

Известные лабораторные нарушения и потенциальные молекулы-мишени для консервативного лечения аваскулярного остеонекроза

Бялик В.Е.¹, Макаров М.А.¹, Бялик Е.И.^{1,2}, Макаров С.А.¹, Каратеев А.Е.¹,
Ли́ла А.М.^{1,2}, Нестеренко В.А.¹, Бялик А.А.¹, Капитонов Д.В.¹, Горелова А.И.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Аваскулярный остеонекроз (АОН) — распространенная патология, которая наиболее часто поражает людей трудоспособного возраста (20–60 лет). Заболевание приводит к быстрому разрушению и коллапсу субхондральной кости с последующим развитием вторичного остеоартрита пораженного сустава.

Представлен обзор современных данных о лабораторных нарушениях при АОН. Подробно описаны биомаркеры, имеющие прямую связь с развитием и прогрессированием АОН. Сформулированы идеи для будущих исследований, которые помогут улучшить выявление и лечения заболевания.

Ключевые слова: аваскулярный остеонекроз; тромбофилия; гипофибринолиз; RANKL; остеопротегерин; адипонектин; амилоид А; α₂-макроглобулин.

Контакты: Валерий Евгеньевич Бялик; DoctorBjalik@yandex.ru

Для ссылки: Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Нестеренко ВА, Бялик АА, Капитонов ДВ, Горелова АИ. Известные лабораторные нарушения и потенциальные молекулы-мишени для консервативного лечения аваскулярного остеонекроза. Современная ревматология. 2025;19(1):83–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-83-90

Known laboratory abnormalities and potential targets for the conservative treatment of avascular osteonecrosis

Bialik V.E.¹, Makarov M.A.¹, Bialik E.I.^{1,2}, Makarov S.A.¹, Karateev A.E.¹, Lila A.M.^{1,2},
Nesterenko V.A.¹, Bialik A.A.¹, Kapitonov D.V.¹, Gorelova A.I.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Avascular osteonecrosis (AON) is a common condition that most often affects people of working age (20–60 years). The disease leads to rapid destruction and collapse of the subchondral bone with subsequent development of secondary osteoarthritis of the affected joint.

The current data on laboratory abnormalities in AON are presented. Biomarkers directly related to the development and progression of AON are described in detail. Ideas for future research are formulated to improve the detection and treatment of the disease.

Keywords: avascular osteonecrosis; thrombophilia; hypofibrinolysis; RANKL; osteoprotegerin; adiponectin; amyloid A; α₂-macroglobulin.

Contact: Valery Evgenievich Bialik; DoctorBjalik@yandex.ru

For reference: Bialik VE, Makarov MA, Bialik EI, Makarov SA, Karateev AE, Lila AM, Nesterenko VA, Bialik AA, Kapitonov DV, Gorelova AI. Known laboratory abnormalities and potential targets for the conservative treatment of avascular osteonecrosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):83–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-83-90

Аваскулярный остеонекроз (АОН) — заболевание, развивающееся под влиянием различных причин, приводящих к острой ишемии и гибели клеток локального участка кости, что вследствие ограниченных возможностей ремоделирования вызывает его коллапс с возникновением вторичного остеоартрита (ОА) пораженного сустава.

Локализация АОН может быть различной, но чаще всего поражается головка бедренной кости — ГБК (до 46,2%

случаев), реже — мышелки бедренной и большеберцовой костей (16,4%), кости стопы (7,4%), головка плечевой кости (4,5%), кости запястья и кисти (1,6%), мышелки плечевой кости и кости предплечья (0,2%). Мультифокальный АОН (≥3 локализации) развивается в 0,3% случаев [1].

Наиболее часто АОН страдают люди трудоспособного возраста (20–60 лет) [2], у которых прогрессирование АОН и быстрое развитие вторичного ОА сопровождается стойким

нарушением функции, следствием чего становятся потеря трудоспособности и инвалидизация.

Для диагностики АОН применяются клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Несмотря на разную ценность и вклад каждого из них в выявление заболевания, все они являются необходимыми и дополняют друг друга, позволяя осуществлять своевременную диагностику, подбирать оптимальное лечение в зависимости от стадии АОН, факторов риска и сопутствующей патологии.

В настоящем обзоре представлены тактика физикального обследования, лабораторные нарушения и потенциальные маркеры-мишени целевой терапии и оценки эффективности лечения АОН.

Клинические методы исследования

Клиническая картина АОН неспецифична и имеет разную степень выраженности у каждого пациента. Ключевым симптомом АОН является боль, которая обычно отмечается на протяжении всего периода болезни. Зачастую при сборе анамнеза выясняется, что боль впервые появилась на фоне полного здоровья, беспокоила в ночное время и при физической нагрузке. Иногда после первого эпизода боли в области пораженного сустава наступает «светлый промежуток» (от нескольких недель до нескольких месяцев), когда симптомы болезни отсутствуют. При прогрессировании АОН до коллапса субхондральной кости боль становится постоянной, появляются ограничение амплитуды движений и гипотрофия мышц области пораженного сустава. В случае поражения суставов нижних конечностей, как правило, наблюдаются хромота и нарушение опорной функции конечности [3, 4].

