

Пространственное распределение протеогликанов суставного хряща бедренных мыщелков и тибияльного плато при экспериментальном остеоартрозе у крыс

П.А. Крылов¹, И.М. Романова¹, Е.Д. Великанова¹, В.В. Андрейцев²,
В.Л. Загребин², А.В. Терентьев², В.В. Новочадов¹

¹ ФГАОУ ВО Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия

² ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия

Резюме. *Введение.* В настоящее время крайне мало работ, посвященных изучению пространственного распределения протеогликанов суставного хряща бедренных мыщелков (БМ) и тибияльного плато (ТП) в норме и при экспериментальном остеоартрозе (ОА). Цель исследования – изучить пространственное распределение лубрицина и агреккана в суставном хряще БМ и ТП в норме и при экспериментальном ОА у крыс.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 15 самцах крыс линии Вистар массой 250–300 граммов. Были сформированы три группы: интактная, группа с ложной операцией и группа с экспериментальным ОА. Моделирование ложной операции и экспериментального ОА осуществлялось путем введения в полость коленного сустава физиологического раствора и медицинского талька, соответственно. Для оценки пространственного распределения протеогликанов проводились морфологические и иммуногистохимические (ИГХ) исследования с использованием антител к агреккану и лубрицину.

Результаты. Через 3 недели в группе с ОА толщина суставного хряща БМ была на 15% больше, а ТП на 11% меньше в сравнении с интактной группой ($p < 0,05$). В интактной группе численная плотность хондроцитов поверхностной зоны суставного хряща ТП была больше в 2,6 раза в сравнении с показателями в БМ, а через 3 недели при ОА наблюдалась обратная тенденция. Схожая закономерность была в промежуточной и глубокой зонах. ИГХ исследование выявило интенсивную положительную реакцию с антителами к лубрицину изогенных групп хондроцитов и экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) промежуточной зоны суставного хряща ТП в условиях экспериментального ОА.

Заключение. При экспериментальном ОА в суставном хряще БМ наблюдался интерстициальный рост, в то время как в ТП выявлены признаки разрушения суставной поверхности и хрящевого матрикса. При экспериментальном ОА происходит изменение распределения лубрицина. Для хондроцитов промежуточной зоны, локализованных на границе с поверхностной зоной, характерна положительная ИГХ реакция с антителами к лубрицину.

Ключевые слова: морфология, суставной хрящ, агреккан, лубрицин, бедренные мыщелки, тибияльное плато, остеоартроз, крыса

Для корреспонденции: Павел Андреевич Крылов. E-mail: krylov.pavel@volsu.ru

Для цитирования: Крылов П.А., Романова И.М., Великанова Е.Д., Андрейцев В.В., Загребин В.Л., Терентьев А.В., Новочадов В.В. Пространственное распределение протеогликанов суставного хряща бедренных мыщелков и тибияльного плато при экспериментальном остеоартрозе у крыс. Клини. эксп. морфология. 2024;13(2):53–60. DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.53-60.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых – кандидатов наук № МК-199.2022.1.4.

Статья поступила 29.09.2023. Получена после рецензирования 24.10.2023. Принята в печать 20.11.2023.

Spatial distribution proteoglycans articular cartilage of femoral condyles and tibial plateau in experimental osteoarthritis in rats

P.A. Krylov¹, I.M. Romanova¹, E.D. Velikanova¹, V.V. Andreycev²,
V.L. Zagrebin², A.V. Terentyev², V.V. Novochadov¹

¹ Volgograd State University, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. *Introduction.* Very few works have studied the spatial distribution of proteoglycans of the articular cartilage of femoral condyles (FCs) and the tibial plateau (TP) in normal and experimental osteoarthritis (OA).

The aim of the paper was to analyze the spatial distribution of lubricin and aggrecan in the articular cartilage of FCs and the TP in normal and experimental OA in rats.

Materials and methods. We divided 15 male Wistar rats (weight 250–300 g) into three groups: intact, undergone sham surgery, and having experimental OA. Sham surgery was done with intra-articular injection of saline solution, and experimental OA was modeled by intra-articular injection of medical talc. We performed morphological and immunohistochemical studies using antibodies to Aggrecan and Lubricin to assess the spatial distribution of proteoglycans.

Results. After 3 weeks in the group with OA, the thickness of the articular cartilage of FCs and the TP was 15% greater and 11% less, respectively, in comparison with that in the intact rats ($p < 0.05$). In the intact group, the numerical density of chondrocytes of the superficial zone of the articular cartilage of the TP was 2.6 times higher compared to that of FCs; after 3 weeks, the group with OA showed the opposite trend. A similar pattern was in the middle and deep zones. Immunohistochemistry revealed the presence of intense staining on lubricin of isogenic groups of chondrocytes and extracellular matrix (ECM) of the middle zone of the articular cartilage of the TP in experimental OA.

