

# ОБЗОРЫ

## Роль субхондральной кости при остеоартрозе

*Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева  
НИИ ревматологии РАМН, Москва*

Остеоартроз (ОА) характеризуется прогрессивной потерей суставного хряща и, в противовес этому, усилением процесса костеобразования, склерозированием субхондральной кости (СХК) и пластинки роста и формированием остеофитов. Эти два противоположных процесса составляют основу патогенеза ОА. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза заболевания, однако многие вопросы до сих пор остаются спорными. В частности, продолжает обсуждаться вопрос о том, какие изменения – в кости или хряще – следует считать первичными и что является пусковым фактором деградации суставного хряща.

В настоящее время сформированы 2 основные теории патогенеза ОА. Первая из них получила распространение и была общепризнанной в 70-е годы прошлого века. Согласно этой теории, в основе ОА лежит первичная дегенерация суставного хряща вследствие нарушения обменных процессов. Среди причин, способных приводить к нарушению метаболизма хрящевой ткани, рассматривались генетические, эндокринные и иммунологические факторы, ухудшение кровообращения в тканях сустава и изменение физико-химических свойств синовиальной жидкости.

Долгое время считалось, что суставной хрящ является метаболически неактивной тканью, поскольку он лишен сосудов и нервов. Однако позднее было показано, что хондроциты продуцируют протеогликаны, повышение концентрации которых, наблюдаемое на ранних стадиях в экспериментальных моделях ОА, свидетельствует о повышении функциональной активности клеток хряща. В дальнейшем, вследствие действия описанных выше причин, а также в ответ на локальный стресс, возникающий при изменении биомеханики сустава, происходит локальная потеря хряща в его нагружаемых отделах. С одной стороны, потеря объема суставного хряща приводит к перераспределению статической нагрузки на СХК, увеличению ее на отдельных участках (покрытых пораженным хрящом) и так называемому первичному биохимическому стрессу,

изменению метаболизма остеобластов СХК и развитию субхондрального склероза. С другой стороны, разрушение протеогликанов, обладающих антигенными свойствами, запускает иммунологическую воспалительную реакцию и приводит к активации лизосомальных ферментов, вызывающих дальнейшую дегенерацию хряща. Кроме этого, наблюдается повышение активности металлопротеиназ (ММП) [1], особенно ММП-13 (коллагеназы-3), высоко специфичной для коллагена 2 типа, но также имеющей тропность к протеогликанам. Именно этим цитокинам отводится основная роль в процессе деградации хряща. Таким образом, изменения в СХК считаются вторичными, возникающими в ответ на потерю вышележащего хряща [2].

Вторая теория получила развитие позднее и заключается в признании иницирующей роли СХК в деградации суставного хряща. Первые данные о важной роли СХК в развитии заболевания были получены еще в 70-80-х гг. E.L.Radin с соавт., которые описали изменение микроархитектоники СХК (формирование микропереломов трабекул), что приводило к повышению жесткости СХК и снижению ее амортизирующей способности [3]. Тогда впервые было указано на то, что изменения, происходящие в СХК, могут служить пусковым фактором в повреждении суставного хряща. Спустя много лет это было подтверждено многочисленными исследованиями.

Первые прямые доказательства патогенетической связи изменений в СХК с развитием ОА были получены в 1993 г. P. Dieppe с соавт. [4]. Его работа с использованием скинтиграфического метода положила начало целому ряду аналогичных исследований. Авторы на протяжении 5 лет проспективно наблюдали 94 пациента с ОА коленных суставов. Всем больным проводилось рентгенографическое и скинтиграфическое исследование этих суставов. Была обнаружена позитивная корреляция между прогрессированием ОА, определяемым по сужению суставной щели, и скинтиграфическими данными, а именно, повышенным накоплением в СХК технеция-99, свидетельствующем об интенсификации ее ремоделирования. У 34% больных со значительным накоплением радионуклида в СХК отмечено сужение суставной щели более 2 мм за период наблюдения. И напротив, у больных с неизменной скинтиграфической картиной прогрессирования заболевания не наблюдалось. На основании результатов

исследования авторы делают вывод, что повышение накопления Технеция-99 можно рассматривать в качестве предиктора потери суставного хряща.

