

Молекулярные и клеточные эффекты внутрисуставного введения бетаметазона при экспериментальном остеоартрите**М.А. Кабалык, В.А. Невзорова, В.С. Дубов, М.А. Цыганков, Т.С. Коваленко**Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования
«Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия**Molecular and cellular effects of intraarticular injection of betamethasone in experimental osteoarthritis****M.A. Kabalyk, V.A. Nevzorova, V.S. Dubov, M.A. Tsygankov, T.S. Kovalenko**

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Цель. Оценить процесс ремоделирования суставного хряща (СХ) и субхондральной кости (СХК), экспрессию тканевой матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9), эндотелиального фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при экспериментальном остеоартрите (ОА).**Материалы и методы.** Экспериментальное сравнительное исследование было проведено на 12 беспородных морских свинок обоего пола в возрасте 28–30 недель, которые были разделены на 2 группы по 6 животных в каждой. В контрольной и опытной группе моделировали повреждение коленных суставов задних лап механическим путем через нанесение закрытой скарификационной травмы стерильной иглой. В контрольной группе животным лечение не проводилось. Экспериментальным животным через две недели после травмы вводили внутрисуставно 1 раз в 2 недели раствор бетаметазона (БМЗ) из расчёта 0,1 мг/кг. На 30, 45 и 60 сутки выведены из опыта по 2 особи из каждой группы, после чего производили забор образцов поврежденных суставов. Для выявления тканевой экспрессии VEGF и MMP-9 применяли иммуногистохимический метод. **Результаты.** На 30 сутки эксперимента у животных, получивших БМЗ, отмечалось статистически значимое снижение числа VEGF-позитивных хондроцитов и плотности преципитатов, увеличение количества положительных хондроцитов и плотности тканевой реакции на MMP-9 относительно контроля. На 45 день эксперимента отмечалось статистически значимое снижение по сравнению с группой контроля количества VEGF-позитивных клеток и плотности преципитатов, увеличение количества хондроцитов положительных к MMP-9. На 60 день после введения БМЗ установлено значимо более низкое число клеток, положительных на VEGF, и плотности депозитов, значимо более высокая плотность MMP-9-положительных преципитатов относительно контрольной группы. **Заключение.** Внутрисуставные инъекции БМЗ оказывают негативное влияние на СХ и СХК. Ремоделирование тканей суставов реализуется через механизмы активации деградации межклеточного матрикса, о чём свидетельствует высокая экспрессия MMP-9. БМЗ блокирует патологический ангиогенез путём ингибирования VEGF.**Ключевые слова:** остеоартрит, фактор роста эндотелия сосудов, матриксная металлопротеиназа-9, животная модель, суставной хрящ, субхондральная кость**The objective** of the study was to assess articular cartilage (AC) and subchondral bone (SCB) remodeling, expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in tissues, vascular endothelial growth factor (VEGF) in experimental osteoarthritis (OA). **Material and methods** Experimental comparative study was conducted on 12 outbred guinea pigs of both sexes aged 28–30 weeks that were divided into 2 groups of 6 animals each. An injury to the knee joints of hind limbs of control and experimental animals was mechanically simulated by closed scarification using a sterile needle. No treatment was provided for controls. Experimental animals were given an intraarticular injection of betamethasone (BMZ) of 0.1 mg/kg every two weeks after two weeks of injury. Two subjects of each group were euthanized at 30, 45, 60 days and knee samples collected. Immunohistochemical expression of VEGF and MMP-9 was determined in tissues. **Results** A statistically significant decrease in VEGF positive chondrocytes and precipitate density, an increase in positive chondrocytes and intensity of tissue response to MMP-9 as compared to those in controls was observed in BMZ animals at 30 days of experiment. A statistically significant decrease in VEGF positive cells and precipitate density, an increase in VEGF positive chondrocytes as compared to those in controls were observed in BMZ animals at 45 days of experiment. Significant reduction in VEGF positive cells and deposit density, significantly higher density of MMP-9 positive precipitates as compared to those in controls were noted at 60 days of BMZ injections. **Conclusion** Intraarticular injections of BMZ demonstrated a negative effect on AC and SCB with articular tissue remodeling initiated through activation mechanisms of extracellular matrix degradation, as evidenced by high expression of MMP-9. BMZ was shown to block pathological angiogenesis via VEGF inhibition.**Keywords:** osteoarthritis, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase 9, animal model, articular cartilage, subchondral bone

Приоритетным направлением современной ортопедии является разработка и внедрение эффективных, безопасных и патогенетически обоснованных методов лечения остеоартрита (ОА). Актуальность изучения дегенеративно-воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата обусловлена их высокой распространённостью среди населения, ростом первичной заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, отсутствием надёжных и эффективных стратегий лечения [1].

К консервативным методам купирования ОА, согласно рекомендациям экспертов OARSI, относятся нефармакологические и фармакологические методы, включающие применение нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетомифена, препаратов с замедленным

структурно-модифицирующим эффектом, внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты и глюкокортикостероидов [2]. Применение последних в реальной клинической практике сопряжено с рядом дискуссионных вопросов. Во-первых, принято полагать, что локально стероиды при ОА допустимо использовать только при наличии синовиита пораженного сустава [3]. Во-вторых, применение кортикостероидов ассоциировано с неблагоприятным влиянием на ткани суставов, главным образом, на суставной хрящ (СХ) [4]. В-третьих, системное и локальное применение глюкокортикостероидов оказывает неблагоприятное влияние на структуру костной ткани, способствуя развитию остеопороза [5]. С другой стороны, в ряде исследований данный класс препаратов показал положительные краткосрочные эффекты при ОА

в плане уменьшения боли и функционального дефицита [2], что позволило экспертам рекомендовать его для лечения ОА.