При изучении анамнеза особое внимание уделяется оценке факторов риска развития АОН: травмы, прием глюкокортикоидов (ГК), пренесенный COVID-19, употребление алкоголя, курение, трансплантация внутренних органов, гиперхолестеринемия, нарушение свертываемости крови, ревматические заболевания и др. Отсутствие факторов риска в анамнезе не исключает диагноза АОН, поскольку известно, что около 20% случаев классифицируются как идиопатические [5].

Специфических тестов для выявления АОН не существует, поэтому для оценки локального статуса используются те же тесты, что и при исследовании функции пораженного сустава. На ранних стадиях могут определяться деформация сустава за счет экссудативного синовита и локальная боль при пальпации. На поздних стадиях развиваются гипотрофия мышц, обеспечивающих функцию пораженного сустава, часто деформация и угловая деформация (при поражении коленного сустава). Появление деформации обусловлено коллапсом и импрессиией суставной поверхности в костный дефект.

По нашему мнению, заподозрить АОН на ранних стадиях можно при появлении боли в суставе в ночное время и/или при физической нагрузке в сочетании с одним или несколькими факторами риска развития болезни и локальной болью в области пораженного сустава. После коллапса субхондральной кости у пациентов наблюдается типичная клиническая картина ОА пораженного сустава, данные анамнеза могут быть дополнены информацией о «светлом промежутке» или появлении боли в других суставах (особенно после COVID-19, когда зачастую поражаются ≥ 2 сустава и симптомы появляются с интервалом в несколько недель или месяцев).

Лабораторные нарушения

АОН — мультифакторное заболевание, поэтому выделить один биомаркер, с помощью которого можно было бы провести скрининг, установить или исключить диагноз болезни, оценить ее прогрессирование, результаты лечения или риск поражения других суставов, невозможно. Лабораторное обследование пациента с АОН должно проводиться с учетом предполагаемого этиологического фактора на основании данных анамнеза и включать: общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, исследование крови на антитела к вирусным гепатитам В и С, сифилис, ВИЧ-инфекцию. Для исключения ревматических заболеваний может быть выполнен иммунологический анализ крови с определением уровня СРБ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду и др. Однако наибольший интерес при диагностике АОН представляет исследование крови на маркеры тромбофилий и гипофибринолиза.

Маркеры тромбофилий и гипофибринолиза

Для выявления нарушений коагуляции проводится исследование крови на дефицит антитромботических протеинов S и C, антитромбина III, повышение концентрации фактора VIII, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR; гомозиготная мутация в гене MTHFR считается тромбофильной, продуктом гена является тромбофильная аминокислота гомоцистеин), мутацию фактора V Лейдена (*G1691A*), мутацию гена протромбина (*G20210A*), полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), высокие уровни аполипопротеина (A) — Apo(A) — и ингибитора активатора плазминогена, основного ингибитора фибринолиза (см. таблицу) [6–21].

Большинство известных нарушений коагуляции, связанных с развитием АОН, являются тромбофилическими (увеличивают тенденцию к тромбозам, приводят к неконтролируемому протромботическому эффекту), а полиморфизм PAI-1 связан с гипофибринолизом (снижает способность к лизису тромбов). К факторам риска тромбоза относятся антитела к кардиолипину (АКЛ), антитела к β_2 -гликопротеину I и волчаночный антикоагулянт (ВА), которые являются диагностическими маркерами антифосфолипидного синдрома (АФС) и системной красной волчанки (СКВ). АОН описан у больных с АФС и бессимптомных носителей антифосфолипидных антител [20]. АОН при СКВ встречается чаще, чем в популяции, и имеет мультифакторную природу (высокая активность СКВ, прием ГК, гиперкоагуляция и др. [22]).

У пациентов с диагностированными нарушениями коагуляции и развившимся АОН описаны случаи успешного длительного применения антикоагулянтной терапии [23–26]. В метаанализе, посвященном антикоагулянтной терапии АОН ГБК, P. Guo и соавт. [27] показали, что антикоагулянты предотвращают прогрессирование АОН при начале лечения на I–II стадии у пациентов с известными нарушениями коагуляции и не влияют на развитие и прогрессирование вторичного АОН (вследствие травм, приема ГК, употребления алкоголя и др.).

Имеются клинические наблюдения успешного лечения небольших когорт больных АОН с нарушениями коагуляции. Поэтому для объективизации данных целесообразно исследование тромбофилических и гипофибринолитических биомаркеров у всех пациентов с АОН. Хорошие результаты пожизненной антикоагулянтной терапии у пациентов с поло-

Маркеры тромбофилии и гипофибринолиза у пациентов с АОН
Markers of thrombophilia and hypofibrinolysis in patients with AON