В экспериментальных моделях ОА (после рассечения передней крестообразной связки коленного сустава у собак) по результатам сцинтиграфии было показано, что накопление радионуклидов в СХК является специфическим для оперированного сустава и не наблюдается в противоположном [5]. Важно отметить, что накопление радионуклидов выявлялось уже в ранние сроки после оперативного вмешательства (примерно через 6 недель), что свидетельствовало о том, что изменения в СХК предшествовали поражению хряща. Аналогичные данные были получены у пациентов с повреждением передней крестообразной связки [6], причем оперативное восстановление целостности связочного аппарата приводило к снижению накопления радионуклида в СХК.

С началом использования в клинической практике МРТ суставов стали появляться исследования, сопоставляющие томографические и сцинтиграфические данные. Т. Voegard с соавт. отметили корреляционную связь между выявляемыми очагами повышенной интенсивности сигнала на T2-взвешенных томограммах, объединенными в общий термин «очаг поражения костного мозга», и накоплением радионуклидов в СХК [7]. В дальнейшем D.T. Felson и E. Pessis опубликовали результаты исследований, в которых было показано наличие связи между подобными очагами в СХК и скоростью прогрессирования ОА — скоростью сужения суставной щели [8]. И наконец, в 1998 г. I.F. Petersson с соавт. были сопоставлены результаты сканирования с уровнем биохимических маркеров хряща и кости (хрящевого матриксного олигопротеина и костного сиалопротеина) в сыворотке крови у больных с гонартрозом [9]: уровень маркеров оказался повышен у больных с «положительными» результатами сканирования.

Изменения в СХК и хряще на ранних стадиях ОА были подробно изучены в исследовании 2008г. Y.H. Sniekers [10]. В работе были использованы 2 экспериментальных модели ОА у собак с принципиально различным генезом повреждений. В первой модели было произведено хирургическое повреждение суставного хряща бедренной кости в вес-несущих отделах сустава без затрагивания СХК. Во второй модели использовалась стандартная методика — рассечение передней крестообразной связки коленного сустава. На 10-й и 20-й неделях наблюдения гистологическое исследование продемонстрировало изменения в хряще, характерные для ОА, в обеих моделях. Что касается изменений в СХК, то они несколько различались. Так, в обоих случаях наблюдалось уменьшение толщины СХК на 25-40% и увеличение ее порозности на 25-85%, однако степень изменений была более выраженной в модели с рассечением крестообразной связки. Различия касались также роста остеофитов. Если во второй

модели формирование остеофитов отмечалось уже на 10-й неделе после операции, то в первой это происходило только к 20-й неделе, при этом размер остеофитов был значительно меньше. Полученные данные подтвердили результаты ранее проведенных исследований, в которых также было зафиксировано истончение СХК [11-14]. Эти результаты не противоречат представлениям о том, что развитие ОА сопровождается увеличением толщины СХК и повышением ее жесткости. Полученные различия можно объяснить тем, что в последних исследованиях изучались самые ранние стадии заболевания, когда преобладает резорбция кости. В тех же работах D.K. Dedrick и T. Hayami [12,13], в которых был предусмотрен период длительного наблюдения, первоначальные изменения в СХК сменялись в дальнейшем ее утолщением. А выявление остеопороза субхондральных отделов кости полностью соответствовало полученным ранее денситометрическим данным.

В работе Y.H. Sniekers с соавт. также обсуждается ряд важных вопросов, касающихся патогенеза ОА. По мнению авторов, тот факт, что в первой модели изменения в субхондральной зоне были обнаружены и в бедренной, и в большеберцовой костях, несмотря на то, что хирургические дефекты наносились лишь в вес-несущих участках бедренного хряща, подтверждает наличие взаимодействия между суставным хрящем и СХК посредством диффузии молекул и различных биохимических процессов. Важно отметить, что в модели 1 изменения в СХК следовали за повреждением суставного хряща, что, казалось бы, свидетельствует в пользу справедливости гипотезы о первичном поражении хряща при ОА. Тем не менее уменьшение толщины СХК было выявлено уже на 3-й неделе после оперативного вмешательства, когда повреждения хряща были минимальными. Данный факт указывает на то, что характерные для ОА изменения развиваются в СХК гораздо быстрее, чем в хряще, и имеют более важное значение.

Это положение подтверждается тем, что в модели с рассечением связки повреждение суставного хряща, зафиксированное на 10-й неделе наблюдения, оказалось более выраженным, несмотря на его первоначальную интактность. По-видимому, значительное увеличение нагрузки на СХК вследствие развития нестабильности сустава имеет большее значение в прогрессировании ОА, чем дефекты суставного хряща. Этим же, вероятно, можно объяснить и более быстрый рост остеофитов во второй модели, что можно рассматривать в качестве компенсаторного механизма для коррекции нестабильности сустава. В любом случае, результаты работы Y.H. Sniekers подтверждают выраженное участие СХК в эволюции ОА. Изменения в структуре и метаболизме СХК способны если не опережать, то идти параллельно с деградацией суставного хряща.