Conclusion. In experimental OA, we observed interstitial growth in the articular cartilage of FCs and signs of ECM destruction in superficial and middle zones of the articular cartilage of the TP. In experimental OA, the distribution of lubricin synthesis changes. For the middle zone chondrocytes, localized close to the surface zone, the color on lubricin is characteristic.

Keywords: morphology, articular cartilage, aggrecan, lubricin, femoral condyles, tibial plateau, osteoarthritis, rat

Corresponding author: Pavel V. Krylov. E-mail: krylov.pavel@volsu.ru

For citation: Krylov P.A., Romanova I.M., Velikanova E.D., Andreyev V.V., Zagrebina V.L., Terentyev A.V., Novochadov V.V. Spatial distribution proteoglycans articular cartilage of femoral condyles and tibial plateau in experimental osteoarthritis in rats. *Clin. exp. morphology.* 2024;13(2):53–60 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.53-60.

Funding. The study was supported by the grant from the President of the Russian Federation for state support for research by young Russian scientists – Candidates of Sciences, Project No. MK-199.2022.1.4.

Received 29.09.2023. **Received in revised form** 24.10.2023. **Accepted** 20.11.2023.

Введение

Остеоартроз (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний, им страдают примерно 15 миллионов человек в России [1] и более 300 миллионов человек в мире [2]. В связи с тем, что на возникновение и развитие ОА влияют такие факторы как возраст, высокие и неадекватные нагрузки на опорно-двигательный аппарат, ожирение, хронические воспалительные процессы, в настоящее время имеется тенденция к возрастанию частоты ОА в популяции [3, 4].

Безусловно, особенности строения суставного хряща обеспечивают ему определенную устойчивость к механическим нагрузкам, но она оказывается явно недостаточной при развитии ОА: происходит ремоделирование хрящевой ткани и ее компонентов [5], прогрессирует эндохондральное окостенение [6]. Это сопровождается повышением пролиферации хондроцитов, что может привести к их патологической кластеризации с параллельной активизацией их апоптоза [7, 8]. Одновременно с этим происходит нарушение баланса между синтезом и распадом компонентов хрящевого матрикса в целом, результатом которого является уменьшение объема суставного хряща [9]. Среди этих компонентов особый интерес представляют такие белки как агрекан и лубрицин, поскольку именно их баланс, по современным представлениям, определяет прочностные и трибологические свойства суставного хряща [10].

В клинической практике при постановке диагноза остеоартроза на поздних стадиях опираются в первую очередь на степень разрушения тиббиального плато (ТП), в том время как бедренным мышцелкам (БМ) уделяется гораздо меньше внимания [9], хотя они являются неотъемлемой частью коленного сустава и также участвуют в обеспечении его биомеханики [9, 11]. Исследование ремоделирования суставного хряща БМ, в частности пространственного распределения протеогликанов в нем, может быть использовано для разработки новых подходов к лечению ОА коленного сустава.

В связи с этим целью работы стало изучение пространственного распределения лубрицина и агрекана в суставном хряще БМ и ТП в норме и при экспериментальном ОА у крыс.

Материалы и методы

Образцы суставного хряща были взяты у 15 белых крыс – самцов линии Вистар массой 250–300 граммов. Все манипуляции осуществляли в соответствии с требованиями Руководства по содержанию и уходу за лабораторными животными и международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (Страсбург, 1986). Все проведенные работы одобрены комиссией по экспертизе исследований локального этического коми-

тета Волгоградского государственного медицинского университета (протокол № 069 от 11.09.2023).

У шести крыс контрольной группы для исследования были взяты 12 интактных коленных суставов. В экспериментальной группе, состоящей из шести крыс, также были взяты 12 коленных суставов, где моделирование ОА выполняли путем внутрисуставного введения суспензии стерильного медицинского талька («АГАТ-МЕД», Россия). Для исключения ошибочной интерпретации результатов нами была сформирована группа, включающая трех животных (шесть коленных суставов), с ложной операцией, заключающейся во внутрисуставном введении стерильного физиологического раствора. Всех животных выводили из эксперимента спустя 3 недели, вводя им десятикратную дозу рометара (Bioveta, Чехия) – 200 мг/кг массы.

Подготовку материала для гистологического исследования проводили по стандартному протоколу. Окрашивание препаратов осуществляли гематоксилином Майера и эозином Y, а также сафранином O [12].