| Исследуемый фактор | Источник | Число больных с АОН | Тромбофилия | Комментарии |
|---------------------------|--------------------------------------|---|-------------|---|
| Протеин С | S.J. Glueck и соавт., 1997 [6] | 31 пациент с АОН | | У 12% пациентов отмечена резистентность к протеину С и у 6% – снижение его концентрации при идиопатическом АОН, у 8% – при вторичном АОН (прием ГК и употребление алкоголя) |
| | F.L. Garcia и соавт., 2013 [11] | 24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным | | Дефицит протеина С имелся у 12,5% пациентов в группе идиопатического АОН и у 6,25% – в группе вторичного АОН |
| | S. Glueck и соавт., 1999 [15] | 59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля | | Резистентность к активации протеина С выявлена у 16% пациентов с вторичным АОН и у 3% в группе контроля (p=0,042) |
| | T. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17] | 55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с пост-травматическим АОН ГБК | | При идиопатическом АОН дефицит протеина С имелся у 7,5% пациентов, дефицит протеина С и S – у 1 |
| | H. Piette-Jacques и соавт., 1997 [8] | Клинический случай | | Дефицит протеина S у пациента с мультифокальным АОН |
| Протеин S | S.J. Glueck и соавт., 2001 [9] | 36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля | | Снижение концентрации протеина S <65% у 23% пациентов в группе АОН против 3% в группе контроля (p=0,007) |
| | F.L. Garcia и соавт., 2013 [11] | 24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным | | Дефицит протеина S у 25% пациентов в группе идиопатического АОН и у 6,25% в группе вторичного АОН |
| | T. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17] | 55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с пост-травматическим АОН ГБК | | При идиопатическом АОН дефицит протеина S выявлен у 7,5% пациентов, дефицит протеинов С и S – у 1 |
| | T. Kuro и соавт., 2000 [7] | Клинический случай | | Врожденный дефицит антитромбина III у пациента с мультифокальным АОН |
| | F.L. Garcia и соавт., 2013 [11] | 24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным | | Дефицит антитромбина III не обнаружен у пациентов с АОН |
| Антитромбин III | T. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17] | 55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с пост-травматическим АОН ГБК | | При идиопатическом АОН дефицит антитромбина III имелся у 5% пациентов |
| | S.G. Zalavras и соавт., 2002 [10] | 72 пациента с АОН ГБК и 300 здоровых взрослых (группа контроля) | | Мутация фактора V Лейдена у 18% пациентов с АОН против 4,6% в группе контроля |
| | F.L. Garcia и соавт., 2013 [11] | 24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным | | Мутация G1691A в гене фактора V Лейдена не выявлена при идиопатическом АОН и обнаружена у 6,25% пациентов с вторичным АОН |
| | V.R. Attuda и соавт., 1999 [12] | 61 пациент с болезнью Легга–Кальве–Пертеса и 296 детей без данного заболевания (группа контроля) | | Мутация гена фактора V Лейдена наблюдалась у 4,9% пациентов с болезнью Легга–Кальве–Пертеса против 0,7% в группе контроля того же возраста (p=0,03) |
| | A. Vjorkman и соавт., 2005 [13] | 38 пациентов с АОН коленного сустава (6 – с вторичным и 32 – с идиопатическим) и 282 здоровых взрослых (группа контроля) | | Мутация гена фактора V Лейдена отмечена у 11 из 32 пациентов с АОН коленного сустава, что чаще, чем в популяции (p=0,0006) |
| Фактор V Лейдена (G1691A) | S. Glueck и соавт., 1999 [15] | 59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля | | Не выявлено различий по мутации фактора V Лейдена между группой пациентов с АОН и группой контроля |
| | S. Glueck и соавт., 2008 [16] | 59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля | | Гетерозиготность фактора V Лейдена обнаружена у 10% пациентов с вторичным АОН и не выявлена в группе контроля |
| | T. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17] | 55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с пост-травматическим АОН ГБК | | Мутация фактора V Лейдена имела у 1 из 40 пациентов с идиопатическим АОН |
| | S.J. Glueck и соавт., 2001 [9] | 36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля | | У пациентов с АОН отмечено смещение в сторону мутантного гена по сравнению с контрольной группой (p=0,014), концентрация гомостеина в крови у пациентов с АОН в 4 раза чаще была высокой, чем в |
| | MTHFR | | | |