O. Bruyere с соавт. [15] также придерживаются

мнения о том, что мониторинг изменений в СХК способен помочь в прогнозировании течения ОА. Указанными авторами была проведена работа, в которой осуществлялся рентгенологический контроль прогрессирования ОА коленных суставов. Было обследовано 56 больных, у которых проводилась рентгенологическая оценка ширины суставной щели с интервалом в один год. Анализ результатов позволил установить достоверную связь между минеральной плотностью СХК и прогрессированием ОА: для больных с исходно низкими значениями МПКТ ( $<0,73$  г/см<sup>2</sup>) был характерен более медленный темп сужения суставной щели за год по сравнению с теми, у кого исходные значения МПКТ превышали  $0,96$  г/см<sup>2</sup>. Наличие корреляции между значениями МПКТ СХК и дефектами хряща подтверждено в недавнем денситометрическом исследовании D. Dore с соавт. [16].

Известно, что изменение ремоделирования СХК не является односторонне направленным процессом, а проявляется увеличением скорости как анаболической, так и катаболической составляющих [17-19]. Преобладание одного процесса над другим определяется стадией заболевания. В частности, на ранних стадиях ОА отмечается усиление костной резорбции, а в дальнейшем происходит увеличение скорости костеобразования. Данный факт подтвержден рядом экспериментальных работ [12,20], а также в исследовании с применением гистоморфометрического метода у больных с гонартрозом [21]. В пользу вышесказанного также свидетельствуют результаты ряда исследований по измерению уровня маркеров костеобразования и костной резорбции в сыворотке крови больных ОА. Было обнаружено, что при ОА происходит повышение концентрации обоих показателей. Причем повышение концентрации остеопонтинина (кость – специфического матриксного протеина) было зафиксировано в самые ранние сроки после травмы сустава, что позволяет предположить появление нарушения функциональной активности костных клеток на начальных стадиях развития ОА [17, 18].

Изучение активности остеоцитов *in vitro* также свидетельствует о том, что на ранних стадиях ОА имеет место изменение клеточного метаболизма, и это не является результатом нарушения общей регуляции [22,23]. Системное воздействие на обменные процессы в костной ткани оказывает целый ряд остеотропных гормонов, к которым относятся паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КТ), соматотропный гормон (СТГ), тиреоидные и половые гормоны. Но при ОА основного внимания заслуживает изучение влияния ПТГ. Это связано с некоторыми особенностями костных клеток при данном заболевании.

Остеобласты являются главными клетками-мишенями ПТГ: под воздействием этого гормона усиливается их дифференцировка из клеток-предшественников и повышается функциональная

активность. Помимо этого ПТГ регулирует синтез инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) остеобластами [24,25]. В ходе исследований было обнаружено, что у больных ОА уровень ПТГ, в норме тормозящего синтез костного коллагена, нормальный [26]. Однако остеобласты этих больных в опытах *in vitro* были частично резистентны к стимуляции ПТГ, что объясняется недостаточным количеством рецепторов к этому гормону [22]. Сравнительное изучение остеобластов, выделенных из склерозированной и интактной зон СХК больных ОА, выявило значительное снижение экспрессии генов рецепторов ПТГ клетками, расположенными в зоне остеосклероза [27]. Дальнейшее изучение клеточных культур позволило предположить, что уменьшение числа рецепторов индуцируется свободным ИФР-1 [28], который определяется в СХК больных ОА в повышенных количествах [29,30].

Изменение клеточного метаболизма в СХК – далеко не единственный результат нарушения ПТГ – стимуляции остеобластов. Следствием данного процесса также является появление дисбаланса между количеством синтезируемых коллагеновых и неколлагеновых белков, что ведет к увеличению объема кости за счет экстрацеллюлярного матрикса и, следовательно, не сопровождается повышением ее минерализации [18,31-33]. Помимо этого существуют и другие механизмы снижения минеральной плотности СХК, в частности, нарушение синтеза коллагена 1 типа, фибриллы которого способны к минерализации. Данный тип коллагена представляет собой гетеротример, состоящий из двух видов цепей –  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ , соотношение которых в нормальной кости составляет примерно  $2,4 : 1$ . Особенность синтезируемого при ОА коллагена-1 заключается в изменении пропорции  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -цепей в его составе, а именно, в повышении содержания  $\alpha 1$  и снижении  $\alpha 2$ ; при этом их соотношение меняется в пределах от  $4 : 1$  до  $17 : 1$  [34]. По мнению A.J. Bailey и K. Misof, данные изменения лежат в основе снижения минерализации компактно расположенных коллагеновых волокон [34,35]. Развитие нарушений архитектоники СХК и следующих за этим характерных для ОА изменений в суставном хряще было выявлено с помощью морфологического и гистохимического анализов, а также с использованием таких точных методов исследования, как микро-МРТ и микро-КТ, в экспериментальной модели ОА на линии мышей с дефектом коллагена 1 типа [36].