Иммуногистохимическое выявление протеогликанов суставного хряща проводили в соответствии с протоколом, описанным в [13]. В работе были использованы первичные поликлональные кроличьи антитела к лубрицину 1:50 (DF13331, Affinity Biosciences, Китай [RRID: AB_2846350]) и агрекану 1:50 (DF7561 Affinity Biosciences, Китай [RRID: AB_2841055]). В качестве вторичных антител применяли козы антитела против кролика с пероксидазной меткой (S0001, Affinity Biosciences, Китай [RRID: AB_2839429]) в разведении 1:100 для всех антител. Набор DAB Chromogen (IS046, Cloud-Clone Corp., Китай) использовался для визуализации.

Фотопротоколирование микроскопических изменений проводили с помощью настольной системы визуализации EVOS FL (Thermo Fisher Scientific, США). Анализ изображений гистологических препаратов осуществляли в программе ImageJ v. 1.53t (National Institutes of Health, США). Морфометрия суставного хряща включала измерение толщины хряща (мкм), рельефа суставной поверхности (у.е.), численной плотности хондроцитов ($1/\text{мм}^3$) каждой зоны. Для оценки деградации суставного хряща БМ и ТП использовали балльную шкалу, разработанную международным сообществом по исследованию ОА – OARSI и адаптированную для исследования суставов лабораторных крыс [14].

ИГХ реакцию с агреканом и лубрицином в цитоплазме, межклеточном пространстве и экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ) оценивали полуколичественным методом: отсутствие реакции – 0; слабое окрашивание цитоплазмы хондроцитов – 1+, неполное (частичное окрашивание) территориального матрикса и хондроцитов – 2+, полное окрашивание хондроцитов и ЭЦМ – 3+.

Количественные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoftInc., США) с расчетом показателей: медиана, 1-й квартиль, 3-й квартиль ($Me [Q_1 \div Q_3]$). Для доказательства достоверности раз-

личий был применен критерий Краскела–Уоллиса для множественных групп и критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок ($p < 0,05$).

Результаты

У крыс интактной группы отсутствовали какие-либо повреждения суставного хряща БМ и ТП (оценка по шкале OARSI – 0 баллов). Внутрисуставное введение физиологического раствора приводило к незначительным изменениям суставного хряща, которые ограничивались появлением небольших участков слушивания клеток поверхностной зоны (оценка по шкале OARSI – 0–1 балл). На третьей неделе после введения медицинского талька при окрашивании гематоксилином и эозином и сафранином O обнаруживались значительные повреждения суставного хряща БМ и ТП. Наблюдались частичное или полное разрушение хрящевой ткани, множество гипертрофированных хондроцитов, а также сильное изменение рельефа суставной поверхности (оценка по шкале OARSI – 2–3 балла).

Морфометрия суставного хряща БМ и ТБ представлена в таблице 1.

В группе с ложной операцией толщина суставного хряща БМ была больше на 15%, а в группе с ОА на 20% в сравнении с величиной показателя у животных интактной группы ($p = 0,001$). При анализе рельефа суставной поверхности выявлены незначительные различия между исследуемыми группами ($p = 0,035$). В группе ложнооперированных крыс численная плотность клеток поверхностной зоны суставного хряща БМ была в 1,9 раза больше в сравнении с величиной показателя у интактных крыс, а после моделирования ОА в 2,3 раза больше ($p < 0,002$). Сходная зависимость выявлена для численной плотности клеток промежуточной зоны суставного хряща. При анализе численной плотности хондроцитов глубокой зоны различия между исследуемыми группами не выявлены ($p = 0,06$). В экспериментальных группах показаны достоверные различия толщины суставного хряща ТП, где при ОА данный параметр был меньше на 10,5%, а при ложной операции больше на 8% по сравнению с интактной группой ($p = 0,001$).

У крыс с ложной операцией рельеф суставной поверхности не имел значительных отличий по сравнению с животными интактной группы, но при этом значение данного показателя было выше на 2% в группе с ОА ($p = 0,025$). В группе с ложной операцией численная плотность хондроцитов поверхностной зоны суставного хряща ТП была в 1,5 раза меньше в сравнении с величиной показателя у интактных крыс, а после моделирования ОА в 2,8 раза меньше ($p = 0,007$). Сходная зависимость выявлена для численной плотности клеток промежуточной и глубокой зон суставного хряща ($p = 0,02$ и $p = 0,036$).