| Исследуемый фактор | Источник | Число больных с АОН | Комментарии |
|---|---|---|--|
| | V.R. Arguda и соавт., 1999 [12] | 61 пациент с болезнью Легга–Кальве–Пертеса и 296 детей без данного заболевания (группа контроля) | группе контроля (20% против 5%; $p=0,05$) Не выявлено значимых различий по мутации гена MTHFR между группой пациентов с болезнью Легга–Кальве–Пертеса и группой контроля (32% против 2,6%) |
| VIII фактор свертывания | C. Glueck и соавт., 2008 [16] | 59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля | Увеличение концентрации фактора VIII в крови $\geq 150\%$ обнаружено у 27% пациентов с идиопатическим АОН против 5% в группе контроля ($p=0,0004$) и у 26% пациентов с вторичным АОН против 8% в группе контроля ($p=0,011$) Повышение концентрации фактора VIII имелося у 7,5% пациентов с идиопатическим АОН |
| Мутация гена протромбина G20210A | Т. Chotaparhuti и соавт., 2009 [17] | 55 пациентов, из них 40 (72,7%) с идиопатическим АОН, 10 (18,2%) с ГК-индуцированным АОН и 5 (9,1%) с постравматическим АОН ГБК | Мутация гена протромбина выявлена у 8,7% пациентов с АОН против 2,6% в группе контроля Мутация G20210A не обнаружена у пациентов с идиопатическим и вторичным АОН Из 32 пациентов с АОН коленного сустава у 3 имела мутация G20210A |
| Мутация гена протромбина G20210A | C.G. Zalavras и соавт., 2002 [10] F.L. Garcia и соавт., 2013 [11] A. Vrojkman и соавт., 2005 [13] | 72 пациента с АОН ГБК и 300 здоровых взрослых (группа контроля) 24 пациента, из них 8 с идиопатическим АОН и 16 с вторичным 38 пациентов с АОН коленного сустава (6 с вторичным и 32 с идиопатическим) и 282 здоровых взрослых (группа контроля) | Обнаружены АКЛ (IgM и IgG) в крови пациенток с АОН после беременности у 27 (73%) из 37 пациенток с СКВ и АОН имелись положительные АКЛ В 37,5% случаев идиопатического АОН ГБК обнаружены АКЛ (IgG, IgM, IgA) в отсутствие СКВ |
| АКЛ | C.J. Glueck и соавт., 2001 [9] R.A. Asherson и соавт., 1993 [19] A.V. Kotronilias и соавт., 1997 [20] | 36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля 800 пациентов с СКВ, у 37 из которых развился АОН 40 пациентов с АОН ГБК | В крови пациенток, у которых после беременности развился АОН, выявлен положительный ВА |
| ВА | C.J. Glueck и соавт., 2001 [9] | 36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля | 4G/4G гомозиготный ген чаще встречался в группе АОН, чем в группе контроля ($p=0,009$), концентрация РА1 была в 10 раз выше у пациентов с АОН |
| Полиморфизм гена РА1-1 | C. Glueck и соавт., 1999 [15] | 59 пациентов с АОН и 234 здоровых (194 ребенка и 40 взрослых) группы контроля | Гомозиготность 4G/4G выявлена у 41% пациентов с АОН против 20% в группе здоровых взрослых. У 61% пациентов с АОН отмечена высокая активность РА1-1 по сравнению с 5% в группе контроля. Наследственный гипофибринолиз, обусловленный мутацией гена 4G/4G, вероятно, является одной из основных причин возникновения первичного АОН |
| Повышение уровня ингибитора активатора плазминогена | C.J. Glueck и соавт., 1993 [18] | Клинический случай | АОН ГБК и головки плечевой кости у пациента 29 лет с гипофибринолизом |
| Апо(A) и Апо(B), соотношение Апо(B)/Апо(A) | C.J. Glueck и соавт., 2001 [9] S.H. Vaek и соавт., 2022 [14] | 36 пациентов с АОН и 235 здоровых лиц (195 детей и 40 взрослых) группы контроля числе 230 с идиопатическим, 293 с алкоголь-индуцированным, 132 с ГК-индуцированным. Группу контроля составили 366 пациентов с ОА тазобедренного сустава. Сравнение проводилось по концентрации Апо(B), Апо(A) и соотношению Апо(B)/Апо(A) | Концентрация Апо(A) в крови у пациентов с АОН была выше, чем в группе контроля (15 и 5 мг/дл соответственно; $p<0,0005$) Пациенты с идиопатическим АОН имели повышенные концентрации Апо(B) ($p=0,024$) и соотношения Апо(B)/Апо(A) ($p=0,008$). У больных с алкоголь-индуцированным АОН было значимо повышено соотношение Апо(B)/Апо(A) ($p=0,03$). У пациентов с ГК-индуцированным АОН уровень Апо(A) был значимо ниже, чем у пациентов с ОА ($p=0,004$) |

| Исследуемый фактор | Источник | Число больных с АОН | Комментарии |
|--------------------|------------------------------|---|---|
| | Т. Нгага и соавт., 2007 [21] | 112 пациентов после трансплантации почки и терапии ГК. У 20 из них развился АОН ГБК, у 92 – он не выявлен. Сравнение проводили по концентрации Апо(А) и его фенотипов | У пациентов, имеющих низкомолекулярный фенотип Апо(А), риск развития АОН ГБК повышен в 5,75 раза (95% ДИ 1,76–18,74; $p=0,0038$). Концентрация Апо(А) в плазме крови и одиночные нуклеотидные последовательности Апо(А) не имеют связи с развитием АОН ГБК |

Примечание. Апо(В) – аполипопротеин (В); ДИ – доверительный интервал.

жительными тромбофилическими маркерами, по данным мировой литературы, являются косвенным подтверждением того, что в основе АОН у таких больных лежит тромбоз, а это вселяет надежду на позитивные отдаленные результаты лечения.

Дислипидемия

Известным фактором риска развития АОН является дислипидемия. Доказано увеличение риска развития АОН при гипертриглицеридемии, повышенном содержании липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [28–30] и увеличенном соотношении ЛПНП/липопротеинов высокой плотности [28]. В экспериментах на кроликах было продемонстрировано, что статины снижают риск развития ГК-индуцированного АОН [31, 32]. В крупном исследовании установлено, что прием статинов в течение 5 лет снижал риск возникновения АОН у пациентов, получавших терапию ГК (АОН отмечен в 1% случаев) [33], в то время как, по данным метаанализа, у пациентов, принимающих ГК, частота развития АОН составила 6,7% [34]. В другой работе доказано, что пациенты, принимавшие статины после декомпрессии очага АОН, через 3 года после операции имели больший процент хороших результатов по сравнению с больными, перенесшими только декомпрессию (84% против 58%) [35]. Роль статинов в развитии АОН изучалась у пациентов после трансплантации почки, принимавших ГК: из 338 пациентов, которым назначали статины, заболевание развилось у 15 (4,4%), а из 2543 больных, не получавших статины, – у 180 (7%). Авторы пришли к заключению, что назначение статинов не снижает частоту развития АОН [36]. Терапия, нейтрализующая один из важных факторов риска развития АОН, имеет высокий потенциал улучшения результатов консервативного лечения. Однако имеющиеся данные недостаточны для суждения об эффективности статинов. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку изолированного и комплексного применения этих препаратов в лечении ранних стадий АОН.