Несмотря на многолетний практический опыт применения внутрисуставных и периартикулярных инъекций кортикостероидов при ОА, остаются невыясненными оказываемые ими эффекты в отношении СХ и субхондральной кости

(СХК). Не менее актуальным остаётся вопрос о влиянии повторных инъекций стероидов на ткани суставов.

Цель исследования – дать оценку процесса ремоделирования СХ и СХК, экспрессии тканевой матричной металлопротеиназы-9 (ММР-9), эндотелиального фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при экспериментальном ОА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное сравнительное исследование было проведено на 12 беспородных морских свинках обоего пола в возрасте 28–30 недель, массой 490–700 г, содержащихся в стандартных условиях вивария НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Сомова. Протокол экспериментов был составлен в соответствии с Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях (принятой Советом Европы в 1986 г.), с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики»; он соответствует требованиям Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2000 г.), одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Животные были разделены на 2 группы. В контрольной (6 животных) и опытной (6 животных) группах моделировали повреждение коленных суставов задних лап механическим путем через нанесение закрытой скарификационной травмы стерильной иглой. В контрольной группе животным лечение не проводилось. Экспериментальным животным (6 морских свинок) через две недели после травмы вводили внутрисуставно 1 раз в 2 недели раствор бетаметазона (Дипроспан, MSD, США) из расчёта 0,1 мг/кг. Все инвазивные манипуляции, включая нанесение травмы, проводили под общей анестезией ксилозином (Рометар, Bioveta, Чешская республика). Через 4, 6 и 8 недель (на 30, 45 и 60 сутки соответственно) передозировкой ксилозина из эксперимента выведены по 2 особи животных из каждой группы, после чего производили забор образцов суставов повреждённых в начале эксперимента коленных (скакательных) суставов задних конечностей.

Ткани фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (24 ч.), декальцинировали в электролитном растворе (Biovitrum, Россия), по стандартному методу проводили заключение в парафин и получали срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. От каждого животного получали 10 гистологических срезов, в каждом из которых изучали не менее 6 полей зрения. Препараты оценивали с помощью микроскопа CX41 (Olympus, Япония), оснащенного цифровой камерой. Осуществляли стандартную процедуру описания микропрепаратов. Для выявления тканевой экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и матричной металлопротеиназы-9 применяли иммуногистохимический метод с пероксидазной реакцией по общепринятому протоколу. В работе с материалом были использованы первичные моноклональные антитела, авидные к протеинам морских свинок anti-VEGF-A (Abcam, ab38909, США), anti-MMP-9 (Spring, E3660, США). Количественную оценку иммуногистохимической (ИГХ) реакции определяли, измеряя плотность преципитата и % положительных клеток гистохимической реакции. Морфометрию осуществляли с помощью программы ImageJ 4.1.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Распределения значений цифровых данных показывали с использованием медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]. Поскольку в изучаемых выборках распределение значений не соответствовало нормальному, для оценки достоверности различий при сравнении двух независимых групп переменных использовали Z-критерий Манна-Уитни, двух зависимых – W-критерий Вилкоксона. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дана оценка изменениям ультраструктурной организации тканей суставов в ходе эксперимента (рис. 1). В контрольной группе животных через месяц после нанесения закрытой скарификационной травмы сустава (рис. 1, а) отмечалось неравномерное распределение камбиальных хондроцитов поверхностной зоны СХ. Хондроциты промежуточного имели признаки утраты иерархии пространственного положения, располагаясь хаотично, формируя обширные бесклеточные пространства. В базальной зоне СХ определялись пустые хондроцитарные лакуны и эктопические элементы ретикулэндотелия. Собственная пластинка СХК содержала элементы нейроваскулярной интервенции в суставной хрящ, единичные остеоны с признаками несовершенного остеогенеза, расщепление костного вещества без признаков репарации. Через 45 дней от начала эксперимента в суставных тканях контрольной группы (рис. 1, б) визуализировалось незначительное сужение СХ и собственной пластинки СХК. Поверхностный слой СХ формировал эрозии на фоне сращивания камбиального слоя. Средняя и базаль-

ная зоны хряща содержали обширные бесклеточные пространства, хондроциты разных форм созревания. Кроме того, базальная зона СХ содержала элементы неоваскуляризации с признаками неадаптивной оссификации по периферии. В конце эксперимента (на 60 сутки) в контрольной группе (рис. 1, в) истончённый СХ имел многочисленные эрозии, достигающие средней его зоны. Хаотично расположенные хондроциты имели эозинофильную реакцию околоклеточного матрикса. Снижение толщины СХК сопровождалось на 60 сутки эксперимента в этой группе замещением костного вещества остеоподобным матриксом с разнонаправленным расположением соединительнотканых волокон.

В экспериментальной группе животных, которым через 2 недели после нанесения травмы сустава интраартикулярно был введен бетаметазон (БМЗ), на 30 сутки (рис. 1, г) отмечались поверхностные эрозии и дефекты базальных отделов СХ. При этом хондроциты сохраняли иерархию столбчатого расположения, но имели базофильную реакцию околоклеточного матрикса.

