к определенному фенотипу, на этапе отбора пациентов для открытого проспективного клинического исследования исключали пациентов с профессиональными факторами риска ОА и регулярными занятиями спортом в анамнезе.

Средний возраст пациентов с различными фенотипами ОА КС в декомпенсированной форме составил  $58 \pm 12$  лет. Средняя клиническая длительность ОА КС  $10 \pm 3$  года, заболевание дебютировало в возрасте  $52 \pm 5$  лет.

Проведен анализ содержания следующих лабораторных показателей крови, полученных в рамках открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования методом иммуноферментного анализа на визитах 0, 1 и 2 в подгруппах выделенных фенотипов: гиалуроновой кислоты (ГК), ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ), ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептина, адипсина, N-концевого пропептида коллагена I $\alpha$  (PIIINP), C-концевого телопептида коллагена I типа (CTX-1), остеокальцина, матриксных металлопротеиназ (ММП) 3 и 13, олигомерного матричного белка хряща (COMP), склеростина, 25-гидроксивитамина D (25(OH)D $_3$ ) в сыворотке и плазме крови [12].

Выполнена гистологическая оценка биообразцов СХ, полученных в ходе операции ТЭКС, с описанием морфологических фенотипов и их динамики при приеме ХС в подгруппах выделенных фенотипов. Методы гистологического исследования биообразцов СХ описаны в [12, 20].

Для определения тяжести ОА использовали Шкалу полуколичественной гистохимической оценки состояния хряща по Н. Mankin (1971) в модификации V.B. Kraus et al. [21, 22], учитывающей структуру поверхности хряща (0–8 баллов), содержание протеогликанов в окраске толуидиновым синим (0–6), плотность расположения хондроцитов и кластеризацию (0–3), целостность остеохондральной линии (0–1) и наличие остеофитов, а также Шкалу оценки гистопатологии хряща OARS1 (2006) [23].

Статистическую обработку данных проводили в среде пакета статистических программ для биомедицинских исследований Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США), XLSTAT version 2019.3.2 (Addinsoft, США). Формирование подгрупп пациентов проводили на основе текущего файла данных пациентов с применением стратифицирующих переменных

и выделением клинического фенотипа [12]. Оценку нормальности распределения количественных данных морфологического и лабораторного тестирования проводили с применением теста Колмогорова — Смирнова. Данные представлены как медиана и квартили Me (Q1; Q3), среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Межгрупповые различия оценивали с помощью U-теста Манна — Уитни. Критерием статистически значимых различий результатов считали величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

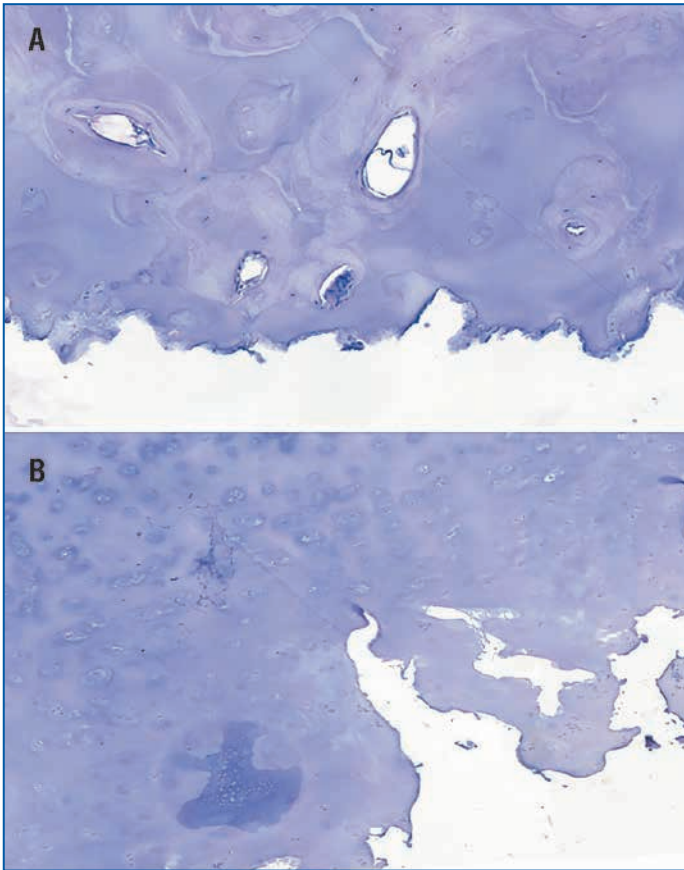
Ранее нами было показано [12], что у пациентов КГ гистоархитектоника гиалинового хряща бедренной и большеберцовой костей, полученного в момент выполнения ТЭКС, характеризовалась значительными участками деструкции, преимущественно в поверхностной и глубокой зонах, деформированными остеоонами в промежуточной зоне, участками с дистрофическими изменениями в виде запустевших лакун на границе с костью в глубокой зоне хряща, участками гомогенного и равномерно окрашенного основного вещества, и участками с частично нарушенными тинкториальными свойствами в межклеточном матриксе, значительным количеством капиллярных петлей, проникающих в хрящевую ткань со стороны субхондральной кости.

Подробный гистологический анализ СХ пациентов КГ с различными клинико-патогенетическими фенотипами выявил характерные различия в гистоархитектонике СХ.

При *посттравматическом фенотипе* ОА КС отмечены существенные изменения зонального строения СХ со значительным уменьшением его общей толщины, с глубокими трещинами по краю хряща с проникновением в промежуточную зону, определялись мелкие, расположенные неравномерно и кластерами хондроциты во всех зонах СХ с единичными хондроцитами в фазе гибели, негомогенный экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) с очаговым или пространственным разволокнением, отсутствие базофильной линии, формирование сосудистых каналов с проникновением в СХ, наличие у части пациентов синовialного паннуса на поверхности хряща (рис. 1). Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила  $4,4 \pm 0,6$  балла и соответствовала среднеуровневому синовиту 2-й степени.

У пациентов КГ с *эндокринным фенотипом* ОА КС отмечено менее выраженное, в сравнении с посттравматическим фенотипом ОА, нарушение зонального строения СХ, выявлены поверхностные хондроциты, представлена структура промежуточной и глубокой зон СХ, кальцификация хряща, неровная суставная поверхность с неглубокими трещинами, в составе изогенных групп регистрировали по 2–5 хондроцитов, отделенных друг от друга ЭЦМ с умеренно выраженным разволокнением, интенсивная васкуляризация хрящевой ткани, образование новой костной ткани вокруг сосудистых каналов и разрушение хряща в области субхондральной кости, базофильная линия либо отсутствовала, либо имела неровные контуры с нарушением целостности, проникновение изогенных групп хондроцитов и сосудов из субхондральной кости (рис. 2). Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила  $4,4 \pm 0,5$  балла и соответствовала низкоуровневому синовиту 2-й степени.

