

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.141>

**ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ КОЛЛАГЕНОВЫХ СТРУКТУР ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ**

Научная статья

Захватов А.Н.<sup>1</sup>, Яснецов В.В.<sup>2</sup>, Скачилова С.Я.<sup>3</sup>, Мосина Л.М.<sup>4</sup>, Тарасова Т.В.<sup>5</sup>, Хайдар Д.А.<sup>6</sup>, Захаркин И.А.<sup>7</sup>, Паршина А.Ю.<sup>8,\*</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0003-1433-0337;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-6399-3703;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-4486-8883;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-6831-3116;

<sup>5</sup> ORCID : 0000-0001-9745-9739;

<sup>6</sup> ORCID : 0000-0002-5490-1037;

<sup>8</sup> ORCID : 0000-0003-0415-1132;

<sup>1, 4, 5, 8</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна, Российская Федерация

<sup>6</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (alinarparshina2000[at]gmail.com)

**Аннотация**

Актуальность. На настоящий момент развитие посттравматического артрита относится к значимым проблемам медицины, в том числе в социальном аспекте, поскольку велика распространённость данной патологии при высокой вероятности стойкой дисфункции сустава в дальнейшем в случае несвоевременной коррекции формирующихся нарушений. Основываясь на высоком риске необратимого прогрессирования данного заболевания с инвалидизацией пациента, разработка новых медикаментозных средств с лечебной и профилактической направленностью является особенно актуальным.

Цель исследования – оценка эффективности нового производного 3-гидроксипиридина в восстановлении репаративных процессов коллагена при экспериментальном травматическом повреждении сустава.

Материалы и методы исследования. Определение эффективности нового соединения проводилась на 59 экспериментальных животных, предварительно разделённых на 5 групп. Влияние на метаболизм коллагена оценивали по уровням фракций специфической аминокислоты – оксипролина, определяемых с использованием парадиметиламинобензальдегида.

Результаты. Было установлено, что в условиях моделирования экспериментального посттравматического остеоартрита отмечаются сдвиги в коллагеновом метаболизме, характеризующиеся преобладанием процессов фибриллогенеза патологического характера на фоне прогрессирования альтерации внеклеточного матрикса, о чём свидетельствует увеличение уровней всех фракций оксипролина. Применение нового производного 3-оксипиридина способствовало значительному ограничению вышеуказанных процессов в сравнении с монотерапией ибупрофеном и мексидолом.

Заключение. Применение нового производного 3-гидроксипиридина способствовало выраженному уменьшению процессов дегенеративно-дистрофического характера, протекающих в коллагеновом матриксе при экспериментальной травматизации сустава, с последующим восстановлением внутрисуставного гомеостаза. Это способствует снижению темпов прогрессирования процессов разрушения соединительнотканного суставного матрикса и уменьшению степени вероятности формирования посттравматического остеоартроза.

**Ключевые слова:** травма, оксипролин, 3-гидроксипиридин, противовоспалительная терапия, антиоксидант.

**EFFECT OF A NEW 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVE ON THE REGENERATIVE PROCESSES OF COLLAGEN STRUCTURES IN EXPERIMENTAL POST-TRAUMATIC ARTHRITIS**

Research article

Zakhvatov A.N.<sup>1</sup>, Yasnetsov V.V.<sup>2</sup>, Skachilova S.Y.<sup>3</sup>, Mosina L.M.<sup>4</sup>, Tarasova T.V.<sup>5</sup>, Khaidar D.A.<sup>6</sup>, Zakharkin I.A.<sup>7</sup>, Parshina A.Y.<sup>8,\*</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0003-1433-0337;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-6399-3703;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-4486-8883;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-6831-3116;

<sup>5</sup> ORCID : 0000-0001-9745-9739;

<sup>6</sup> ORCID : 0000-0002-5490-1037;

<sup>8</sup> ORCID : 0000-0003-0415-1132;