Многими авторами показано, что утолщение трабекулярного слоя при ОА является следствием увеличения объема остеоида, а вовсе не повышения минеральной плотности кости. Снижение МПКТ субхондральных участков кости на ранних стадиях ОА обнаружено как в экспериментальных моделях, так и у больных с гонартрозом. В модели ОА с рассечением передней крестообразной связки коленного сустава у кроликов с помощью микро-КТ установлено снижение минеральной плот-

ности в субхондральных отделах кости в ранние сроки после операции и возвращение показателей к норме к 12 неделе [37]. В 1998 г. R.L. Karvonen с соавт. провели денситометрическое обследование женщин с начальными стадиями ОА коленных суставов и установили достоверное уменьшение значений МПКТ в субхондральных участках бедренной и большеберцовой костей [38]. Снижение минерализации СХК бедренной головки у пациентов с ОА по сравнению с сопоставимым по возрасту контролем описано в 1991 г. M.D. Grynpras [39]. Позднее J.P. Mansell и A.J. Bailey подтвердили факт гипоминерализации коллагена, а также увеличения пропорции остеоида в субхондральной зоне бедренной головки при коксартрозе [40]. В целом ряде работ [12,41,42,43] по созданию экспериментальных моделей ОА было отмечено, что увеличение объема остеоида часто является более выраженным, чем изменения в суставном хряще. В некоторых экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что утолщение СХК начинается раньше, чем фибриляция хряща [44]. Увеличение объема остеоида при ОА подтверждено гистоморфометрическим исследованием микроструктуры СХК тибиаляного плато; по данным D. Vobinas с соавт. он составил  $54,1 \pm 10,6\%$  против  $37,8 \pm 8,1\%$  в контроле,  $p < 0,01$  [45].

Описанные выше процессы отражают «механический» компонент участия СХК в развитии ОА. Но это, естественно, далеко не единственный механизм. Кроме того, остается ряд вопросов, по которым отсутствует единое мнение. Существует точка зрения, что образование микротрещин в СХК с их дальнейшим восстановлением может повышать жесткость кости [46]. Однако некоторые авторы обращают внимание на отсутствие прямых доказательств того, что формирование микротрещин инициирует начало ОА или ассоциируется с его прогрессированием. Так, J.P. Mansell с соавт. проведившие гистоморфологическое исследование СХК бедренных головок больных ОА, не связывают развитие микротрещин в СХК и их последующую репарацию с процессом утолщения кости и усиления в ней процессов ремоделирования [47]. Не отрицая значения остеоцитов как первичных костных механорецепторов, более вероятной авторы считают теорию изменения биохимических процессов в костных клетках. Ряд авторов утверждают, что ключевая роль СХК в инициации деградации суставного хряща заключается в синтезе целого ряда цитокинов и факторов роста и их дальнейшем транспорте в вышележащий хрящ [48-50]. В 1997 г. С.М. Westacott впервые описал наличие в СХК при ОА значительного числа фенотипически измененных остеобластов, способных вызывать деградацию суставного хряща [51]. Годом позже G. Nilal с соавт. обратили внимание на усиление синтеза цитокинов, факторов роста и простагландинов костными клетками [22]. В 2008г. K. Sakaо с соавт. исследовали

остеобласты, изолированные из СХК 19 больных ОА и 4 человек с переломом шейки бедра. Было установлено значительное усиление экспрессии генов интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ММП-13 на остеобластах больных ОА по сравнению с контролем. Кроме того, экспрессия этих генов была более выраженной у больных с тяжелыми повреждениями хряща [52]. Усиление синтеза этих цитокинов в СХК при ОА также описано С. Sanchez [27]. Гистологические исследования продемонстрировали наличие множества каналов и фиссур между СХК и кальцифицированными слоями суставного хряща [53]. В совокупности с богатой васкуляризацией СХК и сосудистой инвазией в зону кальцифицированного хряща наличие таких каналов способно обеспечивать доставку гуморальных факторов из СХК в хрящ.