са. В нижних зонах хряща обнаруживались единичные элементы оссификации. Тут же в собственной пластинке СХК отмечались множественные разнокалиберные элементы нейроангиоинтеграции на фоне деструкции костного вещества без признаков репарации. На 45 сутки эксперимента (рис. 1, д) на фоне введения бетаметазона обнаруживались поверхностные эрозии хряща на фоне обширных бесклеточных пространств. Пространственное положение гипертрофированных хондроцитов с бесцветной цитоплазмой и базофильным околклеточным матриксом утрачивало признаки иерархии. Базальная зона СХ не имела остеохондральной линии, сливаясь с базофильным костным веществом собственной пластинки СХК, которая имела, в свою очередь, множественные эрозии без признаков репарации. В конце эксперимента (рис. 1, е) отмечалось значительное истончение СХ и СХК. Хондроциты утрачивали кластерное расположение и имели признаки гипертрофической дифференцировки. СХК была выполнена остеоподобным матриксом с единичными активными остеокластами в полостях резорбции.

Анализ тканевой экспрессии VEGF (рис. 2) и MMP-9 (рис. 3) поврежденных суставов показал (табл.), что на 30 сутки эксперимента у животных, получивших БМЗ, отмечалось статистически значимое снижение числа VEGF-позитивных хондроцитов и ОП преципитатов (соответственно: $z = -2,3$, $p = 0,02$; $z = -2,2$, $p = 0,03$), увеличение количества MMP-9 положительных хондроцитов и ОП тканевой реакции на MMP-9 (соответственно: $z = 3,3$, $p = 0,0009$; $z = 2,6$, $p = 0,01$) относительно контроля.

На 45 день эксперимента в группе животных, получавших БМЗ, отмечалось статистически значимое

снижение по сравнению с группой контроля количества VEGF-позитивных клеток и ОП преципитатов (соответственно: $z = -2,6$, $p = 0,01$; $z = -3,3$, $p = 0,0009$), увеличение количества хондроцитов, положительных к MMP-9 ($z = 3,3$, $p = 0,0009$).

На 60 день интраартикулярного введения БМЗ отмечалось статистически значимо более низкое число клеток положительных на VEGF и ОП депозитов относительно контрольной группы (соответственно: $z = -2,9$, $p = 0,004$; $z = -3,3$, $p = 0,0009$), значимо более высокая ОП MMP-9-положительных преципитатов ($z = 2,5$, $p = 0,01$). При этом количество MMP-9-положительных хондроцитов не имело достоверных различий относительно контроля ($z = 0,8$, $p = 0,4$).

Дана оценка динамики изменений тканевой экспрессии VEGF и MMP-9 в ходе эксперимента. В контрольной группе на 45 день эксперимента достоверное увеличение числа VEGF и MMP-9-положительных хондроцитов, ОП VEGF-преципитатов (соответственно: $w = 2,5$, $p = 0,02$; $w = 2,6$, $p = 0,009$; $w = 2,5$, $p = 0,01$), кроме ОП MMP-9-преципитатов ($w = 1,1$, $p = 0,3$). В конце эксперимента было отмечено повышение изучаемых показателей – количества MMP-9-положительных хондроцитов, ОП VEGF- и MMP-9 преципитатов (соответственно: $w = 2,3$, $p = 0,03$; $w = 2,9$, $p = 0,004$; $w = 2,6$, $p = 0,009$), кроме числа VEGF-положительных клеток СХ ($w = -1,1$, $p = 0,01$). Значимые различия относительно 45 суток у контрольных животных были обнаружены относительно снижения количества VEGF-позитивных клеток, ОП депозитов VEGF- и MMP-9 (соответственно: $w = -2,3$, $p = 0,03$; $w = -2,5$, $p = 0,01$; $w = -2,5$, $p = 0,01$).