<sup>1, 4, 5, 8</sup> National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> All-Union Research Center for Safety of Biologically Active Substances, Staraya Kupavna, Russian Federation

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

<sup>7</sup> National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

\* Corresponding author (alinaparshina2000[at]gmail.com)

## Abstract

Relevance. At present, the development of post-traumatic arthritis is one of the most important problems of medicine, including in the social aspect, since the prevalence of this pathology is high, with a strong likelihood of persistent joint dysfunction in the future in case of untimely correction of the emerging disorders. Based on the high risk of irreversible progression of this disease with disability of the patient, the development of new drugs with therapeutic and prophylactic orientation is particularly relevant.

The aim of the study was to evaluate the efficacy of a new 3-hydroxypyridine derivative in the restoration of reparative processes of collagen in experimental traumatic joint injury.

Materials and methods of the study. Determination of the effectiveness of the new compound was carried out on 59 experimental animals, preliminarily divided into 5 groups. The effect on collagen metabolism was estimated by the levels of fractions of specific amino acid – oxyproline, determined using paradimethylaminobenzaldehyde.

Results. It was established that under conditions of modelling experimental post-traumatic osteoarthritis there are shifts in collagen metabolism characterized by predominance of pathological fibrillogenesis processes against the background of progression of extracellular matrix alteration, as evidenced by the increase in the levels of all fractions of oxyproline. The use of a new 3-oxypridine derivative contributed to a significant limitation of the above processes in comparison with ibuprofen and mexidol monotherapy.

Conclusion. The use of a new derivative of 3-hydroxypyridine promoted a pronounced reduction of degenerative-dystrophic processes occurring in the collagen matrix during experimental traumatization of the joint, with subsequent restoration of intra-articular homeostasis. This contributes to a decrease in the rate of progression of processes of destruction of connective tissue articular matrix and a decrease in the degree of probability of formation of post-traumatic osteoarthritis.

**Keywords:** trauma, oxyproline, 3-hydroxypyridine, anti-inflammatory therapy, antioxidant.

## Введение

Несмотря на наличие разнообразных методов терапии посттравматического артрита, не подразумевающих под собой применение хирургического вмешательства, перспективы патогенетически обусловленного медикаментозного лечения остаются открытыми в связи с актуальностью данной проблемы. В качестве пускового фактора развития выступает травматическое повреждение суставного хряща, активирующего последовательную цепь воспалительных изменений, среди которых значимая роль отводится свободнорадикальным процессам окисления, способствующим формированию необратимых дегенеративно-дистрофических процессов в поврежденном суставе [1], [2]. Достоверно установлена значимость повреждения основных компонентов внеклеточного матрикса – протеогликанов, гликозаминогликанов и коллагеновых белков в развитии основных патологических процессов при травме сустава [3], [4]. Мигрирующие в очаг воспаления полиморфноядерные лейкоциты продуцируют свободные радикалы, способствующие денатурации и деполимеризации указанных биополимеров [5]. Кроме того, важную роль играет нарушение процессов синтеза коллагена, что выражается в образовании его короткоцепочечной фибриллярной формы, которая препятствует нормальной репарации тканей сустава [6]. В качестве маркера деградации выступает оксипролин – специфическая аминокислота коллагена, что позволяет считать его значимым показателем, отражающим дегенерацию данного белка [5], [7]. Учитывая данные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития посттравматического остеоартрита, имеет место необходимость включения в комплексную терапию препаратов не только с противовоспалительным, но и с антиоксидантным действием.

## Методы и принципы исследования

*Цель исследования* – оценка эффективности нового производного 3-гидроксипиридина в восстановлении репаративных процессов коллагена при экспериментальном травматическом повреждении сустава.