К основным цитокинам и факторам роста, синтезируемым в СХК, относятся ИФР-1, трансформирующий фактор роста (ТФР- $\beta$ ), ИЛ-1 и ИЛ-6, оказывающие разнообразное воздействие на хрящевую и костную ткань. Одной из особенностей СХК при ОА является повышенное содержание ИФР-1. Среди механизмов, приводящих к повышению его концентрации, следует отметить усиление его продукции остеобластами, а также замедление синтеза ИФР – связывающий белок по сравнению с нормой [22,54], что ведет к увеличению содержания свободного фактора роста в СХК. Свободный ИФР-1 способен стимулировать костеобразование [22,55,56], повышая жесткость СХК, а также ингибировать активность многих ММП [57]. Наряду с ИФР-1, при ОА наблюдается усиление продукции ТФР- $\beta$ . По данным J.P. Mansell и A.J. Bailey, содержание ТФР- $\beta$  в СХК больных ОА повышено в 5 раз по сравнению с нормой [40]. ТФР- $\beta$  стимулирует образование экстрацеллюлярного матрикса и активность коллагеназ [58]. Оба фактора роста способствуют формированию остеобластов из клеток-предшественников [59].

Помимо этого, подтверждена способность ИФР-1 стимулировать систему активатора плазминогена, что, в свою очередь, приводит к повышению активности ММП и деградации хряща [60]. Также плазмин является одним из факторов, стимулирующих протеолиз ИФР – связывающего белка, способствующих повышению концентрации свободного ИФР [61,62], а также активирующих латентные формы ТФР- $\beta$  [63]. Следует отметить, что ряд исследователей считает основной точкой приложения ИФР-1 именно СХК. Так, в ходе проспективного исследования J.S. Schouten с соавт., которые на протяжении 12 лет наблюдали больных с рентгенологически подтвержденным ОА коленных суставов, была установлена прямая корреляция между уровнем ИФР-1 и ростом остеоцитов, в то время как четких доказательств влияния фактора роста на потерю суставного хряща получено не было [64]. Потенциально важным считается также

гепатоцитарный фактор роста, повышение синтеза которого было выявлено в остеобластах, изолированных из СХК при ОА [65,66]. Изучение этого фактора роста позволило доказать его стимулирующее воздействие на коллагеназу-3 в хондроцитах – энзима, участвующего в деградации суставного хряща [67].

Большое внимание уделяется изучению цитокинов и их роли в развитии ОА. Ряд исследований, в которых изучалась активность изолированных культур остеобластов (*in vitro*), позволяет дискриминировать больных ОА на группы быстрого и медленного прогрессирования на основании уровня продукции ими лейкотриена В<sub>4</sub>, простагландина Е<sub>2</sub> (ПГ Е<sub>2</sub>), а также ИЛ-6 [68,69]. Данные цитокины являются наиболее важными регуляторами экстрацеллюлярного матрикса [70,71]. В настоящее время установлено, что ПГ Е<sub>2</sub> в низких концентрациях способствует синтезу коллагена и пролиферации остеобластов [72,73], в то время как лейкотриен В<sub>4</sub> стимулирует дифференциацию остеокластов и костную резорбцию [74]. В последних исследованиях остеобласты СХК были разделены на 2 группы в зависимости от уровня продуцируемого ПГ Е<sub>2</sub>. Было обнаружено, что остеобласты с низким уровнем ПГ Е<sub>2</sub> экспрессируют более высокие концентрации RANKL, участвующих в регуляции костного ремоделирования, по сравнению со второй группой (с высоким уровнем ПГ Е<sub>2</sub>) ( $p < 0.05$ ) и с нормальными клетками ( $p < 0.01$ ) [75]. Описана способность ИЛ-1 и ИЛ-6 напрямую стимулировать деградацию как хрящевого, так и костного матрикса, что является результатом их влияния на активацию остеокластов, а также взаимодействия с ММП [76].