В ходе проведенного анализа выявлены морфологические различия между суставным хрящом БМ и ТП при ОА. Через 3 недели в группе с ОА толщина

суставного хряща БМ была на 15% больше, а ТП на 11% меньше в сравнении с крысами интактной группы. При анализе рельефа суставной поверхности между суставным хрящом БМ и ТП различия в исследуемых группах не выявлены. В интактной группе численная плотность хондроцитов поверхностной

зоны суставного хряща ТП была больше в 2,6 раза в сравнении с таковой в БМ ($p=0,0002$), а через 3 недели при ОА наблюдалась обратная картина ($p=0,007$). Сходная закономерность обнаружена для численной плотности хондроцитов промежуточной и глубокой зон суставного хряща БМ и ТП.

Таблица 1 | Table 1

Анализ морфометрических параметров суставного хряща бедренных мыщелков и тибияльного плато | Analysis of the morphometric parameters of femoral condyles and tibial plateau articular cartilage

| Морфологические параметры Morphological parameters | Группы Groups | | | Достоверность, критерий Краскела–Уоллиса Certainty, Kruskal–Wallis test |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---|
| | интактная intact | ложная операция sham surgery | остеоартроз osteoarthritis | |
| | Me (Q ₁ ÷Q ₃) | | | p |
| Суставной хрящ бедренных мыщелков Articular cartilage of femoral condyles | | | | |
| Толщина хряща, мкм Cartilage thickness, μm | 130* (100÷149) | 153* (137÷170) | 164* (131÷205) | 0,001 |
| Рельеф суставной поверхности, у.е. Configuration of the articular surface, с.у. | 1,02 (1,01÷1,03) | 1,04 (1,02÷1,07) | 1,03 (1,03÷1,06) | 0,035 |
| Численная плотность хондроцитов поверхностной зоны (1/мм ³) Numerical density of chondrocytes in the superficial zone (1/mm ³) | 109* (72÷122) | 207 (184÷290) | 255 (193÷323) | 0,002 |
| Численная плотность хондроцитов промежуточной зоны (1/мм ³) Numerical density of chondrocytes in the middle zone (1/mm ³) | 251* (160÷280) | 423 (365÷516) | 367* (259÷485) | 0,072 |
| Численная плотность хондроцитов глубокой зоны (1/мм ³) Numerical density of chondrocytes in the deep zone (1/mm ³) | 93* (61÷151) | 182 (83÷293) | 146* (132÷179) | 0,06 |
| Суставной хрящ тибияльного плато Articular cartilage of the tibial plateau | | | | |
| Толщина хряща, мкм Cartilage thickness, μm | 256* (228÷289) | 279* (244÷298) | 229* (157÷255) | 0,001 |
| Рельеф суставной поверхности, у.е. Configuration of the articular surface, с.у. | 1,01 (1,01÷1,02) | 1,01 (1,01÷1,03) | 1,03 (1,00÷1,05) | 0,025 |
| Численная плотность хондроцитов поверхностной зоны (1/мм ³) Numerical density of chondrocytes in the superficial zone (1/mm ³) | 289* (242÷317) | 193 (173÷276) | 102 (72÷156) | 0,007 |
| Численная плотность хондроцитов промежуточной зоны (1/мм ³) Numerical density of chondrocytes in the middle zone (1/mm ³) | 548* (302÷697) | 603 (501÷689) | 316* (249÷342) | 0,02 |
| Численная плотность хондроцитов глубокой зоны (1/мм ³) Numerical density of chondrocytes in the deep zone (1/mm ³) | 442* (179÷549) | 389 (251÷474) | 201* (99÷245) | 0,036 |

* Статистически значимые отличия параметров суставного хряща бедренных мыщелков и тибияльного плато, критерий Манна–Уитни ($p \leq 0,05$)

* Statistically significant differences in the parameters of the articular cartilage of femoral condyles and the tibial plateau, Mann–Whitney U-test ($p \leq 0.05$)

Проведенное ИГХ исследование пространственного распределения агрекана и лубрицина в суставном хряще БМ и ТП показало, что в зависимости от состояния суставного хряща происходит его изменение (рис. 1, табл. 2).

В суставном хряще БМ и ТП интактных животных были выявлены иммунопозитивные к агрекану и лубрицину хондроциты и ЭЦМ, распределение которых соответствует нормальному состоянию (рис. 1 А–С).