*Материалы и методы.* Экспериментальная оценка эффективности нового производного 3-гидроксипиридина проводилась на 59 белых беспородных крысах обоего пола (возраст 8-10 недель, масса тела 210±20 г), содержащихся в стандартных лабораторных условиях вивария ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарёва». Исследование выполнялось в соответствии с основными пунктами, изложенными в приказе Минздрава России от 01.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Моделирование посттравматического остеоартрита осуществляли по методике Г.М. Дубровина под общим наркозом с использованием препарата «Золетил 100», вводимого внутримышечно в дозе 30 мг/кг [8]. Новое производное 3-гидроксипиридина – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-4-изобутилфенилпропаноат – было получено путем химического синтеза в АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», получен патент на изобретение RU №2814495 [9]. Для сравнительной оценки эффективности нового производного 3-гидроксипиридина были выбраны препараты ибупрофен и мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), имеющие противовоспалительное и антиоксидантное действие соответственно.

Животные были разделены на 5 групп: интактная группа (n=15), имеющая здоровый сустав, и группы №2-5, в которых осуществлялось воспроизведение экспериментальной модели. Во 2-й группе (n=11) лечение не проводилось. Особям 3-й группы (n=11) осуществляли внутривенное (в/в) введение ибупрофена в дозе, эквивалентной 2% показателя острой токсичности (LD<sub>50</sub>). В 4-й группе (n=11) проводилось в/ж введение мексидола в дозе 5% показателя

LD<sub>50</sub>. На животных 5 группы (n=11) оценивалась эффективность нового производного 3-гидроксипиридина, вводимого в/ж в дозе, соответствующей 5% показателя LD<sub>50</sub>. Курс лечения составил 15 суток. Вывод животных из эксперимента проводили на 28 сутки путем декапитации. Оценка состояния репаративных процессов коллагенового матрикса в условиях травматического повреждения сустава проводилась по уровням основных его показателей – свободного (СО), пептидосвязанного (ПСО) и белковосвязанного оксипролина (БСО), величина которых в сыворотке крови определялась с использованием парадиметиламинобенальдегида [10].

Для характеристики выборки использовали представление данных в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – выборочное среднее и  $\sigma$  – стандартное отклонение. Полученные результаты были подвергнуты обработке прикладным программным комплексом SPSS Statistic 20.0 с использованием однофакторного дисперсионного анализа и параметрического критерия Тьюки. Критический уровень значимости был равен 0,001.

Исследование выполнено в рамках прикладной НИР г/б 13-24, утвержденной приказом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» №1211-л от 20.03.2024 г.

### Основные результаты

При экспериментальном моделировании посттравматического повреждения сустава во 2 контрольной группе определялось нарушение метаболизма коллагена, характеризующееся многократным повышением фракций оксипролина с сохранением их высоких уровней на протяжении всего эксперимента. Так, при сравнении с аналогичными показателями 1 группы установлено увеличение уровня СО на 105,5 % ( $p < 0,001$ ), показатели ПСО и БСО превышали значения интактной серии в 5,4 раза ( $p < 0,001$ ) и 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Определяемые повышенные уровни данных показателей свидетельствуют о формировании дегенеративно-дистрофических изменений соединительнотканного матрикса суставных тканей, в основе которых лежат процессы деградации коллагеновых волокон суставного хряща на фоне их активной пролиферации патологического характера, что ведёт к развитию деформирующего посттравматического остеоартрита (см. табл. 1).

У особой 3-й группы к концу эксперимента при применении НПВС отмечалось некоторое снижение метаболического оборота коллагена. Показатель ПСО был ниже контрольных значений на 37,6% ( $p_1 < 0,001$ ). Определялось понижение величины БСО до  $90,54 \pm 1,04$  мкмоль/л, что было меньше соответствующего показателя 2 группы на 21,7% ( $p_1 < 0,001$ ). Кроме этого, маркер деструкции коллагена СО в сыворотке крови также был ниже аналогичных значений серии контроля на 16,4% ( $p_1 < 0,001$ ). Несмотря на имеющуюся положительную динамику в коррекции повышенных уровней исследуемых показателей при НПВС-терапии, они все же значительно превышали аналогичные значения интактной серии: СО был выше на 71,8 % ( $p < 0,001$ ), ПСО – на 237 % ( $p < 0,001$ ), БСО – на 76,7% ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 1). Данные изменения свидетельствуют о некотором ограничении интенсивности развития патологических процессов биосинтеза коллагена, однако указывают на прогрессирование формирования дегенеративно-дистрофических изменений суставных тканей.