У пациентов КГ с *воспалительным фенотипом* ОА КС выявлены: нарушение зональности СХ при наличии его поверхностной зоны, комбинация от незначительных по краю



**Рис. 1.** Сухопутный хрящ КС пациента КГ при посттравматическом фенотипе ОА.

*A — глубокий дефект суставного хряща до субхондральной кости; B — дефект суставного хряща в пределах средней зоны.*

*Здесь и на рис. 2–4: окраска гематоксилином и эозином. ×125*

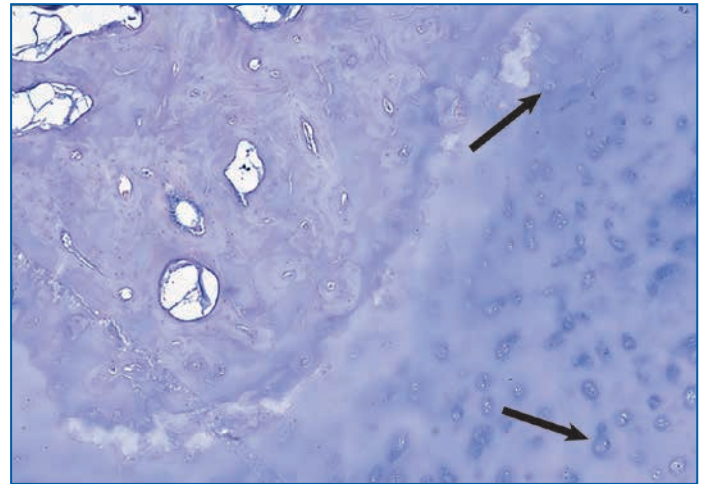
**Fig. 1.** Knee articular cartilage of the CG patient with post-traumatic OA phenotype.

*A — deep defect of articular cartilage affecting the subchondral bone; B — defect of articular cartilage within the middle zone.*

*Herein and in Fig. 2–4: H&E staining. ×125*

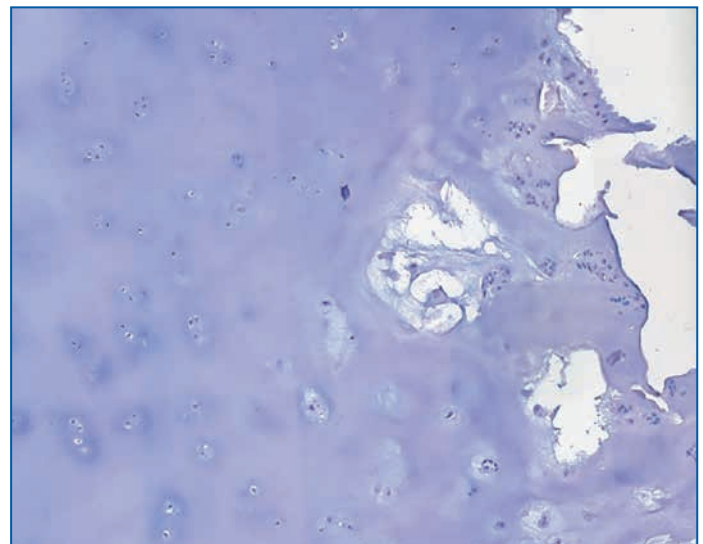
хряща до глубоких трещин с распространением в кальцифицированный хрящ, кластеры (15–30 клеток) гипертрофированных клеток в глубокой зоне СХ с большими участками ЭЦМ, редкие группы хондроцитов (6–7 клеток), расположенные равномерно по всему хрящу, потеря структуры и разволокнение ЭЦМ, замещение гиалинового хряща волокнистым, прерывистая базофильная линия, интенсивное прорастание сосудистых каналов из субхондральной кости в хрящ с его разрушением и оссификацией (рис. 3). При анализе элементов синовиальной оболочки обнаружены признаки выраженного хронического экссудативного воспаления с полнокровием сосудов на уровне посткапилляров и венул с формированием участков склерозирования и рубцевания за счет аморфных коллагеновых фибрилл, характерных для рыхлой неоформленной соединительной ткани на различных этапах ее дифференцировки. Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила  $6,4 \pm 0,5$  балла и соответствовала высокоуровневому синовиту 3-й степени.

Сухопутный хрящ бедренной и большеберцовой костей пациентов ОГ находился в фазе адаптивной перестройки разной степени выраженности в ряду по нарастанию ее интенсивности: посттравматический фенотип — эндокринный фенотип — воспалительный фенотип (рис. 4).



**Рис. 2.** Сухопутный хрящ КС пациента КГ при эндокринном фенотипе ОА (сахарный диабет 2 типа). Дистрофия хондроцитов в лакунах

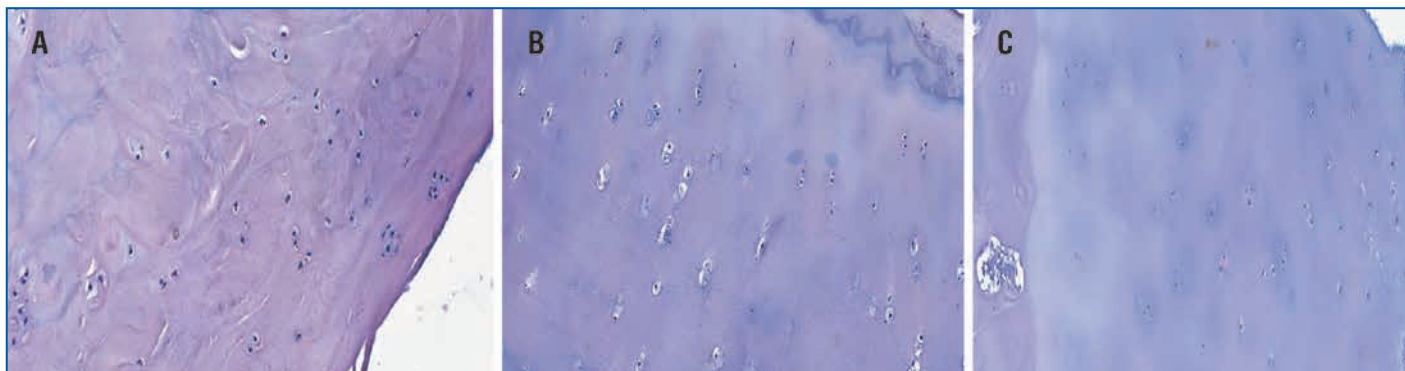
**Fig. 2.** Knee articular cartilage of the CG patient with endocrine OA phenotype (type 2 diabetes mellitus). Dystrophy of chondrocytes in the lacunae



**Рис. 3.** Поверхностный дефект суставного хряща КС пациента КГ при воспалительном фенотипе ОА

**Fig. 3.** Superficial defect of knee articular cartilage of the CG patient with inflammatory OA phenotype

Фаза адаптивной перестройки СХ включала следующие процессы разной степени выраженности в зависимости от клиничко-патогенетического фенотипа ОА: под поверхностным слоем регистрировали малодифференцированные хондроциты, в гомогенном матриксе встречались регенераты из малодифференцированных хондробластов, глубокая и промежуточная зоны СХ интенсивно воспринимали краситель, особенно вокруг изогенных групп хондроцитов, количество хондроцитов в лакунах составило 2 и более клеток с четко визуализируемыми базофильными ядрами, в регенератах и колонкообразных структурах интенсивная окраска свидетельствовала об активном синтезе гликозаминогликанов. Следовательно, морфологическая структура хряща в момент выполнения ТЭКС пациентам ОГ, принимавшим ХС, характеризовалась активными регенераторными процессами и наличием недифференцированных клеток.



**Рис. 4.** Суставной хрящ КС с элементами адаптивной перестройки и формированием изогенных групп хондроцитов в глубокой зоне при посттравматическом (А), эндокринном (В) и воспалительном (С) фенотипах ОА. Основная группа

**Fig. 4.** Knee articular cartilage with adaptive structural modification components and the development of isogenic groups of chondrocytes in the deep zone in patients with post-traumatic (A), endocrine (B) and inflammatory (C) OA phenotypes. The study group

Морфометрический анализ показал, что плотность изогенных групп хондроцитов в глубокой зоне хряща бедренной кости в подгруппах пациентов, принимавших ХС до ТЭКС, с учетом фенотипа составила в ряду по увеличению значения показателя: при посттравматическом фенотипе —  $1579 \pm 46,5$  единиц/мм<sup>2</sup> (ОГ/КГ:  $p=0,0002$ ), при эндокринном фенотипе —  $1787 \pm 38,6$  единиц/мм<sup>2</sup> (ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ), при воспалительном фенотипе —  $1888 \pm 37,3$  единиц/мм<sup>2</sup> (ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ), что в каждой из подгрупп пациентов было достоверно выше, чем в подгруппах пациентов, принимавших НПВП до ТЭКС, где с учетом фенотипа плотность составила в ряду увеличения показателя: при посттравматическом фенотипе —  $1154 \pm 42,4$  единиц/мм<sup>2</sup>, при эндокринном фенотипе —  $1295 \pm 9,3$  единиц/мм<sup>2</sup>, при воспалительном фенотипе —  $1492 \pm 15,4$  единиц/мм<sup>2</sup>.