В группе ложнооперированных крыс умеренная ИГХ реакция на агрекан выявлена в промежуточной и глубокой зонах суставного хряща БМ и ТП, а также местами в поверхностной зоне. У животных с ОА суставного хряща ТП помимо умеренной реакции на антитела к агрекану промежуточной и глубокой зоны выявлена слабая реакция в поверхностной зоне, в то время как в БМ она отсутствовала. В частности, хорошо было выражено диффузное распределение

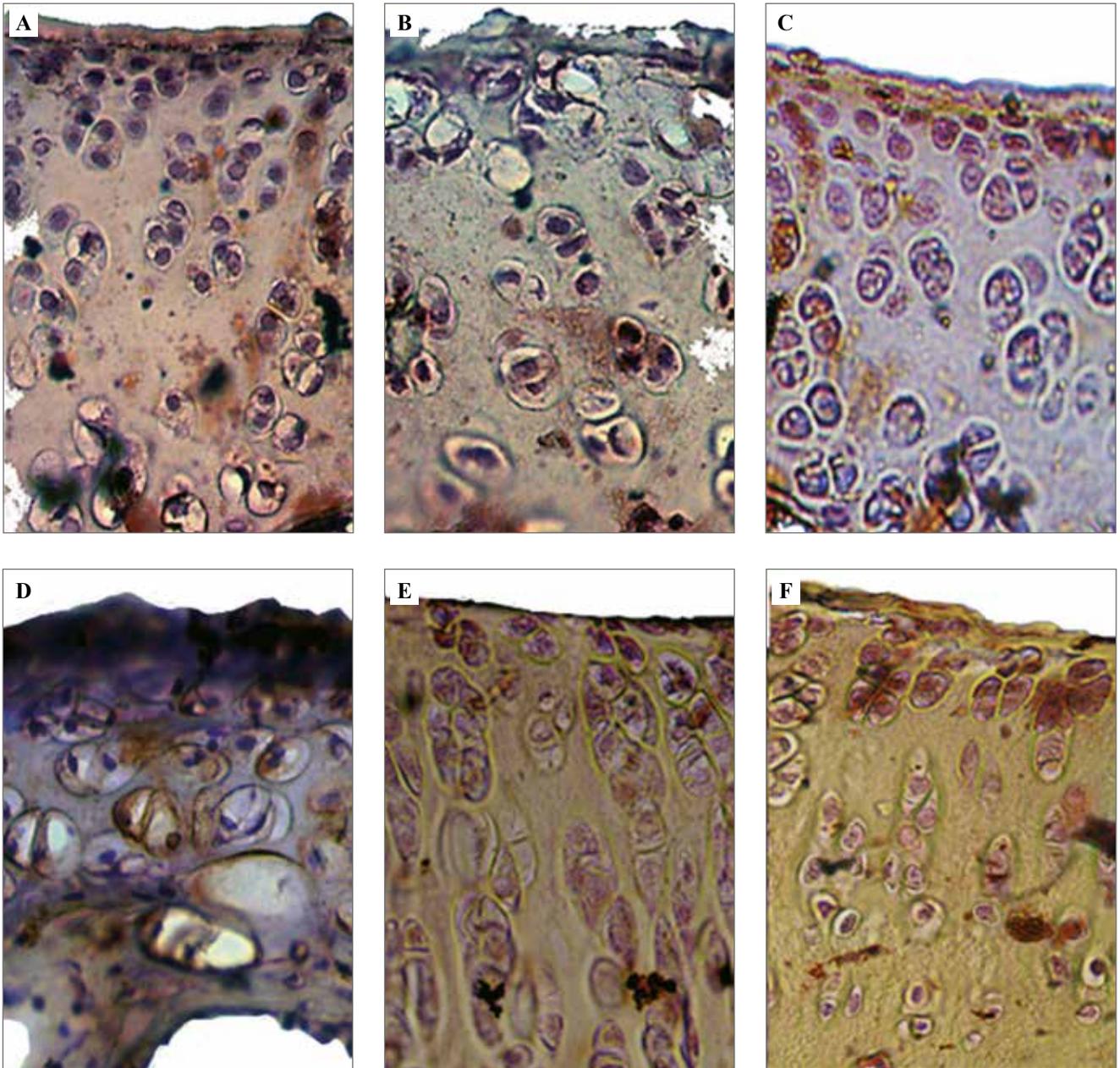


Рис. 1. Интактный суставной хрящ: А – тибального плато, В – бедренных мыщелков, ИГХ реакция на агрекан, С – бедренных мыщелков, ИГХ реакция на лубрицин. Суставной хрящ при ОА: D – бедренных мыщелков, E – тибального плато, ИГХ реакция на агрекан. F – суставной хрящ тибального плато, ИГХ реакция на лубрицин, $\times 400$

Fig. 1. Intact articular cartilage: A – tibial plateau, B – femoral condyles, IHC assay on aggrecan, C – femoral condyles, IHC assay on lubricin. Articular cartilage (OA): D – femoral condyles, E – tibial plateau, IHC assay on aggrecan. F – articular cartilage of the tibial plateau, IHC assay on lubricin, $\times 400$