В 4-й группе на 28 сутки наблюдения при внутривенном введении мексидола определялось уменьшение уровней маркеров деструкции коллагеновых фибрилл по отношению ко 2 группе: СО уменьшался на 29,8% ( $p_1 < 0,001$ ), ПСО – на 50,9% ( $p_1 < 0,001$ ). Уровень БСО в плазме был ниже 2 контрольной группы – на 35% ( $p_1 < 0,001$ ), отражая уменьшение процессов биосинтеза коллагенового матрикса, однако его значения не достигали показателя интактной группы (см. табл. 1).

В 5-й группе при применении нового производного 3-гидроксипиридина отмечалось восстановление метаболизма коллагена, о чём свидетельствовало снижение маркеров деструкции: СО снижался на 41,7% ( $p_1 < 0,001$ ), ПСО – на 69,2% ( $p_1 < 0,001$ ). Значение БСО в плазме были ниже на 46,4% ( $p_1 < 0,001$ ), относительно 2 контрольной группы. Данные изменения свидетельствуют об ограничении деструктивных изменений соединительного матрикса на фоне нормализации репаративных процессов коллагеновых фибрилл (см. табл. 1).

Таблица 1 - Динамика показателей обмена коллагена у экспериментальных животных при применении нового производного 3-гидроксипиридина и препаратов сравнения

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.141.1>

Показатель	1 группа (n=15)	Опытные серии			
		2 группа (n=11)	3 группа (n=11)	4 группа (n=11)	5 группа (n=11)
СО, мкмоль/л	13,78±0,66	28,32±0,99*	23,68±0,90* <sup>А</sup>	19,88±0,77* <sup>А</sup> <sup>Λ</sup>	16,52±0,65* <sup>А</sup> <sup>Λ</sup> <sub>В</sub>
ПСО, мкмоль/л	7,44±0,41	40,16±1,04*	25,07±0,80* <sup>А</sup>	19,70±0,80* <sup>А</sup> <sup>Λ</sup>	12,38±0,67* <sup>А</sup> <sup>Λ</sup> <sub>В</sub>
БСО, мкмоль/л	51,25±1,19	115,61±0,78*	90,54±1,04* <sup>А</sup>	75,17±1,20* <sup>А</sup> <sup>Λ</sup>	61,92±1,03* <sup>А</sup> <sup>Λ</sup> <sub>В</sub>

Примечание: \* – достоверность различия к нормальным показателям ( $p < 0,001$ );

А – достоверность различия по отношению к показателям контрольной серии ( $p_1 < 0,001$ );

Λ – достоверность различия по отношению к ибупрофену ( $p_2 < 0,001$ );

В – достоверность различия по отношению к мексидолу ( $p_3 < 0,001$ ) (одномерный дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Тьюки)

При проведении сравнительного анализа между группами внутривенного введения производного 3-гидроксипиридина и применения ибупрофена и мексидола отмечалось ограничение разрушения коллагеновых структур сустава, о чём свидетельствовал более низкий уровень СО: он был ниже на 30,2% ( $p_2 < 0,001$ ) и на 16,9% ( $p_3 < 0,001$ ) соответственно аналогичного показателя 3-й и 4-й группы. Кроме того, схожая динамика определялась и при оценке уровней показателей ПСО и БСО, отражающих активность синтетических процессов: происходило уменьшение уровня ПСО на 50,6% ( $p_2 < 0,001$ ) и 37,2% ( $p_3 < 0,001$ ) и БСО на 31,6% ( $p_2 < 0,001$ ) и 17,6% ( $p_3 < 0,001$ ) сравнительно с данными в сериях применения ибупрофена и мексидола соответственно. Полученные данные при применении нового производного 3-гидроксипиридина указывают на более выраженное корректирующее воздействие на обменные процессы коллагена, что подтверждалось снижением интенсивности процессов альтерации, а также ограничением фиброобразования и склерозирования суставных тканей (см. табл. 1).