Прием курса Хондрогарда до выполнения ТЭКС способствовал уменьшению выраженности морфологических проявлений синовита при ОА КС со снижением интенсивности этого процесса в ряду: воспалительный фенотип (GSS  $2,5 \pm 0,5$  балла; ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ) — эндокринный фенотип (GSS  $1,5 \pm 0,5$  балла; ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ) — посттравматический фенотип (GSS  $1,4 \pm 0,5$  балла; ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ), что в каждой из подгрупп пациентов было достоверно ниже, чем в подгруппах пациентов КГ.

При сравнительном полуколичественном анализе морфологии СХ пациентов с воспалительным, посттравматическим и эндокринным фенотипами ОА КС в КГ выявлена выраженная структурно-функциональная трансформация СХ (табл. 1): существенные различия между подгруппами пациентов отмечены по шкале Mankin — наихудшие показатели состояния хряща констатировали при посттравматическом фенотипе, наилучшие — при эндокринном фенотипе. Согласно оценке СХ с помощью шкалы OARSI минимальные значения были получены при эндокринном фенотипе. Статистически значимые различия между подгруппами посттравматического и воспалительного фенотипа отсутствовали.

Прием Хондрогарда за 2 мес. до ТЭКС сопровождался значимым снижением баллов по шкале Mankin у пациентов всех фенотипов ОА КС с наименьшим количеством баллов у пациентов с воспалительным фенотипом, а также существенным снижением баллов по шкале OARSI у пациентов всех фенотипов с наименьшим уровнем баллов у пациентов с эндокринным фенотипом (см. табл. 1).

При включении в исследование (визит 0) статистически значимых различий ни по одному из лабораторных показателей в КГ и ОГ выявлено не было (табл. 2). Однако установлены существенные различия по показателям биомаркеров костного метаболизма, метаболизма в хряще-

**Таблица 1.** Результаты морфологического исследования ткани суставного хряща у пациентов с воспалительным, посттравматическим и эндокринным фенотипами ОА КС в основной и контрольной группах (Me (Q1; Q3))

**Table 1.** The results of morphological assessment of articular cartilage tissue in in patients with knee OA inflammatory, post-traumatic and endocrine phenotypes in the study and control groups (Me (Q1; Q3))

Шкала / Scale	Фенотип / Phenotype			p (U-критерий Манна — Уитни) p (U-Mann-Whitney criterion)
	воспалительный inflammatory (1)	посттравматический post-traumatic (2)	эндокринный endocrine (3)	
<b>Контрольная группа / Control group (n=35)</b>				
Mankin, баллы / score	10,8 (10,5; 11,1)	12,6 (12,2; 12,9)	10,2 (9,9; 10,5)	$p_{1-2} < 0,001$ ; $p_{1-3} = 0,01$ ; $p_{2-3} < 0,001$
OARSI, степень / grade	3,2 (2,9; 3,5)	3,4 (3,2; 3,6)	2,6 (2,4; 2,8)	$p_{1-2} = 0,44$ ; $p_{1-3} = 0,002$ ; $p_{2-3} < 0,001$
<b>Основная группа / Study group (n=32)</b>				
Mankin, баллы / score	7,9 (7,7; 8,2), $p < 0,001^*$	10,5 (10,3; 10,9), $p < 0,001$	9,7 (9,5; 9,9), $p = 0,01$	$p_{1-2} < 0,001$ ; $p_{1-3} < 0,001$ ; $p_{2-3} = 0,0001$
OARSI, степень / grade	2,4 (2,2; 2,6), $p = 0,0001^*$	2,6 (2,4; 2,8), $p < 0,001$	2,2 (2,0; 2,3), $p = 0,005$	$p_{1-2} = 0,11$ ; $p_{1-3} = 0,18$ ; $p_{2-3} = 0,005$

**Примечание.** \* — статистическая значимость различий по сравнению с соответствующим показателем КГ (U-критерий Манна — Уитни).

**Note.** \* — statistical significance of the differences as compared to the relevant indicator in the CG (U-Mann-Whitney criterion).

**Таблица 2.** Сравнительный анализ результатов исследования биомаркеров в крови у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от фенотипа до и после операции (Me (Q1; Q3))  
**Table 2.** Comparative analysis of the measurements of blood biomarkers in patients of the study and control groups by phenotype: before and after surgery (Me (Q1; Q3))