Маркеры метаболизма костной ткани

Для оценки изменений при АОН и эффективности консервативных и суставсберегающих хирургических методов лечения могли бы представлять интерес маркеры костного обмена, синтезируемые остеобластами и остеокластами [37]. Однако эти маркеры подвержены циркадным ритмам, имеют широкий внутрииндивидуальный и межиндивидуальный диапазон референсных значений, могут быть положительными при других заболеваниях суставов, что затрудняет интерпретацию полученных результатов [37–40]. Из всех известных маркеров костного обмена в клинической прак-

тике чаще используется β -CrossLaps (β -CTX), рекомендуемый для оценки результатов антиостеопоретической терапии и в качестве дополнительного диагностического метода при костной болезни Педжета [37, 39]. В целом маркеры костного обмена не получили широкого применения при остеопорозе и прочих поражениях костей (костных метастазах, болезни Педжета), при которых резорбция затрагивает большие области, что делает их малоприменимыми для диагностики и оценки результатов лечения АОН ввиду поражения небольшого участка кости.

Потенциальные маркеры-мишени целевой терапии и оценки эффективности лечения

Потенциально перспективными маркерами для диагностики и оценки результатов лечения АОН являются остеопротегерин (OPG), активатор рецептора ядерного фактора κ B (RANK), и его лиганд (RANKL), играющие ключевую роль в остеокластогенезе, резорбции и ремоделировании костной ткани [41–43]. OPG – растворимый рецептор, член суперсемейства фактора некроза опухоли α (ФНО α), является фактором, ингибирующим остеокластогенез [44]. Рецепторы к OPG расположены на остеобластах, лимфоцитах и преостеобластах [42]. RANKL является гликопротеином суперсемейства ФНО α , продуцируется остеобластами, эндотелиальными клетками и активированными Т-лимфоцитами, его экспрессия увеличивается под влиянием медиаторов воспаления: интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, ИЛ11, ФНО α [42, 44]. RANKL считается главным стимулятором дифференцировки остеокластов, увеличивает продолжительность их жизни за счет подавления апоптоза [42]. Повышение содержания RANKL в крови усиливает резорбцию кости. Следствием взаимодействия RANKL с рецептором RANK, расположенным на мембранах клеток-предшественников остеокластов, являются активация ядерного фактора Т-лимфоцитов (NFATc1), основного белка – инициатора резорбции костной ткани, и активация и дифференцировка клеток-предшественников остеокластов (моноцитов, макрофагов, преостеокластов) [42]. Активность остеокластогенеза, резорбции и ремоделирования костной ткани регулируется конкурентным связыванием лиганда с одним из рецепторов (OPG либо RANK).

В исследовании, посвященном определению в плазме крови и костной ткани из очага некроза OPG и RANKL у пациентов с ГК-индуцированным АОН, было показано наличие значимой связи между стадией заболевания и концентрацией этих маркеров [45]. В эту работу было включено 86 пациентов с ГК-индуцированным АОН II (n=21), III (n=39) и IV (n=26) стадий и 51 пациент без болезней костной ткани (группа контроля). Были выявлены различия в

концентрации в плазме крови OPG ($34,6 \pm 18,7$ против $12,0 \pm 5,4$ пг/мл; $p < 0,05$) и RANKL ($15,5 \pm 21,3$ против $2,5 \pm 2,9$ пг/мл; $p < 0,01$) между пациентами с АОН и группой контроля. Концентрации и OPG, и RANKL в плазме крови и очаге АОН статистически значимо различались у пациентов с II и III и с II и IV стадиями и не имели различий у пациентов с III и IV стадиями. Установлены статистически значимые различия в концентрации маркеров в группах пациентов без коллапса и с коллапсом субхондральной кости (для OPG: $22,5 \pm 9,8$ против $38,5 \pm 19,2$ пг/мл; $p < 0,01$ и для RANKL: $30,7 \pm 33,9$ против $11,3 \pm 13,3$ пг/мл; $p < 0,01$). Авторы заключили, что повышенные концентрации OPG в плазме крови характерны для поздних, а RANKL — для начальных стадий АОН, поэтому они могут быть потенциально пригодными для лабораторного определения стадии заболевания [45]. Активность системы OPG/RANK/RANKL при АОН изучена недостаточно, целесообразно проведение крупных исследований для оценки роли данных медиаторов в развитии и прогрессировании АОН, а также для поиска новых препаратов для лечения ранних стадий болезни.