### Заключение

Таким образом, новое производное 3-гидроксипиридина за счет наличия противовоспалительного, антиоксидантного и репаративного эффектов способствует ингибированию воспалительного процесса, что имеет тесную взаимосвязь с коррекцией метаболических нарушений коллагена в ранние сроки после моделирования травмы. Определяемое восстановление активности репаративных процессов суставных тканей, подтверждаемое нормализацией уровней фракций оксипролина, доказывает наличие хондропротекторного эффекта нового синтезированного соединения, что способствует восстановлению постоянства синовиальной среды сустава.

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках прикладной НИР г/б 13-24, утвержденной приказом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» №1211-л от 20.03.2024 г.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Funding

The study was carried out within the framework of applied research g/b 13-24, approved by the order of the Ogarev Moscow State University No. 1211-l dated 03/20/2024.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Каратеев А. Е. Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, подходы к фармакотерапии / А. Е. Каратеев, А. А. Черникова, М. А. Макаров // Современная ревматология. — 2023. — 17(1). DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-108-116
2. Повзун А. С. Современная фармакотерапия посттравматического остеоартрита / А. С. Повзун, В. А. Костенко, К. А. Повзун и др. // Врач. — 2022. — 12. — С. 51–58. DOI: 10.29296/25877305-2022-12-10
3. Ansari M. Y. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols / M. Y. Ansari, N. Ahmad, T. M. Haqqi // Biomed and Pharmacotherapy. — 2020. — 129. — P. 110452. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110452
4. Rim Y. A. The Role of Chondrocyte Hypertrophy and Senescence in Osteoarthritis Initiation and Progression / Y. A. Rim, Y. Nam, J. H. Ju // International Journal of Molecular Sciences. — 2020. — 21 (7). — P. 2358. DOI: 10.3390/ijms21072358
5. Mason D. Prevention of posttraumatic osteoarthritis at the time of injury: Where are we now, and where are we going? / D. Mason, M. Englund, F. E. Watt // J Orthop Res. — 2021. — 39. — P. 1152–1163. DOI: 10.1002/jor.24982
6. Hart D. A. Osteoarthritis as an Umbrella Term for Different Subsets of Humans Undergoing Joint Degeneration: The Need to Address the Differences to Develop Effective Conservative Treatments and Prevention Strategies / D. A. Hart // Int J Mol Sci. — 2022. — 23. — P. 5365. DOI: 10.3390/ijms232315365
7. Головач И. Ю. Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, подходы к фармакотерапии / И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина // Политравма. — 2019. — 1. — С. 82–89.
8. Дубровин Г. М. Обоснование применения миелопида для профилактики посттравматического остеоартроза (экспериментальное исследование) / Г. М. Дубровин, Ю. А. Блинков, С. В. Нетяга и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2005. — 2. — С. 60–62.
9. Пат. 2814495 Российская Федерация, МПК2023100719 C07D 213/65 A61K 31/4425 A61P 19/00. Средство, обладающее противовоспалительным, антиоксидантным и антиульцерогенным действием, способностью ингибировать развитие дегенеративно-деструктивных процессов тканей, представляющее собой 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина-4-изобутилфенилпропаноат / Скачилова С. Я. — № 2023100719; заявл. 2023-01-11; опубл. 2024-02-29. — 23 с.
10. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев // Лабораторное дело. — 1990. — 5. — С. 283–285.