Визит Visit	Контрольная группа / Control group				Основная группа / Study group			
	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	<i>p</i> (U-критерий Манна – Уитни) <i>p</i> (U-Mann-Whitney criterion)	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	<i>p</i> (U-критерий Манна – Уитни) <i>p</i> (U-Mann-Whitney criterion)
<b>ГК, нг/мл / Hyaluronic acid, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	72,5 (71,7; 74)	67 (65; 68,25)	68 (67; 69)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,06$	72,5 (71,75;74) ** $p=0,29$	67 (66; 67) ** $p=0,97$	68,5 (68; 69) ** $p=0,62$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,002$
Визит 1 Visit 1	70 (69; 71) * $p<0,001$	62 (60; 64,5) * $p=0,001$	62 (61; 64) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,64$	70 (69; 71) * $p<0,001$ ** $p=0,13$	58 (57; 58) * $p=0,0005$ ** $p=0,0002$	57,5 (57; 58) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,62$
Визит 2 Visit 2	71 (70; 72) * $p<0,001$	63 (62; 64) * $p=0,0001$	62 (61; 62) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,006$	71 (70; 72) * $p=0,001$ ** $p=0,13$	57 (56; 58) * $p=0,0002$ ** $p=0,001$	57 (56; 58) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,69$
<b>СРБ ультрачувствительный, мкг/мл / High-sensitivity C-reactive protein, µg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	7,7 (7,6; 7,8)	6,5 (6,4; 6,6)	7,4 (7; 7,5)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0002$ $p_{2-3}=0,0001$	7,7 (7,6; 7,7) ** $p=0,32$	6,5 (6,4; 6,6) ** $p=0,88$	7,25 (7; 7,6) ** $p=0,89$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	5 (4,47; 5,1) * $p<0,001$	4,5 (4,4; 4,6) * $p=0,0002$	5,4 (5,2; 5,8) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,11$ $p_{1-3}=0,0007$ $p_{2-3}=0,0001$	2,9 (2,8; 3) * $p<0,001$ ** $p<0,001$	3,4 (3,3; 3,4) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	4 (3,9; 4,1) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 2 Visit 2	5,8 (5,5; 6) * $p<0,001$	4,7 (4,3; 4,8) * $p=0,0002$	4,5 (4,4; 4,6) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,66$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,59$	3,6 (3,5; 3,7) * $p<0,001$ ** $p<0,001$	3,3 (3,3; 3,4) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	2,85 (2,7; 3) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0006$
<b>Адипсин, мкг/мл / Adipsin, µg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	4 (3,87; 4,02)	3,3 (3,3; 3,4)	4,4 (4,4; 4,5)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	4 (3,87; 4,02) ** $p=0,43$	3,4 (3,3; 3,4) ** $p=0,71$	4,5 (4,4; 4,6) ** $p=0,32$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	3,6 (3,5; 3,72) * $p<0,001$	3 (3; 3,1) * $p=0,0003$	3,9 (3,8; 4) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	3,1 (3,0; 3,2) * $p<0,001$ ** $p<0,001$	2,9 (2,8; 2,9) * $p=0,004$ * $p=0,0002$	3 (2,9; 3,1) * $p=0,0001$ * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,03$
Визит 2 Visit 2	3,5 (3,4; 3,52) * $p<0,001$	3,1 (3; 3,2) * $p=0,002$	3,8 (3,7; 3,9) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	3 (2,8; 3) * $p<0,001$ ** $p<0,001$	2,9 (2,8; 2,9) * $p=0,002$ ** $p=0,0002$	2,9 (2,8; 3) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,23$ $p_{1-3}=0,62$ $p_{2-3}=0,83$
<b>Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	40 (39; 41)	37 (36; 38)	44 (43; 45)	$p_{1-2}=0,0006$ $p_{1-3}=0,0006$ $p_{2-3}=0,0001$	40 (39; 42) ** $p=0,98$	37 (36; 37) ** $p=0,41$	44 (44; 45) ** $p=0,83$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	36 (36; 37,25) * $p<0,001$	35 (34; 35) * $p=0,0005$	42 (40; 42) * $p=0,0003$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	36 (36; 37,25) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	30 (30; 31) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	35 (34; 35) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,0006$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 2 Visit 2	35 (35; 36,25) * $p<0,001$	34 (33; 34) * $p=0,0002$	37 (36; 38) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,0001$	34 (33; 35) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	31 (31; 32) * $p=0,0005$ ** $p=0,07$	33 (32; 33) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,12$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,007$
<b>PIIАНР, мкг/мл / N-terminal propeptide of collagen IIα, µg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	3,85 (3,77; 4)	4,2 (4,2; 4,3)	4 (3,9; 4)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,14$ $p_{2-3}=0,0001$	3,9 (3,8; 3,9) ** $p=0,77$	4,2 (4,2; 4,2) ** $p=0,49$	3,9 (3,8; 3,9) ** $p=0,46$	$p_{1-2}=0,0002$ $p_{1-3}=0,46$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	3,85 (3,67; 3,9) * $p=0,12$	4,1 (4; 4,2) * $p=0,02$	3,9 (3,8; 3,9) * $p=0,03$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,38$ $p_{2-3}=0,0002$	3,4 (3,3; 3,4) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	3,2 (3,1; 3,3) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	3,4 (3,3; 3,5) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,72$ $p_{2-3}=0,006$
Визит 2 Visit 2	3,7 (3,57; 3,72) * $p=0,001$	4,1 (4,1; 4,1) * $p=0,01$	3,8 (3,7; 3,8) * $p=0,0005$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,08$ $p_{2-3}=0,0001$	3,4 (3,3; 3,5) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	3,2 (3,1; 3,3) * $p=0,0002$ ** $p=0,76$	3,4 (3,4; 3,5) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,77$ $p_{2-3}=0,0006$

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Визит Visit	Контрольная группа / Control group				Основная группа / Study group			
	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	$p$ (U-критерий Манна – Уитни) $p$ (U-Mann-Whitney criterion)	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	$p$ (U-критерий Манна – Уитни) $p$ (U-Mann-Whitney criterion)
<b>СТХ-1, нг/мл / C-terminal telopeptide of collagen type I, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	0,58 (0,57; 0,58)	0,61 (0,61; 0,62)	0,58 (0,58; 0,59)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,11$ $p_{2-3}=0,0001$	0,58 (0,57; 0,58) ** $p=0,86$	0,61 (0,6; 0,61) ** $p=0,26$	0,59 (0,58; 0,59) ** $p=0,55$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,08$ $p_{2-3}=0,0003$
Визит 1 Visit 1	0,57 (0,56; 0,58) * $p=0,02$	0,6 (0,59; 0,6) * $p=0,004$	0,56 (0,55; 0,56) 3,9/0,0001	$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}=0,13$ $p_{2-3}=0,0001$	0,54 (0,53; 0,54) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	0,52 (0,51; 0,53) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	0,53 (0,52; 0,54) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0009$ $p_{1-3}=0,11$ $p_{2-3}=0,01$
Визит 2 Visit 2	0,55 (0,55; 0,56) 4,1/0,0001	0,6 (0,59; 0,6) * $p=0,004$	0,56 (0,55; 0,57) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,24$ $p_{2-3}=0,0001$	0,54 (0,53; 0,54) * $p=0,002$ ** $p=0,0001$	0,52 (0,51; 0,53) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	0,53 (0,52; 0,53) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,14$
<b>Остеокальцин, нг/мл / Osteocalcin, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	3,0 (3; 3,1)	2,3 (2,2; 2,3)	2,4 (2,3; 2,5)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,008$	3,1 (3; 3,1) ** $p=0,27$	2,3 (2,2; 2,3) ** $p=0,82$	2,4 (2,4; 2,5) ** $p=0,44$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,002$
Визит 1 Visit 1	3,4 (3,3; 3,5) * $p=0,0001$	2,6 (2,5; 2,8) * $p=0,0003$	2,9 (2,8; 3) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0006$	4,2 (4; 4,3) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	4,2 (4,1; 4,3) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	3,6 (3,5; 3,7) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,72$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0002$
Визит 2 Visit 2	3,4 (3,3; 3,4) * $p=0,0001$	2,7 (2,6; 2,7) * $p=0,0002$	2,9 (2,8; 3) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,0001$	4,2 (4,1; 4,3) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	4,1 (4,1; 4,2) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	3,5 (3,4; 3,6) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,97$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
<b>ММП-3, нг/мл / Matrix metalloproteinase 3, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	39 (39; 40)	47 (46; 48)	37 (37; 38)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0004$ $p_{2-3}=0,0001$	40 (39; 40) ** $p=0,88$	46 (46; 47) ** $p=0,23$	38 (37; 38) ** $p=0,13$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	38 (38; 39) * $p=0,02$	45 (45; 46) 2,57/0,01	35 (35; 36) * $p=0,003$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,11$	34 (33; 34) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	33 (32; 34) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	35 (34; 35) * $p=0,03$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,23$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,01$
Визит 2 Visit 2	38 (37; 38) * $p=0,0004$	45 (45; 45) * $p=0,004$	35 (34; 35) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	34 (33,5; 35) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	29 (28; 30) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	33,5 (33; 34) * $p=0,01$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,29$ $p_{2-3}=0,0001$
<b>ММП-13, нг/мл / Matrix metalloproteinase 13, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	0,8 (0,8; 0,9)	1,2 (1; 1,2)	1,1 (1; 1,1)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0003$ $p_{2-3}=0,03$	0,8 (0,8; 0,9) ** $p=0,10$	1,2 (1,1; 1,2) ** $p=0,94$	1 (0,9; 1,1) ** $p=0,93$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	0,8 (0,77; 0,82) * $p=0,11$	1 (0,9; 1,1) * $p=0,03$	1 (0,9; 1) * $p=0,09$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0002$ $p_{2-3}=0,11$	0,7 (0,6; 0,7) * $p=0,003$ ** $p=0,001$	0,8 (0,7; 0,9) * $p=0,0003$ ** $p=0,0002$	0,8 (0,8; 0,9) * $p=0,001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,2$
Визит 2 Visit 2	0,8 (0,8; 0,9) * $p=0,17$	1 (0,9; 1) * $p=0,002$	0,9 (0,9; 1) * $p=0,03$	$p_{1-2}=0,0004$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,21$	0,7 (0,6; 0,7) * $p=0,001$ ** $p=0,003$	0,8 (0,7; 0,8) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	0,7 (0,6; 0,8) * $p=0,0003$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,45$ $p_{2-3}=0,11$
<b>СОМР, нг/мл / Cartilage oligomeric matrix protein, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	874 (862; 890)	878 (867; 885)	810 (793; 848)	$p_{1-2}=0,62$ $p_{1-3}=0,0004$ $p_{2-3}=0,001$	882 (870; 890,5) ** $p=0,93$	874 (868; 884) ** $p=0,96$	822 (804; 831) ** $p=0,27$	$p_{1-2}=0,53$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	790 (760; 798) 4,3/0,0001	810 (790; 825) * $p=0,0002$	762 (753; 783) * $p=0,0003$	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,07$ $p_{2-3}=0,004$	712 (694; 722) * $p=0,0001$ ** $p=0,001$	768 (758; 772) * $p=0,0007$ ** $p=0,0002$	714 (702; 720) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,67$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 2 Visit 2	742 (738; 750) * $p=0,0001$	790 (781; 809) * $p=0,0002$	740 (737; 757) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,74$ $p_{2-3}=0,0001$	725 (704; 732) * $p=0,003$ ** $p=0,001$	700 (688; 711) * $p=0,0003$ ** $p=0,0002$	717 (705; 721) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,20$ $p_{2-3}=0,09$