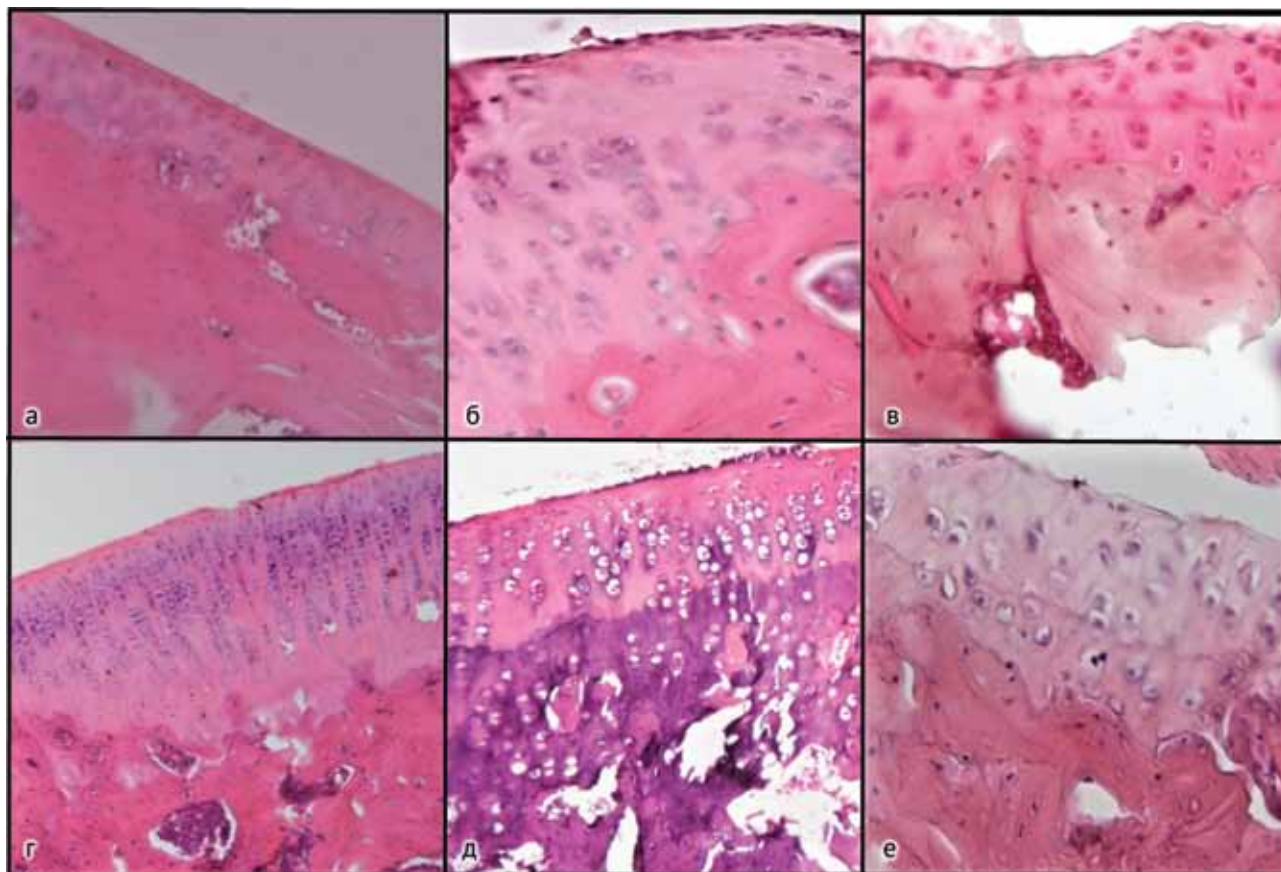


Рис. 1. Репрезентативные изображения хряща и субхондральной кости, полученные в ходе эксперимента. Фрагменты а-в – группа контроля, г-е – на фоне введения бетаметазона. Фрагменты а, г – на 30 сутки, б, д – на 45 сутки, в, е – на 60 сутки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$. Пояснения в тексте

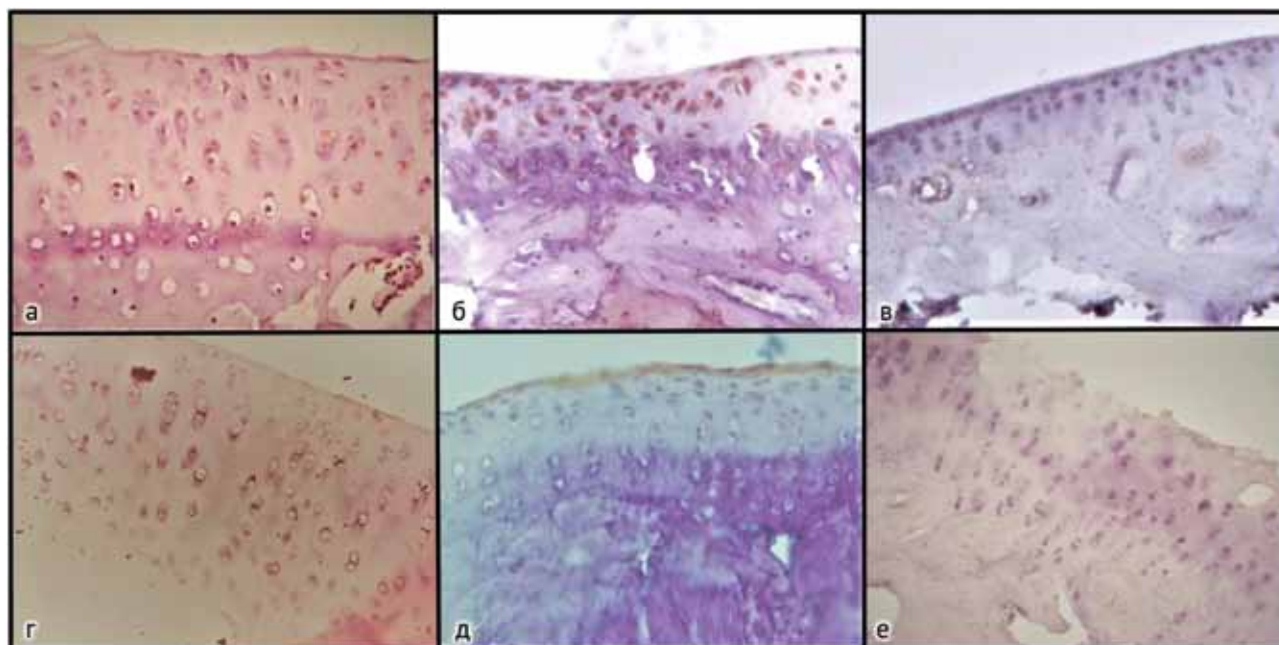


Рис. 2. Репрезентативные иллюстрации экспрессии VEGF в суставном хряще и субхондральной кости, полученные в ходе эксперимента. Фрагменты а-в – группа контроля, г-е – на фоне введения бетаметазона. Фрагменты а, г – на 30 сутки, б, д – на 45 сутки, в, е – на 60 сутки. Иммуногистохимия, ув. $\times 200$. Пояснения в тексте