Оценка интенсивности ИГХ реакции на лубрицин и агрекан в суставном хряще бедренных мышелков и тибияльного плато | Assessment of the intensity of lubricin and aggrecan staining in the articular cartilage of femoral condyles and the tibial plateau

| Группы Groups | Распределение агрекана (баллы), Me (Q) Distribution the aggrecan (scores), Me (Q) | | | |
|--|---|---|--|---|
| | суставной хрящ бедренных мышелков articular cartilage of the femoral condyles | | суставной хрящ тибияльного плато articular cartilage of the tibial plateau | |
| | поверхностная зона superficial zone | промежуточная и глубокая зоны middle and deep zones | поверхностная зона superficial zone | промежуточная и глубокая зоны middle and deep zones |
| Интактная Intact | 0 | 2 (1–3) | 0 | 2 (1–3) |
| Ложная операция Sham surgery | 0 | 2 (1–2) | 0 (0–1) | 2 (1–2) |
| Остеоартроз Osteoarthritis | 0 | 2 (1–2) | 1 (0–1) | 2 (1–2) |
| Распределение лубрицина (баллы), Me (Q) Lubricin distribution (scores), Me (Q) | | | | |
| Интактная Intact | 2 (2–3) | 0 | 1 (1–2) | 0 |
| Ложная операция Sham surgery | 1 (1–2) | 0 | 2 (2–3) | 1 (0–1) |
| Остеоартроз Osteoarthritis | 1 (0–1) | 1 (0–1) | 1 (0–1) | 3 (2–3) |

маркера: в цитоплазме хондроцитов и ЭЦМ в границах изогенных групп (рис. 1 D, E).

В группе с ложной операцией и группе с ОА через 3 недели была выявлена слабая реакция на лубрицин в поверхностной зоне суставного хряща БМ и ТП. У животных с экспериментальным ОА обнаружено наличие умеренной или сильной положительной реакции на лубрицин в хондроцитах изогенных групп и ЭЦМ, на границе промежуточной и поверхностной зон в хряще БМ и ТП (рис. 1 F). Перераспределение лубрицина может быть связано с частичным разрушением поверхностной зоны суставного хряща ТП и потерей хондроцитов III типа.

Обсуждение

Полученные данные указывают прежде всего на закономерный результат повреждения суставного хряща ТП вследствие искусственного снижения лубрикативных свойств синовиальной жидкости, вызванных введением медицинского талька [15, 16]. Исследования суставного хряща БМ в значительной степени направлены на изучение физико-химических и трибологических свойств у пациентов с различной этиологией ОА [17, 18] либо прилегающих тканей [19]. В результате проведенных исследований мы также смогли наблюдать различия в морфологических параметрах суставного хряща БМ и ТП в норме и при экспериментальном ОА. При повреждении целостности суставной сумки и моделировании повреждения происходит разрушение суставного хряща ТП и при этом наблюдается интерсти-

циальный рост суставного хряща БМ за счет деления хондроцитов и увеличения синтеза компонентов ЭЦМ, что, возможно, является одним из компенсаторных механизмов при ОА.

В ходе исследования пространственного распределения основных протеогликанов суставного хряща мы подтвердили, что на третьей неделе после моделирования ОА снижается интенсивность ИГХ реакции на агрекан и лубрицин [20]. Изначально предполагалось, что при развитии ОА вполне закономерно произойдет полное или частичное разрушение поверхностной зоны суставного хряща, которое в итоге приведет к гибели хондроцитов поверхностной зоны и уменьшению синтеза лубрицина. В перспективе такая тенденция должна была вызвать полное необратимое разрушение суставного хряща. Анализ результатов ИГХ суставного хряща ТП показал, что хондроциты промежуточной зоны в условиях разрушения поверхностной зоны и гибели клеток, предположительно, начинают осуществлять синтез лубрицина.

Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшего изучения ремоделирования, тканевой инженерии [21] суставного хряща в условиях ОА коленного сустава, а также применения клеточных технологий для восстановительной медицины [22]. Это предполагает проведение дополнительных исследований, особенно при длительных экспериментах в отношении влияния на морфологические показатели хрящевой ткани и хондроцитов, а также специфических маркеров разрушения хрящевого матрикса в каждой зоне суставного хряща.

Заключение

В ходе исследования пространственного распределения агрекана и лубрицина в норме и при экспериментальном остеоартрозе, вызванном путем внутрисуставного введения медицинского талька в полость коленного сустава, выявлены два факта, имеющие отношение к регенерации суставного хряща при развитии остеоартроза.