К перспективным молекулам для диагностики АОН относят адипонектин [46], амилоид А [47] и α_2 -макроглобулин (А2М) [48]. Адипонектин является адипокином, продуцируемым преимущественно адипоцитами и остеобластами [46, 49]. По структуре он схож с ФНО α и участвует в энергетическом обмене, регулирует чувствительность к инсулину, оказывает антиоксидантный, антиатерогенный и противовоспалительный эффект, подавляет остеокластогенез и усиливает остеобластогенез, увеличивая костную массу [46, 49, 50]. В. Shuai и соавт. [51] продемонстрировали, что концентрация адипонектина в плазме крови больных АОН ГБК была значимо ниже, чем в группе контроля. Y. В. Yue и соавт. [46] выявили статистически значимые различия в концентрации адипонектина в плазме крови у больных АОН в зависимости от стадии болезни по Ficat: $8,13 \pm 0,19$ мг/мл при II стадии против $7,13 \pm 0,13$ мг/мл при III стадии ($p < 0,001$) и $6,69 \pm 0,12$ при IV стадии ($p < 0,001$). Различия между III и IV стадией были значимыми ($p < 0,001$). Концентрация адипонектина в группе контроля оказалась значимо выше, чем у пациентов с АОН ($9,18 \pm 1,33$ против $7,32 \pm 1,06$ мг/мл; $p < 0,001$). Таким образом, снижение концентрации адипонектина в плазме крови коррелирует с прогрессированием болезни, что теоретически можно использовать для лабораторной диагностики стадий АОН и оценки результатов консервативного лечения.

Сывороточный амилоид А (САА) относится к семейству острофазовых белков [47, 52]. В больших концентрациях он обнаруживается в печени, синтезируется макрофагами, хонд-

роцитами и адипоцитами [47]. САА является маркером воспаления и участвует в гомеостазе клеточного холестерина, стимулировании сигнальных каскадов и модуляции уровня межклеточного кальция [47, 53], а также в метаболизме холестерина при физиологических и воспалительных состояниях [54]. X. Peng и соавт. [47] обнаружили, что у пациентов с АОН, независимо от наличия факторов риска (ГК, алкоголь, травма), концентрация САА в сыворотке крови была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц (150 против 20–50 мг/л; $p < 0,05$). Было показано, что САА *in vitro* ингибирует остеогенную и стимулирует адипогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСК КМ), а *in vivo* подавляет активность МСК КМ и приводит к снижению костеобразования. Авторы считают, что САА может стать одной из мишеней при консервативном лечении АОН.

А2М — внеклеточная макромолекула, ингибитор протеаз широкого спектра действия, выполняет функции переклочения протеолиза в сторону малых субстратов, облегчения миграции клеток, связывания цитокинов, факторов роста и поврежденных внеклеточных белков [55]. В воспаленном суставе А2М связан с моноцитами синовиальной жидкости, клетками синовиальной оболочки и периваскулярными клетками, концентрация А2М коррелирует со степенью воспаления [56, 57]. Z. N. Ghale-Noie и соавт. [48] обнаружили, что уровень А2М у пациентов с ГК-индуцированным АОН ГБК II–IV стадии и у больных АОН статистически значимо выше, чем у здоровых взрослых ($12,4 \pm 2,97$ против $0,5–0,9$ г/дл; $p < 0,0001$).

Таким образом, в настоящее время выделено несколько потенциально перспективных биомаркеров, всестороннее изучение которых будет способствовать лучшему пониманию патогенеза и формированию новых подходов к лечению АОН.

Заключение

1. Сочетание жалоб с наличием одного или нескольких факторов риска в анамнезе дает возможность заподозрить АОН.
2. Лабораторные методы диагностики позволяют выявлять у пациентов с АОН предрасположенность к тромбофилии и гиперхолестеринемии и при необходимости проводить их коррекцию.
3. Для улучшения понимания патогенеза и совершенствования терапевтических подходов к лечению целесообразно всестороннее изучение биомаркеров (адипонектин, САА, А2М, OPG, RANKL), сопряженных с развитием и прогрессированием АОН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bergman J, Nordström A, Nordström P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int*. 2019 May; 30(5):965-973. doi: 10.1007/s00198-018-04826-2. Epub 2019 Jan 9.
2. Мустафин РН. Аvascularный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование). *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(2):100-107. [Mustafin RN. Avascular Necrosis of Femoral Head in the Republic of Bashkortostan: a Clinical and Epidemiological Study. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2020;10(2):100-107 (In Russ.)].
3. Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun*. 2020 Jun; 110:102460. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102460. Epub 2020 Apr 16.
4. Тихилов РМ, Шубняков ИИ, редакторы. Руководство по хирургии тазобедренного сустава. Том 1. Санкт-Петербург: РНИИТО им. Р. Р. Вредена; 2014. 368 с. [Tikhilov RM, Shubnyakov II, editors. Guidelines for hip joint surgery. Volume 1. Saint Petersburg: RNIITO im. R. R. Vredena; 2014. 368 p.]
5. Lespasio MJ, Sodhi N, Mont MA. Osteonecrosis of the Hip: A Primer. *Perm J*. 2019;23:18-100. doi: 10.7812/TPP/18-100.
6. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, et al.