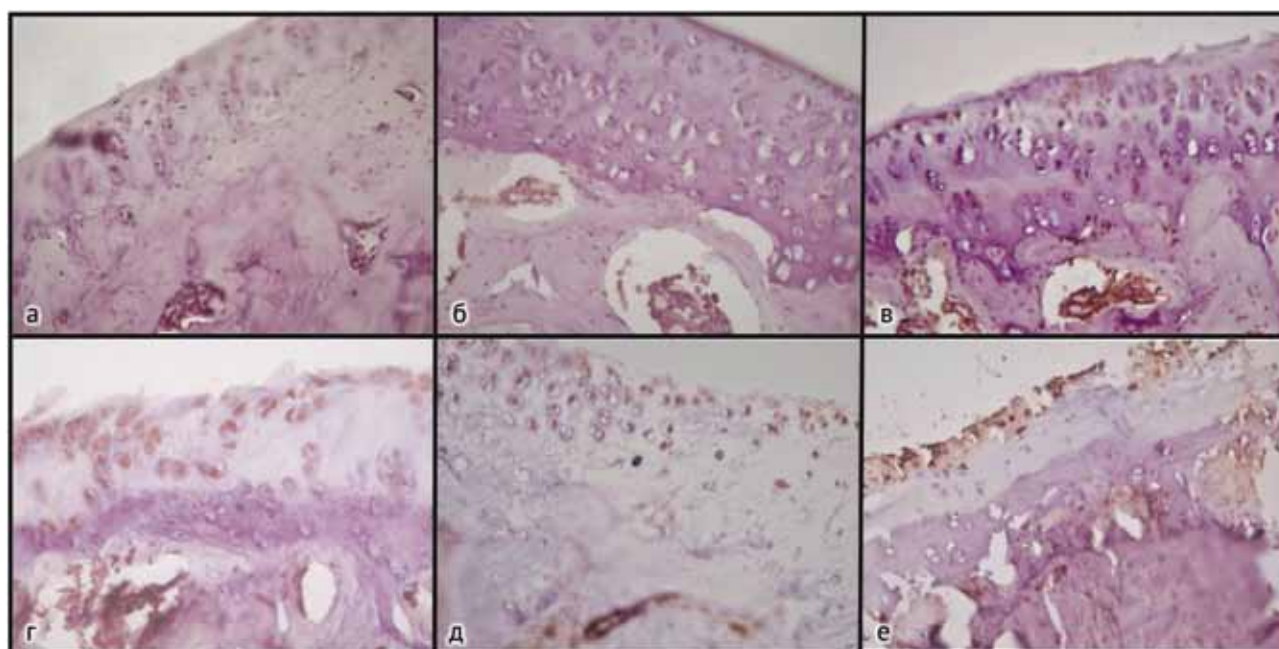


Рис. 3. Репрезентативные иллюстрации экспрессии MMP-9 в суставном хряще и субхондральной кости, полученные в ходе эксперимента. Фрагменты а-в – группа контроля, г-е – на фоне введения бетаметазона. Фрагменты а, г – на 30 сутки, б, д – на 45 сутки, в, е – на 60 сутки. Иммуногистохимия, ув. $\times 200$. Пояснения в тексте

На 45 день эксперимента в группе животных, получавших БМЗ, отмечалось статистически значимое снижение плотности тканевых депозитов MMP-9 ($w = -2,1$, $p = 0,04$) и увеличение ОП депозитов VEGF ($w = 2,5$, $p = 0,01$). При этом количество хондроцитов, положительных по VEGF и MMP-9, не имело достоверных различий относительно исходных значений (соответственно: $w = -2,0$, $p = 0,05$; $w = 1,8$, $p = 0,07$). В конце эксперимента в группе БМЗ зафиксировано по сравнению с исходными данными увеличение ОП преципитатов VEGF и MMP-9 (соответственно:

$w = 2,3$, $p = 0,03$; $w = 2,5$, $p = 0,01$) и снижение числа MMP-9-положительных клеток ($w = -2,5$, $p = 0,01$); по сравнению с результатами 45 суток эксперимента установлено снижение ОП тканевых депозитов VEGF и числа положительных хондроцитов по MMP-9 (соответственно: $w = -2,6$, $p = 0,01$; $w = 2,5$, $p = 0,01$), увеличение ОП MMP-9-положительных преципитатов VEGF ($w = 2,6$, $p = 0,01$). При этом число VEGF-положительных хондроцитов статистически значимо не менялось по сравнению с 30 и 45 сутками эксперимента (соответственно: $w = -0,6$, $p = 0,6$; $w = -1,8$, $p = 0,07$).