Суставной хрящ бедренных мышцелков и суставной хрящ тибиаляного плато морфологически различаются как в норме, так и при экспериментальном остеоартрозе. В частности, при моделировании остеоартроза у суставного хряща бедренных мышцелков был зафиксирован интерстициальный рост, в то время как суставной хрящ тибиаляного плато имел признаки разрушения суставной поверхности и хрящевого матрикса в целом по сравнению с интактным суставным хрящом.

При экспериментальном остеоартрозе изменяется распределение лубрицина. В хондроцитах и экстрацеллюлярном матриксе промежуточной зоны, локализованных на границе с поверхностной зоной, для которых характерно синтезировать агрекан, выявляется положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к лубрицину.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – П.А. Крылов,

В.В. Новочадов.

Сбор и обработка материала – И.М. Романова, Е.Д. Великанова,

В.В. Андрейцев, А.В. Терентьев, П.А. Крылов.

Написание текста – П.А. Крылов.

Редактирование – В.Л. Загребин, В.В. Новочадов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – P.A. Krylov, V.V. Novochadov.

Collected the data and performed the analysis – I.M. Romanova, E.D. Velikanova, V.V. Andreyev, A.V. Terentyev, P.A. Krylov.

Wrote the paper – P.A. Krylov.

Edited the manuscript – V.L. Zagrebina, V.V. Novochadov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Portyannikova O.O., Tsvinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.H.* Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. Современная ревматология. 2019;13(2):105–111. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111. *Portyannikova OO, Tsvinger SM, Govorin AV, Romanova EN.* Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):105–111 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111.
2. *Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, Stefánsdóttir L, Zhang Y, Coutinho de Almeida R et al.* Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. Cell. 2021;184(18):4784–818.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.038.
3. *Новиков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И.* Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы). Гений ортопедии. 2021;27(1):112–120. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120. *Novakov VB, Novakova ON, Churnosov MI.* Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review). Genij Ortopedii = Orthopaedic Genius. 2021;27(1):112–120 (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120.
4. *Abujaber S, Altubasi I, Hamdan M, Al-Zaben R.* Impact of end-stage knee osteoarthritis on perceived physical function and quality of life: a descriptive study from Jordan. PloS One. 2023;18(6):e0286962. DOI: 10.1371/journal.pone.0286962.
5. *Li Z, Lu J.* CircRNAs in osteoarthritis: research status and prospect. Front Genet. 2023;14:1173812. DOI: 10.3389/fgene.2023.1173812.
6. *Dreier R.* Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: the developmental aspect of degenerative joint disorders. Arthritis Res Ther. 2010;12(5):216. DOI: 10.1186/ar3117.
7. *Chen H, Tan XN, Hu S, Liu RQ, Peng LH, Li YM et al.* Molecular mechanisms of chondrocyte proliferation and differentiation. Front Cell Dev Biol. 2021;9:664168. DOI: 10.3389/fcell.2021.664168.
8. *Wu X, Sun S, Wu X, Sun Z.* Multitech-based study on medicinal material basis and action mechanism of herbal formula Xian-Ling-Gu-Bao capsule in treatment of osteoarthritis. Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:6986372. DOI: 10.1155/2022/6986372.
9. *Zhang H, Wang L, Cui J, Wang S, Han Y, Shao H et al.* Maintaining hypoxia environment of subchondral bone alleviates osteoarthritis progression. Sci Adv. 2023;9(14):eabo7868. DOI: 10.1126/sciadv.abo7868.
10. *Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C.* Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: what else is new? An update. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6405. DOI: 10.3390/ijms24076405.
11. *Liu Z, Hui Mingalone CK, Gnanatheepam E, Hollander JM, Zhang Y, Meng J et al.* Label-free, multi-parametric assessments of cell metabolism and matrix remodeling within human and early-stage murine osteoarthritic articular cartilage. Commun Biol. 2023;6(1):405. DOI: 10.1038/s42003-023-04738-w.
12. *Schmitz N, Laverty S, Kraus VB, Aigner T.* Basic methods in histopathology of joint tissues. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18 Suppl 3:S113–6. DOI: 10.1016/j.joca.2010.05.026.
13. *Kim SW, Roh J, Park CS.* Immunohistochemistry for pathologists: protocols, pitfalls, and tips. J Pathol Transl Med. 2016;50(6):411–18. DOI: 10.4132/jptm.2016.08.08.
14. *Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier JP, Revell PA et al.* Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. Osteoarthritis Cartilage. 2006;14(1):13–29. DOI: 10.1016/j.joca.2005.07.014.
15. *Щелкунова Е.И., Воронаева А.А., Русова Т.В., Штонус И.С.* Применение экспериментального моделирования при изучении патогенеза остеоартроза (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2019;39(2):27–39. DOI: 10.15372/SSMJ20190203. *Shchelkunova EI, Voropaeva AA, Rusova TV, Shtopis IC.* The application of experimental modeling to the study of the osteoarthrosis pathogenesis (review). Sibirskij Nauchnyj