Окончание таблицы 2

Table 2 (continued)

Визит Visit	Контрольная группа / Control group				Основная группа / Study group			
	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	p (U-критерий Манна – Уитни) p (U-Mann-Whitney criterion)	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	p (U-критерий Манна – Уитни) p (U-Mann-Whitney criterion)
<b>ИЛ-6, пг/мл / Interleukin 6, pg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	85 (84; 86)	86 (85; 87)	78 (76; 79)	p <sub>1-2</sub> =0,20 p <sub>1-3</sub> =0,0004 p <sub>2-3</sub> =0,001	85 (84; 86) **p=0,45	86 (85; 87) **p=0,79	79 (77; 81) **p=0,29	p <sub>1-2</sub> =0,11 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,0001
Визит 1 Visit 1	80 (80; 82) *p<0,001	76 (75; 77) *p=0,0002	75 (74; 76) *p=0,002	p <sub>1-2</sub> =0,02 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,13	68 (66; 70) *p<0,001 **p<0,001	68 (68; 69) *p=0,0003 **p=0,0002	70 (68; 72) *p=0,0007 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,09 p <sub>1-3</sub> =0,67 p <sub>2-3</sub> =0,0001
Визит 2 Visit 2	82 (81; 82) *p<0,001	71 (70; 73) *p=0,0002	76 (74; 77) *p=0,008	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,0004	64 (62; 65) *p<0,001 **p<0,001	62 (60; 64) *p=0,0003 **p=0,0002	69,5 (68; 71) *p=0,0001 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,03 p <sub>1-3</sub> =0,20 p <sub>2-3</sub> =0,09
<b>ФНО-α, пг/мл / Tumor necrosis factor α, pg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	141 (139; 144)	130 (127; 133)	134 (133; 135)	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,11	142 (140,5; 143) **p=0,92	130 (127; 131) **p=0,63	133,5 (130; 135) **p=0,71	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,03
Визит 1 Visit 1	140 (138; 141) *p=0,002	126 (125; 128) *p=0,02	115 (112; 118) *p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,00001	118 (115; 121,5) *p<0,001 **p<0,001	110 (107; 112) *p=0,0003 **p=0,0002	107 (105; 110) *p=0,002 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,002 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,36
Визит 2 Visit 2	137 (135; 140) *p<0,001	114 (112; 115) *p=0,0002	113 (112; 114) *p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,84	124 (121,5; 126) *p<0,001 **p<0,001	100 (97; 102) *p=0,0003 **p=0,0002	107,5 (106; 109) *p=0,0002 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,0001
<b>Склеростин, пмоль/мл / Sclerostin, pmol/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	21,3 (20,9; 21,8)	30,6 (29,4; 31,3)	22,5 (22; 23,5)	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> =0,0001	21,1 (20,4; 21,5) **p=0,31	30,8 (29,2; 31,1) **p=0,57	22,3 (21,5; 23) **p=0,46	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,008 p <sub>2-3</sub> =0,0001
Визит 1 Visit 1	20,3 (19,8; 20,6) *p=0,002	26,8 (26,3; 27,3) *p=0,0002	20,7 (20,5; 21,7) *p=0,003	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> =0,0001	17,9 (17,2; 18,5) *p=0,0001 **p=0,0001	20,6 (20,2; 21,5) *p=0,0003 **p=0,0002	18,4 (17,9; 19,1) *p=0,0001 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,09 p <sub>2-3</sub> =0,0003
Визит 2 Visit 2	19,9 (19,6; 20,3) *p=0,0001	25,6 (24,4; 25,9) *p=0,0002	19,6 (19,5; 21) *p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,38 p <sub>2-3</sub> =0,0001	17,6 (17,4; 17,8) *p=0,0001 **p=0,0001	17,5 (16,8; 17,8) *p=0,0003 **p=0,0002	18,4 (17,7; 19,6) *p=0,002 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,48 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,001
<b>25 (ОН)D<sub>3</sub>, нг/мл / ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	20,1 (19,5; 20,7)	19,8 (19,1; 20,3)	20,4 (19,4; 20,9)	p <sub>1-2</sub> =0,49 p <sub>1-3</sub> =0,41 p <sub>2-3</sub> =0,11	20,4 (19,8; 20,8) **p=0,40	19,2 (18,9; 20,1) **p=0,63	19,9 (19,4; 20,4) **p=0,23	p <sub>1-2</sub> =0,006 p <sub>1-3</sub> =0,25 p <sub>2-3</sub> =0,12
Визит 1 Visit 1	21,3 (20,7; 21,8) *p=0,002	21,6 (20,7; 22,4) *p=0,001	21,5 (21,3; 22,3) *p=0,0008	p <sub>1-2</sub> =0,95 p <sub>1-3</sub> =0,11 p <sub>2-3</sub> =0,47	23,4 (22,8; 23,8) *p=0,0001 **p=0,0001	23,8 (23,3; 24,3) *p=0,0007 **p=0,0002	22,6 (22,1; 23,2) *p=0,01 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,14 p <sub>1-3</sub> =0,28 p <sub>2-3</sub> =0,03
Визит 2 Visit 2	20,6 (20,2; 21,2) *p=0,16	21,8 (21,4; 22,1) *p=0,0002	22,2 (22; 22,7) *p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0004 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,05	23,2 (22,6; 23,4) *p=0,0001 **p=0,0001	25,9 (25,1; 26,4) *p=0,0003 **p=0,0002	23,7 (23,4; 24,1) *p=0,0001 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,0001

Примечание. \* — внутригрупповые различия по сравнению с визитом 0, \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с соответствующим показателем КГ.

Note. \* In-group differences compared to visit 0, \*\* — statistical significance of the differences as compared with the relevant indicator in the CG.

вой ткани и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, гормоноподобных соединений в крови в зависимости от клинично-патогенетического фенотипа: у паци-

ентов с воспалительным фенотипом ОА КС имели место самые высокие уровни ГК, СРБ, остеокальцина, ФНО-α и самые низкие уровни ММП-13, склеростина по сравне-

нию с аналогичными показателями у пациентов с посттравматическим и эндокринным фенотипами при более высоких концентрациях адипсина, лептина,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и более низких показателях СТХ-1 при сравнении с аналогичными показателями в условиях посттравматического фенотипа, при более низких концентрациях адипсина, лептина в крови и более высоких показателях ММП-3, СОМР по сравнению с аналогичными показателями в условиях эндокринного фенотипа. Не получено статистически значимых различий по показателям концентрации РИАНР, СТХ-1 в крови пациентов с воспалительным и эндокринным фенотипами, концентрации СОМР при воспалительном и посттравматическом фенотипах, а также по содержанию  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови пациентов с воспалительным, посттравматическим фенотипами, с одной стороны, и эндокринным фенотипом — с другой (см. табл. 2).