Таблица

Экспрессия VEGF и MMP-9 в суставном хряще исследуемых групп животных (Ме [Q25; Q75])

Параметр, единицы измерения	Контроль (n = 6)	Бетаметазон (n = 6)
30 сутки		
VEGF положительные клетки, %	74,0 [71,7; 79,3]	61,6 [57,6; 64,8] ×
VEGF ОП преципитатов, у.е.	99,3 [95,0; 103,3]	76,0 [70,4; 81,7] ×
MMP-9 положительные клетки, %	45,6 [42,1; 48,4]	94,3 [91,9; 95,8] ×
MMP-9 ОП преципитатов, у.е.	81,9 [66,6; 97,3]	112,6 [106,4; 123,8] ×
45 сутки		
VEGF положительные клетки, %	93,2 [91,4; 94,5]*	54,0 [49,3; 57,6] ×
VEGF ОП преципитатов, у.е.	143,9 [143,0; 151,6]*	110,8 [107,8; 112,6] ×*
MMP-9 положительные клетки, %	56,8 [54,0; 59,2]*	96,1 [94,1; 98,1] ×
MMP-9 ОП преципитатов, у.е.	99,1 [80,3; 110,9]	107,5 [101,5; 112,3] *
60 сутки		
VEGF положительные клетки, %	79,2 [71,0; 87,3] #	56,3 [51,3; 59,6] ×
VEGF ОП преципитатов, у.е.	125,3 [123,9; 126,8] *#	91,3 [83,6; 95,3] ×* #
MMP-9 положительные клетки, %	51,8 [49,7; 56,9] *	53,4 [51,5; 56,3] * #
MMP-9 ОП преципитатов, у.е.	125,3 [123,9; 126,8] *#	135,9 [128,3; 143,9] ×*#

Примечание: * – внутригрупповые различия по сравнению с исходными показателями на 30 сутки эксперимента статически значимы при $p < 0,05$; # – внутригрупповые различия по сравнению с показателями на 45 сутки эксперимента статически значимы при $p < 0,05$; × – различия по сравнению с контролем статически значимы при $p < 0,05$

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез ОА является многофакторным и чрезвычайно сложным заболеванием ввиду вовлечения большого числа молекулярных и клеточных механизмов. Последние десятилетия позволили установить ключевых участников ремоделирования тканей суставов, включая белки теплового шока, матриксные металлопротеиназы, факторы роста и дифференцировки [6]. Известно, что одним из важных факторов инициации и прогрессии ОА является патологическая ангиопротиферация в тканях суставов, реализующаяся за счёт экспрессии фактора роста эндотелия сосудов [7]. Было установлено, что высокая экспрессия VEGF ассоциирована со структурной прогрессией ОА [8]. Несмотря на то, что предыдущие исследования уточняли значение системной (плазменной) концентрации VEGF при ОА, наше исследование подтверждает его локальную тканевую гиперэкспрессию на животной модели. Установлено, что содержание VEGF в СХ возрастает по мере прогрессирования ОА и сопровождается патологической ангиопролиферацией, гипертрофией хондроцитов. Это согласуется с результатами других исследований, уточнивших патогенетическое действие VEGF за счёт увеличения количества и проницаемости сосудов [9], способности приводить к гипертрофии и формированию остеобластического фенотипа хондроцитов [10].

Известно, что матриксные металлопротеиназы оказывают прямое действие на внеклеточный матрикс СХ, способствуя его деградации и замещению грубоволокнистой соединительной тканью [11]. При этом важное место при ОА занимает MMP-9, которая непосредственно разрушает молекулы агрекана – ключевого компонента хрящевого матрикса [12]. Результаты данного исследования подтверждают важную роль MMP-9 в структурном прогрессировании ОА. Показано, что тканевая концентрация MMP-9 возрастает со временем, сочетаясь с истончением СХ, замещением субхондральной кости остеоподобным грубоволокнистым кальцинированным матриксом. Очевидно, что такое неадаптивное ремоделирование собственной

пластинки СХК приводит к утрате трофических паттернов суставного хряща, приводя к гипоксии [7]. Учитывая имеющиеся научные данные, на современном этапе изучения ОА целесообразно оценить существующие фармакологические методы по степени влияния на конкретные молекулярные паттерны.

В исследовании рассмотрены вопросы влияния внутрисуставного введения бетаметазона на ткани суставов при экспериментальном моделировании ОА. Установлено, что БМЗ приводит к прогрессирующему снижению толщины СХ и собственной пластинки СХК. Однако следует отметить, что БМЗ несколько сдерживает деградацию СХ по сравнению с контролем, очевидно за счёт более быстрого изменения синтетической активности хондроцитов, которая была отмечена уже на 30 сутки эксперимента (через 2 недели после первого введения БМЗ) и проявлялась значительным изменением реакции околосклеточного матрикса. Можно предположить, что хондроциты при этом приобретают остеогенный фенотип, о чём свидетельствует их гипертрофия и частичная оксификация базальных отделов хрящевой пластинки, сменяющая в последующем исчезновением границы хряща и СХК. Это предположение согласуется с данными других авторов, показавших токсическое влияние глюкокортикоидов на хондроциты и скорость деградации хряща [13]. Интересно, что при этом отсутствовал эктопический ангиогенез хряща, выявленный в контрольной группе. Это сочеталось с более низкой экспрессией VEGF на фоне введения БМЗ, чем в контрольной группе, что ещё раз указывает на роль данного фактора в патологическом ангиогенезе СХ. Возможно, данный феномен связан с возможностью БМЗ блокировать некоторые внешние стимулы, реализующиеся через субъединицу p65 Nf-kB, которая активирует VEGF [4]. Вместе с тем, активная деградация СХ и СХК сопровождается гиперэкспрессией MMP-9. Несмотря на то, что роль глюкокортикостероидов в активации MMPs в СХ изучена недостаточно, известна потенциальная возмож-

ность их стимулировать экспрессию ММР-9 в кости [14]. Возможно, этим можно объяснить тот факт, что наибольшие изменения претерпевала СХК, которая прогрессивно истончалась по мере прогрессирования заболевания на фоне введения БМЗ. Внутрикостная активация ретикулоэндотелиальных элементов в после-

дующем сменялась деструкцией кости и неадаптивной регенерацией с замещением промежуточного костного вещества грубоволокнистым кальцинированным (остеоподобным) матриксом. В целом реакция СХК на БМЗ укладывается в общепринятую концепцию остеопоротического эффекта кортикостероидов [5].