- Thrombophilia and hypofibrinolysis: Pathophysiology of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Jan;(334):43-56.
7. Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, et al. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 Sep;(378):306-11. doi: 10.1097/00003086-200009000-00041.
8. Pierre-Jacques H, Glueck CJ, Mont MA, Hungerford DS. Familial heterozygous protein-S deficiency in a patient who had multifocal osteonecrosis. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1997 Jul;79(7):1079-84. doi: 10.2106/00004623-199707000-00017.
9. Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, et al. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 May;(386):19-33. doi: 10.1097/00003086-200105000-00004.
10. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Factor V Leiden and prothrombin gene mutations in femoral head osteonecrosis. *Thromb Haemost.* 2002 Jun;87(6):1079-80.
11. Garcia FL, Ramalli Junior EL, Picado CHF. Coagulation disorders in patients with femoral head osteonecrosis. *Acta Ortop Bras.* 2013 Jan;21(1):43-5. doi: 10.1590/S1413-78522013000100009.
12. Arruda VR, Belangero WD, Ozelo MC, et al. Inherited risk factors for thrombophilia among children with Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop.* 1999 Jan-Feb;19(1):84-7.
13. Bjorkman A, Burtscher IM, Svensson PJ, et al. Factor V Leiden and the prothrombin 20210A gene mutation and osteonecrosis of the knee. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005 Feb;125(1):51-5. doi: 10.1007/s00402-004-0760-8. Epub 2004 Nov 18.
14. Baek SH, Kim KH, Lee WK, et al. Abnormal Lipid Profiles in Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparison with Osteoarthritis Using Propensity Score Matching. *J Bone Joint Surg Am.* 2022 Apr 6;104(Suppl 2):19-24. doi: 10.2106/JBJS.20.00520.
15. Glueck C, Fontaine R, Gruppo R, et al. The Plasminogen Activator Inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Sep;(366):133-46. doi: 10.1097/00003086-199909000-00017.
16. Glueck C, Freiberg R, Wang P. Heritable thrombophilia-hypofibrinolysis and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 May;466(5):1034-40. doi: 10.1007/s11999-008-0148-0. Epub 2008 Mar 19.
17. Chotanaphuti T, Heebthamai D, Chuwong M, Kanchanarook K. The prevalence of thrombophilia in idiopathic osteonecrosis of the hip. *J Med Assoc Thai.* 2009 Dec;92 Suppl 6:S141-6.
18. Glueck CJ, Glueck HI, Mieczkowski L, et al. Familial high plasminogen activator inhibitor with hypofibrinolysis, a new pathophysiological cause of osteonecrosis? *Thromb Haemost.* 1993 May 3;69(5):460-5.
19. Asherson RA, Liote F, Page B, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993 Feb;20(2):284-8.
20. Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, et al. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Dec;(345):174-80.
21. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, et al. Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheumatol.* 2007 Mar;34(3):516-22.
22. Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2018 Oct;45(10):1462-1476. doi: 10.3899/jrheum.170837. Epub 2018 Jul 1.
23. Haydock MM, Elhamdani S, Alsharedi M. Long-term direct oral anticoagulation in primary osteonecrosis with elevated plasminogen activation inhibitor. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019 Feb 4;7:2050313X19827747. doi: 10.1177/2050313X19827747. eCollection 2019.
24. Jarman MI, Lee K, Kanevsky A, et al. Case report: primary osteonecrosis associated with thrombophilia-hypofibrinolysis and worsened by testosterone therapy. *BMC Hematol.* 2017 Mar 27;17:5. doi: 10.1186/s12878-017-0076-x. eCollection 2017.
25. Fu W, Liu B, Wang B, Zhao D. Early diagnosis and treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2019 May;43(5):1083-1087. doi: 10.1007/s00264-018-4011-y. Epub 2018 Jun 6.
26. Glueck CJ, Freiberg RA, Wissman R, Wang P. Long term anticoagulation (4-16 years) stops progression of idiopathic hip osteonecrosis associated with familial thrombophilia. *Adv Orthop.* 2015;2015:138382. doi: 10.1155/2015/138382. Epub 2015 Jan 29.
27. Guo P, Gao F, Wang Y, et al. The use of anticoagulants for prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(16):e6646. doi: 10.1097/MD.0000000000006646.
28. Yu X, Zhang S, Zhang B, Dai M. Relationship of idiopathic femoral head necrosis with blood lipid metabolism and coagulation function: A propensity score-based analysis. *Front Surg.* 2023 Jan 6;9:938565. doi: 10.3389/fsurg.2022.938565. eCollection 2022.
29. Zeng X, Zhan K, Zhang L, et al. The impact of high total cholesterol and high low-density lipoprotein on avascular necrosis of the femoral head in low-energy femoral neck fractures. *J Orthop Surg Res.* 2017 Feb 17;12(1):30. doi: 10.1186/s13018-017-0532-0. 30. Mogensen SS, Schmiegelow K, Grell K, et al. Hyperlipidemia is a risk factor for osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2017 May;102(5):e175-e178. doi: 10.3324/haematol.2016.160507. Epub 2017 Feb 16.
31. Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, et al. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 May;466(5):1054-8. doi: 10.1007/s11999-008-0189-4. Epub 2008 Mar 19.
32. Yang Z, Liu H, Li D, et al. The efficacy of statins in preventing glucocorticoid-related osteonecrosis in animal models: A meta-analysis. *Bone Joint Res.* 2016 Sep;5(9):393-402. doi: 10.1302/2046-3758.59.2000500.
33. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 May;(386):173-8. doi: 10.1097/00003086-200105000-00022.
34. Mont MA, Pivec R, Banerjee S, et al. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *J Arthroplasty.* 2015 Sep;30(9):1506-1512.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036. Epub 2015 Apr 8.
35. Yin H, Yuan Z, Wang D. Multiple drilling combined with simvastatin versus multiple drilling alone for the treatment of avascular osteonecrosis of the femoral head: 3-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Aug 15;17(1):344. doi: 10.1186/s12891-016-1199-0.
36. Ajmal M, Matas AJ, Kuskowski M, Cheng EY. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? *Orthop Clin North Am.* 2009 Apr;40(2):235-9. doi: 10.1016/j.oocl.2009.01.004.
37. Funck-Brentano T, Biver E, Chopin F, et al. Clinical utility of serum bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis therapy monitoring: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Oct;41(2):157-69. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.005. Epub 2011 Apr 19.
38. Bhattoa HP, Cavalier E, Eastell R, et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β -CTX in blood. *Clin Chim Acta.* 2021 Apr;515:16-20. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.023. Epub 2020 Dec 28.
39. Cavalier E, Eastell R, Jørgensen NR, et al. A Multicenter Study to Evaluate Harmonization of Assays for C-Terminal Telopeptides of Type I Collagen (β -CTX): A Report from the IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM). *Calcif Tissue Int.* 2021 Jun;108(6):785-797. doi: 10.1007/s00223-021-00816-5. Epub 2021 Mar 4.
40. Chubb SAP, Vasikaran SD. Measurement and Clinical Utility of β -CTX in Serum and Plasma. *Adv Clin Chem.* 2017;81:97-134. doi: 10.1016/bs.acc.2017.01.003. Epub 2017 Feb 16.
41. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. *Front Immunol.* 2014 Oct 20;5:511. doi: 10.3389/fimmu.2014.00511. eCollection 2014.