На визите 1 (при выписке из стационара) регистрировали более выраженное статистически значимое снижение значений всех лабораторных тестов при существенном увеличении уровня остеокальцина и  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови пациентов всех фенотипов в ОГ по сравнению с КГ, за исключением концентрации ГК в крови пациентов с воспалительным фенотипом, значения которой не отличались от значений пациентов КГ с воспалительным фенотипом (см. табл. 2).

Через 3 мес. после проведения ТЭКС (визит 2) у пациентов всех фенотипов в ОГ отмечено дальнейшее существенное снижение всех биомаркеров в крови при значимом увеличении уровней остеокальцина и  $25(\text{OH})\text{D}_3$  по сравнению с КГ. Установлено, что на данном сроке наблюдения концентрация ГК у пациентов с воспалительным фенотипом в обеих группах, а также уровни лептина и РИАНР в крови пациентов с посттравматическим фенотипом обеих групп статистически значимо не различались (см. табл. 2).

Полученные результаты лабораторного тестирования крови позволили охарактеризовать на уровне эндотипов 3 клинко-патогенетических фенотипа ОА КС (воспалительный, посттравматический и эндокринный), а также детализировать механизмы противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно/болезньмодифицирующего эффектов ХС (препарат Хондрогард®).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных морфологической оценки гистоархитектоники СХ и результатов лабораторного тестирования крови у пациентов с ОА КС III стадии по К–L, перенесших операцию ТЭКС, и ОА контралатерального КС II стадии по К–L с высоким уровнем нагрузки на него в период реабилитации после ТЭКС, позволил охарактеризовать 3 клинко-патогенетических фенотипа ОА КС (воспалительный, посттравматический и эндокринный) с учетом эндотипических особенностей, а также детально представить механизмы противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно-модифицирующего эффектов ХС в парентеральной форме (препарат Хондрогард®) и обосновать эффективность и безопасность методов предоперационной фармакотерапии ОА, оказывающей влияние на качество послеоперационного периода.

Результаты морфологического анализа СХ пациентов КГ свидетельствуют об увеличении количества дистрофически измененных хондроцитов (крупные пустоты в клетках, деструкция цитоплазмы, полное разрушение цитоплазмы и ядра клетки, лакунообразные пустоты вокруг клеток,

рыхло расположенный зернистый компонент (протеогликаны), редкие отдельные тонкие коллагеновые фибриллы). Необходимо отметить, что самая высокая степень выраженности деструктивных процессов в СХ с нарушением зональности, дистрофических процессов в хондроцитах и нарушения метаболизма в ЭЦМ отмечена при посттравматическом фенотипе ОА КС.

Известно, что дегенеративный процесс, который мы наблюдали при всех фенотипах ОА, может привести к гипертрофии хондроцитов и их активации с aberrантной экспрессией провоспалительных и катаболических генов [24, 25]. Изменения в фенотипическом состоянии хондроцитов в поверхностной, промежуточной и глубокой зонах СХ при ОА КС сопровождаются нарушением синтеза коллагена II типа, а также коллагенов III, IX, XI и VI типов, регулирующих механотрансдукцию хондроцитов, опосредуя механические свойства перичеллюлярного матрикса [26]. Считают, что потеря коллагена II типа ускоряет гипертрофию хондроцитов через костный морфогенетический белок посредством сигнального пути SMAD1 [27].

Отмеченное выше нарушение структуры ЭЦМ, в КГ в наибольшей степени выраженное при посттравматическом фенотипе ОА, вероятно, отражает изменение метаболической активности и функции протеогликанов, имеющих одну или несколько цепей гликозаминогликанов, представленного агреганом, являющимся самым большим из них, образующим мультимолекулярный комплекс с ГК, где гликозаминогликаны кератан-сульфат и ХС должны присоединяться и стабилизироваться связывающими белками [28]. Этот процесс, вероятно, существенно нарушен при посттравматическом фенотипе ОА.

Обнаруженные нами морфологические признаки хронического экссудативного воспаления высокого уровня в синовиальной оболочке КС пациентов КГ, несмотря на прием НПВП до операции ТЭКС, в наибольшей степени выражены в подгруппе пациентов с воспалительным фенотипом ОА КС. Прием НПВП до операции ТЭКС позволил, вероятно, устранить в ближнесрочной перспективе острую фазу воспаления в клетках суставных тканей, однако не оказывал влияния на долгосрочные процессы, связанные с нарушением гомеостаза клеток суставных тканей, включая фенотипические изменения синовиоцитов и хондроцитов, активацию ферментов, разрушающих матрикс с одновременным дисбалансом экспрессии поверхностных рецепторов к различным цитокинам и ростовым факторам [29].

Прием НПВП до ТЭКС пациентами с эндокринным фенотипом ОА КС сопровождался менее выраженным в сравнении с посттравматическим фенотипом ОА нарушением зонального строения СХ, однако отмечена интенсификация патологических процессов СХ со стороны субхондральной кости (разрушение хряща в области субхондральной кости, отсутствие либо неровные контуры базофильной линии, проникновение сосудов из субхондральной кости), что свидетельствует о необходимости оптимизации предоперационной терапии с включением лекарственных средств, в механизме действия которых присутствует влияние на процессы ремоделирования в субхондральной кости и костный метаболизм, т. е. обладающих структурно/болезньмодифицирующим эффектом. Хроническое экссудативное воспаление средней степени выраженности в синовиальной оболочке КС у этой подгруппы пациентов, сохраняющееся после проведения стандартного предопе-

рационального курса НПВП, доказывает необходимость включения в предоперационную подготовку лекарственных средств, в спектре фармакологических эффектов которых присутствует как противовоспалительный, так и иммуномодулирующий эффект в отношении активности клеток врожденного и приобретенного иммунитета, широко представленных в суставных тканях и играющих ключевую роль в том числе в поддержании хронического экссудативного воспаления в синовиальной оболочке при эндокринном фенотипе ОА КС в неблагоприятных условиях нарушенного функционирования иммуноэндокринных сетевых взаимодействий.

Морфологические проявления механизма действия высокоочищенного ХС в парентеральной форме включали снижение интенсивности экссудативного воспаления и дегенеративной атрофии в синовиальной оболочке, наиболее выраженные в условиях посттравматического фенотипа ОА КС, признаки адаптивной перестройки СХ, наиболее выраженные при воспалительном фенотипе ОА КС: мало дифференцированные хондроциты в поверхностном слое, регенераты из мало дифференцированных хондробластов в гомогенном матриксе, увеличение плотности изогенных групп хондроцитов и количества хондроцитов с четко визуализируемыми базофильными ядрами, активный синтез гликозаминогликанов.

Морфологические проявления механизма противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно-модифицирующего эффектов ХС в парентеральной форме на уровне СХ и синовиальной оболочки и их выраженность в условиях трех клинико-патогенетических фенотипов ОА КС в декомпенсированной форме обусловлены специфической динамикой биомаркеров костного метаболизма, метаболизма хрящевой ткани и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, системных эндокринных нарушений и связанных метаболических изменений в СХ и синовиальной оболочке сустава, механического повреждения суставных тканей в крови.