- Medicinskij Zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal. 2019;39(2):27–39 (In Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20190203.
16. Османова С.О., Османов О.О., Алимханова А.А. Особенности возникновения экспериментального остеоартроза, индуцированного дексаметазоном и тальком. Молекулярная медицина. 2023;21(1):50–55. DOI: 10.29296/24999490-2023-01-07. Osmanova SO, Osmanov OO, Alimkhanova AA. Features of experimental osteoarthritis caused by dexamethasone and talc. Molekulyarnaya Meditsina = Molecular Medicine. 2023;21(1):50–55 (In Russ.). DOI: 10.29296/24999490-2023-01-07.
 17. Yokuş A, Toprak M, Arslan H, Toprak N, Akdeniz H, Gündüz AM. Evaluation of distal femoral cartilage by B-mode ultrasonography and shear wave elastography in patients with knee osteoarthritis: a preliminary study. Acta Radiol. 2021;62(4):510–514. DOI: 10.1177/0284185120930642.
 18. Deng W, Lin M, Yu S, Liang H, Zhang Z, Liu C. Quantifying region-specific elastic properties of distal femoral articular cartilage: a shear-wave elastography study. Appl Bionics Biomech. 2022;2022:9406863. DOI: 10.1155/2022/9406863.
 19. Koller U, Waldstein W, Krenn V, Windhager R, Boettner F. Varus knee osteoarthritis: elevated synovial CD15 counts correlate with inferior biomechanical properties of lateral-compartment cartilage. J Orthop Res. 2018;36(3):841–46. DOI: 10.1002/jor.23708.
 20. Bhatti FU, Jeong YH, Kim DG, Yi AK, Brand DD, Hasty KA et al. Characterization of non-invasively induced post-traumatic osteoarthritis in mice. Antioxidants (Basel). 2022;11(9):1783. DOI: 10.3390/antiox11091783.
 21. Арутюнян И.В., Дубовая Т.К. Криоконсервация тканеинженерных конструкций для регенеративной медицины. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(2):6–12. DOI: 10.31088/CEM2021.10.2.6-12. Arutyunyan IV, Dubovaya TK. Cryopreservation of tissue-engineered constructs in regenerative medicine. Clinical and experimental morphology. 2021;10(2):6–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.2.6-12.
 22. Матвеева Д.К., Андреева Е.П., Новиков Н.Н., Пустовой В.И., Буравкова Л.Б. Структурная организация и состав внеклеточного матрикса мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при различном уровне содержания кислорода *in vitro*. Клиническая и экспериментальная морфология. 2020;9(1):57–63. DOI: 10.31088/CEM2020.9.1.57-63. Matveeva DK, Andreeva EP, Novikov NN, Pustovoy VI, Buravkova LB. Structural organization and composition of extracellular matrix of multipotent mesenchymal stromal cells under different oxygen levels *in vitro*. Clinical and experimental morphology. 2020;9(1):57–63 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2020.9.1.57-63.

Информация об авторах

Павел Андреевич Крылов – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и биоинженерии Волгоградского государственного университета.

Ирина Михайловна Романова – студентка 5-го курса кафедры биологии и биоинженерии Волгоградского государственного университета.

Екатерина Дмитриевна Великанова – студентка 5-го курса кафедры биологии и биоинженерии Волгоградского государственного университета.

Владимир Владимирович Андрейцев – студент 4-го курса кафедры биологии и биоинженерии Волгоградского государственного университета.

Валерий Леонидович Загребин – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии Волгоградского государственного медицинского университета.

Андрей Владимирович Терентьев – старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии Волгоградского государственного медицинского университета.

Валерий Валерьевич Новочадов – доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии и биоинженерии Волгоградского государственного университета.

Author information

Pavel A. Krylov – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University. <https://orcid.org/0000-0001-9587-5886>

Irina M. Romanova – 5th-year Student, Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University. <https://orcid.org/0009-0000-8635-8529>

Ekaterina D. Velikanova – 5th-year Student, Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University. <https://orcid.org/0009-0003-4093-7447>

Vladimir V. Andreycev – 4th-year Student, Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University. <https://orcid.org/0000-0001-9755-818X>

Valeriy L. Zagrebina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-9559-9196>

Andrey V. Terentyev – Senior Lecturer, Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University. <https://orcid.org/0009-0009-7972-3941>

Valeriy V. Novochadov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University. <https://orcid.org/0000-0001-6317-7418>