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Karateev A. E. Posttraumatic osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, approaches to pharmacotherapy [Post-traumatic osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, approaches to pharmacotherapy] / A. E. Karateev, A. A. Chernikova, M. A. Makarov // *Sovremennaja revmatologija* [Modern Rheumatology Journal]. — 2023. — 17(1). DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-108-116 [in Russian]
2. Povzun A. S. Sovremennaja farmakoterapija posttraumaticeskogo osteoartrita [Modern pharmacotherapy of posttraumatic osteoarthritis] / A. S. Povzun, V. A. Kostenko, K. A. Povzun et al. // *Vrach* [The Doctor]. — 2022. — 12. — P. 51–58. DOI: 10.29296/25877305-2022-12-10 [in Russian]
3. Ansari M. Y. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols / M. Y. Ansari, N. Ahmad, T. M. Haqqi // *Biomed and Pharmacotherapy*. — 2020. — 129. — P. 110452. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110452
4. Rim Y. A. The Role of Chondrocyte Hypertrophy and Senescence in Osteoarthritis Initiation and Progression / Y. A. Rim, Y. Nam, J. H. Ju // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — 21 (7). — P. 2358. DOI: 10.3390/ijms21072358
5. Mason D. Prevention of posttraumatic osteoarthritis at the time of injury: Where are we now, and where are we going? / D. Mason, M. Englund, F. E. Watt // *J Orthop Res*. — 2021. — 39. — P. 1152–1163. DOI: 10.1002/jor.24982
6. Hart D. A. Osteoarthritis as an Umbrella Term for Different Subsets of Humans Undergoing Joint Degeneration: The Need to Address the Differences to Develop Effective Conservative Treatments and Prevention Strategies / D. A. Hart // *Int J Mol Sci*. — 2022. — 23. — P. 5365. DOI: 10.3390/ijms232315365
7. Golovach I. Ju. Posttraumaticeskij osteoartrit: epidemiologija, patogenez, klinicheskaja kartina, podhody k farmakoterapii [Post-traumatic osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, approaches to pharmacotherapy] / I. Ju. Golovach, E. D. Egudina // *Politravma*. — 2019. — 1. — P. 82–89. [in Russian]
8. Dubrovin G. M. Obosnovanie primeneniya mielopida dlja profilaktiki posttraumaticeskogo osteoartritoza (eksperimental'noe issledovanie) [Justification of the use of myelopid for the prevention of post-traumatic osteoarthritis (experimental study)] / G. M. Dubrovin, Ju. A. Blinkov, S. V. Netjaga et al. // *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova* [Bulletin of Traumatology and orthopedics named after N. N. Priorov]. — 2005. — 2. — P. 60–62. [in Russian]
9. Pat. 2814495 Russian Federation, MPK2023100719 C07D 213/65 A61K 31/4425 A61P 19/00. Sredstvo, obladajushee protivovospalitel'nym, antioksidantnym i antiul'tserogennym dejstviem, sposobnost'ju ingibirovat' razvitie degenerativno-destruktivnyh protsessov tkanej, predstavljajushee soboj 2-etil-6-metil-3-gidroksipiridinija-4-izobutilfenilpropanoat [A drug with anti-inflammatory, antioxidant and anti-carcinogenic effects, the ability to inhibit the development of degenerative and destructive tissue processes, which is 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine-4-isobutylphenyl propionate] / Skachilova S. Ja. — № 2023100719; appl. 2023-01-11; publ. 2024-02-29. — 23 p. [in Russian]
10. Sharaev P. N. Metod opredelenija svobodnogo i svjazannogo oksiprolina v syvorotke krovi [Method of determination of free and bound oxyproline in blood serum] / P. N. Sharaev // *Laboratornoe delo* [Laboratory business]. — 1990. — 5. — P. 283–285. [in Russian]