42. Аганов ДС, Тыренко ВВ, Цыган ЕН и др. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены & Клетки*. 2014; XI(4):50-52. [Aganov DS, Tyrenko VV, Tsygan EN, Toporkov MM, Bologov SG. The role of cytokine system RANKL/RANK/OPG in the regulation of bone metabolism. *Geny & Kletki*. 2014;XI(4):50-52. (In Russ.)].
43. Xiong MY, Liu LQ, Liu SQ, et al. Effects of osteoprotegerin, RANK and RANKL on bone destruction and collapse in avascular necrosis femoral head. *Am J Transl Res*. 2016 Jul 15;8(7):3133-40. eCollection 2016.
44. Kovacs B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 19;20(18):4653. doi: 10.3390/ijms20184653.
45. He MC, Zhang J, Chen XJ, et al. Osteoclastic activity was associated with the development of steroid-induced osteonecrosis of femoral head. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2020 Dec;48(1):1036-1046. doi: 10.1080/21691401.2020.1774596.
46. Yue YB, Liu X, Wei BF. Attenuated serum adiponectin levels are associated with disease severity in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Pain Res*. 2017 Oct 3;10:2387-2393. doi: 10.2147/JPR.S143036. eCollection 2017.
47. Peng X, Ma Y, Wang Q, et al. Serum Amyloid A Correlates With the Osteonecrosis of Femoral Head by Affecting Bone Metabolism. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 18;12:767243. doi: 10.3389/fphar.2021.767243. eCollection 2021.
48. Ghale-Noie ZN, Hassani M, Kachooei AR, Kerachian MA. High Serum Alpha-2-Macroglobulin Level in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. *Arch Bone Jt Surg*. 2018 May;6(3):219-224.
49. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004 Oct;35(4):842-9. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.008.
50. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone*. 2003 Oct;33(4):646-51. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00237-0.
51. Shuai B, Shen L, Yang YP, et al. Low plasma adiponectin as a potential biomarker for osteonecrosis of the femoral head. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2151-5. doi: 10.3899/jrheum.100342. Epub 2010 Aug 3.
52. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the Gut Microbial Ecosystem in Inflammatory Bowel Diseases. *Nature*. 2019 May;569(7758):655-662. doi: 10.1038/s41586-019-1237-9. Epub 2019 May 29.
53. Husebekk A, Skogen B, Husby G, Marhaug G. Transformation of Amyloid Precursor SAA to Protein AA and Incorporation in Amyloid Fibrils In Vivo. *Scand J Immunol*. 1985 Mar;21(3):283-7. doi: 10.1111/j.1365-3083.1985.tb01431.x.
54. Sack GH Jr. Serum amyloid A – a review. *Mol Med*. 2018 Aug 30;24(1):46. doi: 10.1186/s10020-018-0047-0.
55. Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-Macroglobulin in Inflammation, Immunity and Infections. *Front Immunol*. 2021 Dec 14;12:803244. doi: 10.3389/fimmu.2021.803244. eCollection 2021.
56. Ekerot L, Ohlsson K. Immunoreactive Alpha 2-Macroglobulin in Rheumatoid Synovial Membrane. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1982;16(3):293-4. doi: 10.3109/02844318209026222.
57. Flory ED, Clarris BJ, Muirden KD. Deposits of Alpha 2M in the Rheumatoid Synovial Membrane. *Ann Rheum Dis*. 1982 Oct;41(5):520-6. doi: 10.1136/ard.41.5.520.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.05.2024/01.08.2024/05.08.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бялик В.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Бялик Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Бялик А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

Капитонов Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-0454-0974>

Горелова А.И. <https://orcid.org/0009-0009-5068-3536>