Обнаруженное нами более выраженное, по сравнению с КГ, снижение уровня таких лабораторных показателей крови, как СРБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, лептин, адипсин, PIIANP, СТХ-1, ММП-3 и ММП-13, СОМР, склеростин при существенном увеличении уровня остеокальцина и 25(ОН) D<sub>3</sub> в крови пациентов всех фенотипов ОА КС в ОГ свидетельствует об интенсификации следующих молекулярных процессов в клетках суставных тканей: устранение тормозящего влияния склеростина на Wnt/ $\beta$ -катенин-сигнальную систему со снижением концентрации  $\beta$ -катенина в цитоплазме и ядре остеобласта и усилением пролиферации и дифференцировки остеобластов [30], стабилизация процессов костного ремоделирования с предотвращением дестабилизации хрящевой ткани со стороны субхондральной кости (СТХ-1, PIIANP, остеокальцин) [31], увеличение обмена коллагена I типа в костной ткани с активацией механизмов ремоделирования костной ткани у больных ОА в оперированном и контралатеральном КС [32–34], увеличение уровня синтеза коллагена II типа в хряще при ОА контралатерального КС (PIIANP), что соответствует данным других авторов [35], снижение степени системного и локального воспаления (синовит), ограничение дегенерации ЭЦМ и стабилизация уровня катаболических факторов в хрящевой ткани (СРБ, ГК, лептин, адипсин, ФНО- $\alpha$ , ММП-3) с замедлением темпов дегенерации хрящевой ткани в контралатеральном суставе [36–38], ограничение пато-

логического распада коллагена II типа и агрекана в хрящевой ткани контралатерального сустава, а также процессов дегенерации в субхондральной кости в обоих КС (ММП-13) [39, 40], уменьшение выраженности болевого синдрома (ИЛ-6, СОМР) [41]. Выраженность динамики содержания биомаркеров ключевых патологических процессов и регулируемых ими патобиохимических процессов различалась в подгруппах пациентов с разными фенотипами ОА КС, принимавших ХС в парентеральной форме до ТЭКС в предоперационном периоде: наиболее выраженное снижение уровня СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, СОМР (противовоспалительный и обезболивающий эффекты ХС) отмечено у пациентов с воспалительным фенотипом, уровня адипсина и лептина (противовоспалительный и метаболический эффекты ХС) — у пациентов с эндокринным фенотипом, концентрации ММП-13 — у пациентов с эндокринным и посттравматическим фенотипами (структурно/болезнь-модифицирующий эффект), концентрации склеростина, СТХ-1, PIIANP, ММП-3 при более значимом увеличении уровня остеокальцина (структурно/болезнь-модифицирующий эффект) — у пациентов с посттравматическим фенотипом; различия в увеличении уровня 25(ОН)D<sub>3</sub> (структурно/болезнь-модифицирующий эффект) получены в подгруппах посттравматического и эндокринного фенотипов ОА КС.

Следовательно, высокоочищенный ХС (препарат Хондрогард®), применявшийся в составе предоперационной подготовки к проведению ТЭКС у пациентов с ОА КС, продемонстрировал плеiotропное фармакологическое действие, включавшее противовоспалительный, обезболивающий, метаболический структурно/болезнь-модифицирующий эффекты, выраженность которых отличалась в условиях воспалительного, посттравматического и эндокринного фенотипов ОА КС.

Интересным представляется тот факт, что, несмотря на статистически значимое снижение уровня ГК в крови пациентов с воспалительным фенотипом в КГ и ОГ, отсутствовали статистически значимые различия в показателях ее концентрации в крови в обеих группах на визитах 1 и 2, а также существенные различия в уровнях лептина и PIIANP в крови пациентов с посттравматическим фенотипом в ОГ и КГ через 3 мес. после проведения ТЭКС. Полученные данные требуют проведения дополнительных исследований механизма формирования описанных эффектов ХС в отношении биомолекул — ГК и PIIANP с выполнением предварительного биоинформационного анализа межмолекулярных взаимодействий и их динамики при приеме парентеральной формы ХС (препарат Хондрогард®).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании у пациентов были выявлены различия в интенсификации процессов адаптивной перестройки во всех слоях СХ и выраженности ограничения воспаления в синовиальной оболочке КС, а также явлений дегенерации в области субхондральной кости после двухмесячного дооперационного курса терапии парентеральной формой ХС. Данные различия объясняются наличием у каждого конкретного пациента определенного клинико-патогенетического фенотипа ОА КС декомпенсированной формы (воспалительного, посттравматического, эндокринного) с особенностями исходной патоморфологической перестройки СХ. Лабораторное тестирование при прогрессирующей форме ОА КС продемонстриро-

вало, что применение предоперационного курса терапии парентеральной формой ХС (Хондрогард®) восстанавливает баланс содержания биомаркеров, относящихся к следующим кластерам: костного метаболизма (эффект наиболее выражен при посттравматическом фенотипе), метаболизма в хрящевой ткани и коллагена II типа (эффект наиболее выражен при посттравматическом и эндокринном фенотипах), синовиального и системного воспаления (эффект наиболее выражен при воспалительном фенотипе), механического повреждения (эффект наиболее выражен при посттравматическом фенотипе). Выраженность противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно/болезньмодифицирующего эффектов высокоочищенного ХС в парентеральной форме определяется эндотипом ОА, т. е. набором преобладающих биомаркеров (костного метаболизма, метаболизма в хряще и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, механического повреждения или их сочетания) в кластере с высокой экспрессией при конкретном фенотипе ОА. Полученные данные могут служить основанием для разработки персонализированных режимов терапии парентеральной формой ХС ОА разных локализаций, стадии и степени нарушения функции с учетом отнесения пациента к тому или иному фенотипу ОА.

Таким образом, проведенное исследование позволяет рекомендовать применение препарата Хондрогард® курсом 25 инъекций за 2 мес. до проведения ТЭКС с целью улучшения как непосредственных, так и отдаленных функциональных результатов оперативного вмешательства, а также проведение дополнительных исследований механизма действия ХС в отношении биомолекул ГК и ПИАНР. ▲