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования показали, что внутрисуставные инъекции бетаметазона оказывают негативное влияние на суставной хрящ и субхондральную кость. При повторных инъекциях БМЗ с кратностью один раз в две недели отмечается истончение суставного хряща, нарушение клеточной иерархии и фенотипа хондроцитов. В субхондральной кости при этом нарушаются процессы остеогенеза и остеорепа- рации, приводящие, в конечном итоге, к истончению собственной пластинки субхондральной кости. Ремоделирование тканей суставов реализуется через меха-

низмы активации деградации межклеточного матрикса, о чём свидетельствует высокая экспрессия ММР-9. БМЗ блокирует патологический ангиогенез путём ингибирования фактора роста эндотелия сосудов.

Таким образом, получены сведения, согласно которым внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов имеют слабые патогенетические обоснования для применения с целью лечения ОА. Очевидно, данный класс препаратов может быть использован при наличии острого синовиального воспаления с ограниченным числом внутрисуставных инъекций.

Финансирование исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки и выполнено в рамках инициативной НИР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № 4. С. 416–422. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-416-422.
2. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. McAlindon, R.R. Bannuru, M.C. Sullivan, N.K. Arden, F. Berenbaum, S.M. Bierma-Zeinstra, G.A. Hawker, Y. Henrotin, D.J. Hunter, H. Kawaguchi, K. Kwoh, S. Lohmander, F. Rannou, E.M. Roos, M. Underwood // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Vol. 22, No 3. P. 363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
3. Frean S.P., Cambridge H., Lees P. Effects of anti-arthritis drugs on proteoglycan synthesis by equine cartilage // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 25, No 4. P. 289–298.
4. Sun F., Zhang Y., Li Q. Therapeutic mechanisms of ibuprofen, prednisone and betamethasone in osteoarthritis // *Mol. Med. Rep.* 2017. Vol. 15, No 2. P. 981–987. DOI: 10.3892/mmr.2016.6068.
5. Milyani A.A., Al-Agha A.E. Implication of Topical Steroids in the Onset of Osteoporosis // *Case Rep. Pediatr.* 2018. Vol. 2018. P. 4802172. DOI: 10.1155/2018/4802172.
6. Kabalyk M.A. Age-related aspects of the involvement of heat shock proteins in the pathogenesis of osteoarthritis // *Adv. Gerontol.* 2017. Vol. 30, No 3. P. 341–346.
7. Клинико-патогенетические взаимосвязи молекулярной регуляции апоптоза и клеточной дифференцировки при остеоартрите / М.А. Кабалык, Н.Г. Плехова, А.В. Лагуева, А.Б. Суняйкин // *Казанский медицинский журнал*. 2018. Т. 99, № 1. С. 30–36.
8. Elevated VEGF levels contribute to the pathogenesis of osteoarthritis / Q. Yuan, L. Sun, J.-J. Li, C.H. An // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2014. No 15. P. 437. DOI: 10.1186/1471-2474-15-437.
9. Plasma vascular endothelial growth factor levels are similar in subjects with and without osteoporosis / H. Cebi, E. Akşahin, H.Y. Yüksel, L. Celebi, C.N. Aktekin, O. Hapa, H.H. Muratli, A. Biçimoğlu // *Eklemler. Hastalıkları. Cerrahisi*. 2010. Vol. 21, No 2. P. 91–97.
10. In vitro and in vivo angiogenic activity of osteoarthritic and osteoporotic osteoblasts is modulated by VEGF and vitamin D3 treatment / A. Neve, F.P. Cantatore, A. Corrado, A. Gaudio, S. Ruggieri, D. Ribatti // *Regul. Pept.* 2013. Vol. 184. P. 81–84. DOI: 10.1016/j.regpep.2013.03.014.
11. Regulation of MMP and TIMP expression in synovial fibroblasts from knee osteoarthritis with flexion contracture using adenovirus-mediated relaxin gene therapy / J.H. Ko, Y.M. Kang, J.H. Yang, J.S. Kim, W.J. Lee, S.H. Kim, I.H. Yang, S.H. Moon // *Knee*. 2019. Vol. 26, No 2. P. 317–329. DOI: 10.1016/j.knee.2019.01.010.
12. Lipari L., Gerbino A. Expression of gelatinases (MMP-2, MMP-9) in human articular cartilage // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2013. Vol. 26, No 3. P. 817–825.
13. Wernecke C., Braun H.J., Dragoo J.L. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review // *Orthop. J. Sports Med.* 2015. Vol. 3, No 5. P. 2325967115581163. DOI: 10.1177/2325967115581163.
14. Immunolocalization of MMP 2, 9 and 13 in prednisolone induced osteoporosis in mice / B. Sun, J. Sun, X. Han, H. Liu, J. Li, J. Du, W. Feng, B. Liu, J. Cui, J. Guo, N. Amizuka, M. Li // *Histol. Histopathol.* 2016. Vol. 31, No 6. P. 647–656. DOI: 10.14670/HH-11-702.

REFERENCE

1. Kabalyk M.A. Rasprostranennost osteoartrita v Rossii: regionalnye aspekty dinamiki statisticheskikh pokazatelei za 2011–2016 gg. [Osteoarthritis prevalence in Russia: regional aspects of the dynamics of statistical values for 2011–2016]. *Nauchno-prakticheskaja Revmatologija*, 2018, vol. 56, no. 4, pp. 416–422. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-416-422.
2. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M., Hawker G.A., Henrotin Y., Hunter D.J., Kawaguchi H., Kwoh K., Lohmander S., Rannou F., Roos E.M., Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, vol. 22, no. 3, pp. 363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
3. Frean S.P., Cambridge H., Lees P. Effects of anti-arthritis drugs on proteoglycan synthesis by equine cartilage. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2002, vol. 25, no. 4, pp. 289–298.
4. Sun F., Zhang Y., Li Q. Therapeutic mechanisms of ibuprofen, prednisone and betamethasone in osteoarthritis. *Mol. Med. Rep.*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 981–987. DOI: 10.3892/mmr.2016.6068.
5. Milyani A.A., Al-Agha A.E. Implication of Topical Steroids in the Onset of Osteoporosis. *Case Rep. Pediatr.*, 2018, vol. 2018, pp. 4802172. DOI: 10.1155/2018/4802172.
6. Kabalyk M.A. Age-related aspects of the involvement of heat shock proteins in the pathogenesis of osteoarthritis. *Adv. Gerontol.*, 2017, vol. 30, no. 3, pp. 341–346.
7. Kabalyk M.A., Plekhova N.G., Lagureva A.V., Suniaikin A.B. Kliniko-patogeneticheskie vzaimosvazi molekuliarnoi regulatsii apoptoza i

- kletochnoi differentsirovki pri osteoartrite [Clinical-and-pathogenetic relationships of regulating apoptosis and cell differentiation in osteoarthritis]. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*, 2018, vol. 99, no. 1, pp. 30-36. (in Russian)
8. Yuan Q., Sun L., Li J.J., An C.H. Elevated VEGF levels contribute to the pathogenesis of osteoarthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2014, no. 15, pp. 437. DOI: 10.1186/1471-2474-15-437.
 9. Cebi H., Akşahin E., Yüksel H.Y., Celebi L., Aktekin C.N., Hapa O., Muratli H.H., Biçimoğlu A. Plasma vascular endothelial growth factor levels are similar in subjects with and without osteoporosis. *Eklem. Hastalik. Cerrahisi.*, 2010, vol. 21, no. 2, pp. 91-97.
 10. Neve A., Cantatore F.P., Corrado A., Gaudio A., Ruggieri S., Ribatti D. In vitro and in vivo angiogenic activity of osteoarthritic and osteoporotic osteoblasts is modulated by VEGF and vitamin D3 treatment. *Regul. Pept.*, 2013, vol. 184, pp. 81-84. DOI: 10.1016/j.regpep.2013.03.014.
 11. Ko J.H., Kang Y.M., Yang J.H., Kim J.S., Lee W.J., Kim S.H., Yang I.H., Moon S.H. Regulation of MMP and TIMP expression in synovial fibroblasts from knee osteoarthritis with flexion contracture using adenovirus-mediated relaxin gene therapy. *Knee*, 2019, vol. 26, no. 2, pp. 317-329. DOI: 10.1016/j.knee.2019.01.010.
 12. Lipari L., Gerbino A. Expression of gelatinases (MMP-2, MMP-9) in human articular cartilage. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2013, vol. 26, no. 3, pp. 817-823.
 13. Wernecke C., Braun H.J., Dragoo J.L. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review. *Orthop. J. Sports Med.*, 2015, vol. 3, no. 5, pp. 2325967115581163. DOI: 10.1177/2325967115581163.
 14. Sun B., Sun J., Han X., Liu H., Li J., Du J., Feng W., Liu B., Cui J., Guo J., Amizuka N., Li M. Immunolocalization of MMP 2, 9 and 13 in prednisolone induced osteoporosis in mice. *Histol. Histopathol.*, 2016, vol. 31, no. 6, pp. 647-656. DOI: 10.14670/HH-11-702.

Рукопись поступила 02.07.2019

Сведения об авторах:

1. Кабалык Максим Александрович, к. м. н.,
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток, Россия,
Email: maxi_maxim@mail.ru
2. Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор,
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток, Россия,
Email: smu.tgmu@gmail.com
3. Дубов Виталий Сергеевич,
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток, Россия,
Email: afrosamurai777@mail.ru
4. Цыганков Михаил Александрович,
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток, Россия,
Email: mk86prim@gmail.com
5. Коваленко Татьяна Сергеевна,
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток, Россия,
Email: tanechka.agent005@gmail.com

Information about the authors:

1. Maksim A. Kabalyk, M.D., Ph.D.,
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation,
Email: maxi_maxim@mail.ru
2. Vera A. Nevzorova, M.D., Ph.D., Professor,
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation,
Email: smu.tgmu@gmail.com
3. Vitaliy S. Dubov,
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation,
Email: afrosamurai777@mail.ru
4. Mikhail A. Tsygankov,
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation,
Email: mk86prim@gmail.com
5. Tatiana S. Kovalenko,
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation,
Email: tanechka.agent005@gmail.com