#### Литература / References

- Kloppenborg M., Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(3):242–248. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.002.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Hunter D.J., March L., Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10264):1711–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3.
- Buckwalter J.A., Mankin H.J., Grodzinsky A.J. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect*. 2005;54:465–480. PMID: 15952258.
- Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145–1153. DOI: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
- Samuel A.J., Kanimozhi D. Outcome measures used in patient with knee osteoarthritis: With special importance on functional outcome measures. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019;13(1):52–60. PMID: 30842718.
- Druban J.B., Sittler M.R., Barbe M.F., Balasubramanian E. Is osteoarthritis a heterogeneous disease that can be stratified into subsets? *Clin Rheumatol*. 2010;29(2):123–131. DOI: 10.1007/s10067-009-1301-1.
- Сарвилина И.В., Шавловская О.А., Громова О.А. и др. Современные достижения в фармакотерапии остеоартрита на основе эндо- и фенотипирования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(3):379–405. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.105. [Sarvilina I.V., Shavlovskaya O.A., Gromova O.A. Modern achievements in pharmacotherapy of osteoarthritis based on endo- and phenotyping. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (3): 379–405 (in Russ.)). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.105.
- Торшин И.Ю., Лила А.М., Загородний Н.В. и др. Разработка верифицированной шкалы риска остеоартрита на основе кросс-секционного исследования клинико-anamnestических параметров и фармакологического анамнеза пациентов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):70–79. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.158. [Torshin I.Yu., Lila A.M., Zagorodniy N.V. et al. Development of a verified osteoarthritis risk scale based on a cross-sectional study of clinical and anamnestic parameters and pharmacological anamnesis of patients. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):70–79 (in Russ.)). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.158.
- Korochina K., Chernysheva T., Korochina I. et al. Stratification of knee osteoarthritis: to the problem of phenotypes. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2022;30(2):35–50. DOI: 10.35465/30.2.2022.pp28-43.
- Luo Y., Samuels J., Krasnokutsky S. et al. A low cartilage formation and repair endotype predicts radiographic progression of symptomatic knee osteoarthritis. *J Orthop Traumatol*. 2021;22:10. DOI: 10.1186/s10195-021-00572-0.
- Сарвилина И.В., Минасов Т.Б., Лила А.М. и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. *РМЖ*. 2022;7:7–16. [Sarvilina I.V., Minasov T.B., Lila A.M. et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *RMJ*. 2022;7:7–16 (in Russ.)).
- Mertens M., Singh J. Biomarkers in arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop J*. 2011;5:92–105. DOI: 10.2174/1874325001105010092.
- Jordan J., Kraus V. Biomarkers in osteoarthritis: a clinical trials perspective. *Future Rheumatology*. 2006;1(5):587–596. DOI: 10.2217/17460816.1.5.587.
- Henrotin Y. Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):237–248. DOI: 10.1016/j.joca.2021.11.001.
- Oo W.M., Little Ch., Duong V., Hunter D.J. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2921–2945. DOI: 10.2147/DDDT.S295224.
- Latourte A., Kloppenburg M., Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):673–688. DOI: 10.1038/s41584-020-00518-6.
- Sabha M., Siaton B.C., Hochberg M.C. Lorecivivint, an intra-articular potential disease-modifying osteoarthritis drug. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(12):1339–1346. DOI: 10.1080/13543784.2020.1842357.
- Ghouri A., Conaghan P.G. Prospects for Therapies in Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(3):339–350. DOI: 10.1007/s00223-020-00672-9.
- Krenn V., Morawietz L., Burmester G.R. et al. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology*. 2006;49(4):358–364. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02508.x.
- Mankin H.J. Biochemical and metabolic aspects of osteoarthritis. *Orthop Clin North Am*. 1971;2(1):19–31. PMID: 4940528.
- Kraus V.B., Huebner J.L., DeGroot J., Bendele A. The OARSI histopathology initiative — recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 3(Suppl 3):S35–S52. DOI: 10.1016/j.joca.2010.04.015.
- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990. [Avtandilov G.G. Medical morphometry. M.: Meditsina; 1990 (in Russ.)).
- Kozhemyakina E., Lassar A., Zelzer E. A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation. *Development*. 2015;142(5):817–831. DOI: 10.1242/dev.105536.
- Goldring M., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):471–478. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
- Graham H.K., Holmes D.F., Watson R.B., Kadler K.E. Identification of collagen fibril fusion during vertebrate tendon morphogenesis. The process relies on unipolar fibrils and is regulated by collagen-proteoglycan interaction. *J Mol Biol*. 2000;295(4):891–902. DOI: 10.1006/jmbi.1999.3384.
- Chengjie L., Wang X., Qiu X. et al. Collagen type II suppresses articular chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis progression by promoting integrin  $\beta$ 1-SMAD1 interaction. *Bone Res*. 2019;7:8. DOI: 10.1038/s41413-019-0046-y.

28. Roughley P. Articular cartilage and changes in arthritis: noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of cartilage. *Arthritis Res.* 2001;3(6):342–347. DOI: 10.1186/ar326.
29. Mow V., Guo X. Mechano-electrochemical properties of articular cartilage: their inhomogeneities and anisotropies. *Annu Rev Biomed Eng.* 2002;4:175–209. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.4.110701.120309.
30. Hay E., Bouaziz W., Funck-Brentano T., Cohen-Solal M. Sclerostin and bone aging: a mini-review. *Gerontology.* 2016;62(6):618–623. DOI: 10.1159/000446278.
31. Enikő C., Tímea K., Juliánna A. et al. Correlation of Serum and Synovial Osteocalcin, Osteoprotegerin and Tumor Necrosis Factor-Alpha with the Disease Severity Score in Knee Osteoarthritis. *Acta Medica Marisiensis.* 2014;60(3):102–105. DOI: 10.2478/amma-2014-0021.
32. Hochberg M., Altman R., April K. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):465–474. DOI: 10.1002/acr.21596.
33. McAlindon T., Bannuru R., Sullivan M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
34. Kadler K. Matrix loading: assembly of extracellular matrix collagen fibrils during embryogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2004;72(1):1–11. DOI: 10.1002/bdrc.20002.
35. Brody L.T. Knee osteoarthritis: Clinical connections to articular cartilage structure and function. *Phys Ther Sport.* 2015;16(4):301–316. DOI: 10.1016/j.ptsp.2014.12.001.
36. Kiani C., Chen L., Wu Y.J. et al. Structure and function of aggrecan. *Cell Res.* 2002;12(1):19–32. DOI: 10.1038/sj.cr.7290106.
37. Nakagawa Y., Muneta T., Otabe K. et al. Cartilage derived from bone marrow mesenchymal stem cells expresses lubricin in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148777. DOI: 10.1371/journal.pone.0148777.
38. Ulrich-Vinther M., Maloney M.D., Schwarz E.M. et al. Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003;11(6):421–430. DOI: 10.5435/00124635-200311000-00006.
39. Melrose J., Fuller E.S., Roughley P.J. et al. Fragmentation of decorin, biglycan, lumican and keratan is elevated in degenerate human meniscus, knee and hip articular cartilages compared with age-matched macroscopically normal and control tissues. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R79. DOI: 10.1186/ar2453.
40. Sadatsuki R., Kaneko H., Kinoshita M. et al. Perlecan is required for the chondrogenic differentiation of synovial mesenchymal cells through regulation of Sox9 gene expression. *J Orthop Res.* 2017;35(4):837–846. DOI: 10.1002/jor.23318.
41. Van Vlijven J.P., Luijsterburg P.A., Verhagen A.P. et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(8):809–821. DOI: 10.1016/j.joca.2012.04.008.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Минасов Тимур Булатович** — д.м.н., профессор, профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0003-1916-3830.

**Лила Александр Михайлович** — д.м.н., член-корр. РАН, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-6068-3080.

**Назаренко Антон Герасимович** — д.м.н., профессор РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России; 127299, Россия, г. Москва, ул. Приорова, д. 10; ORCID iD 0000-0003-1314-2887.

**Сарвилина Ирина Владиславовна** — д.м.н., клинический фармаколог, генеральный директор ООО «МЦ «Новомедицина»; 344002, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, д. 74; ORCID iD 0000-0002-5933-5732.

**Загородний Николай Васильевич** — д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель клиники эндопротезирования суставов ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России; 127299, Россия, г. Москва, ул. Приорова, д. 10; заведующий кафедрой травматологии и ортопедии медицинского факультета ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-6736-9772.  
**Контактная информация:** Сарвилина Ирина Владиславовна, e-mail: isarvilina@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 16.01.2023.**

**Поступила после рецензирования 08.02.2023.**

**Принята в печать 07.03.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Timur B. Minasov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1916-3830.

**Aleksandr M. Lila** — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; Head of the Rheumatology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6068-3080.

**Anton G. Nazarenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS, Director of N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics; 10, Priorov str., Moscow, 127299, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1314-2887.

**Irina V. Sarvilina** — Dr. Sc. (Med.), clinical pharmacologist, Director General of LLC Medical Center "Novomeditsina"; 74, Sotsialisticheskaya str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5933-5732.

**Nikolay V. Zagorodny** — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of RAS, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Head of the Arthroplasty Clinic, N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics; 10, Priorov str., Moscow, 127299, Russian Federation; Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Medical Faculty, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6736-9772.

**Contact information:** Irina V. Sarvilina, e-mail: isarvilina@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 16.01.2023.**

**Revised 08.02.2023.**

**Accepted 07.03.2023.**