Многими авторами признается ключевое значение интерлейкинов в патогенезе ОА. Этот вопрос активно изучается в последние десятилетия. Генетические методы исследования позволили установить, что полиморфизм гена ИЛ-1 может обуславливать усиление экспрессии цитокина у некоторых больных ОА. А. J. Smith с соавт. выявили 4-кратное повышение риска развития ОА у больных с определенным гаплотипом ИЛ-1 [77]. За период с 1996 г. был выполнен целый ряд экспериментальных и клинических работ с целью изучения влияния ИЛ-1 на течение ОА. По данным S.S. Glasson, добавление антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1-Ra) к клеточным культурам СХК при ОА ингибировало активность медиаторов воспаления и продукцию ММП [78]. В исследовании J.P. Garon с соавт. был продемонстрирован хондропротективный эффект внутрисуставного введения ИЛ-1-Ra при экспериментальном ОА [79]. Аналогичный дизайн был использован в многоцентровом исследовании 2005г. с целью изучения эффективности ИЛ-1-Ra у больных с гонартрозом. Инъекция ИЛ-1-Ra в коленный сустав приводила к уменьшению боли в суставе на 4-й день после введения [80].

Таким образом, за последние годы получено мно-

жество свидетельств в пользу значимой роли СХК в инициации ОА. Более того, появляются гипотезы о том, что наблюдаемые изменения в СХК следует считать частью общей метаболической дисфункции кости у больных ОА. Так, J. Dequeker с соавт. было обнаружено повышение концентрации ИФР-1 и ТФР- $\beta$  в образцах, полученных из подвздошной кости больных ОА. То, что данная локализация не относится к вес-несущим областям, позволила авторам предположить наличие общих нарушений метаболизма костной ткани при ОА [81].

Предположение о том, что повышение жесткости СХК может быть частью общего нарушения костного метаболизма, а именно повышения МПКТ скелета, подтверждается многими исследованиями, выявившими более высокую костную массу у больных ОА по сравнению со здоровыми людьми [82,83]. M.T. Hannan с соавт. [84], проведя в 1993 г. исследование МПКТ у пожилых людей с ОА коленных суставов, высказали предположение, что выявленная ассоциация между наличием остеофитов и значениями МПКТ бедренной кости свидетельствует о том, что в основе патогенеза ОА могут лежать исходные свойства костного обмена.

Некоторыми авторами высказывается мысль о том, что ОА может рассматриваться как общее заболевание кости, проявляющееся не только склерозированием субхондрального слоя и формированием остеофитов, но и «энтезофитозом», т.е. оссификацией мест прикрепления связок, сухожилий и суставной капсулы [85].

В 2001 г. R.M. Aspden с соавт. была выдвинута гипотеза о возможном влиянии липидного обмена на структуру СХК [86]. В частности, рассматривалась роль белка лептина, принимающего участие в метаболизме жировой ткани. Была установлена положительная корреляция между уровнем лептина в сыворотке крови и костной массой [87]. Также было отмечено, что концентрация данного белка может повышаться не только в сыворотке крови, но и в хряще больных ОА [88]. В костном мозге лептин способствует дифференцировке мезенхимальных клеток стромы в остеобласты [89]. В экспериментальных исследованиях установлена его способность стимулировать синтез ИФР-1 и ТФР- $\beta$ , активность щелочной фосфатазы, а также синтез остеокальцина и  $\alpha 1$ -цепей коллагена 1 типа [90].

Таким образом, многоплановая роль СХК в развитии ОА на сегодняшний день является установленным фактом. Многие исследования продемонстрировали динамику морфологических изменений в СХК по мере прогрессирования ОА, что подтверждает ее влияние на эволюцию заболевания. Но для разрешения некоторых противоречий и окончательного признания роли СХК в качестве первичного звена в патогенезе заболевания необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mort J.S., Billington C.J. Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation. *Arthritis Res.*, 2001,3,337-41.
2. Felson D.T., Neogi T. Osteoarthritis: is it disease of cartilage or of bone? *Arthritis Rheum.*, 2004,2,341-44.
3. Radin E.L., Paul I.L., Tolkoff M.J. Subchondral changes in patients with early degenerative joint disease. *Arthritis Rheum.*, 1970,13,400-05.
4. Dieppe P., Cuchnaghan J, Young P., Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993,52,557-63.
5. Brandt K.D., Schauwecker D.S., Dansereau S. et al. Bone scintigraphy in the canine cruciate deficiency model of osteoarthritis. Comparison of the unstable and contralateral knee. *J.Rheumatol.*, 1997,24,140-45.
6. Hogervorst T., Pels Rijcken T.H., Rucker D. et al. Changes in bone scans after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective study. *Am.J.Sports Med.*, 2002,30,823-33.
7. Boegard T., Rudling O., Dahlstrom J. et al. Bone scintigraphy in chronic knee pain: comparison with MRI. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999,58,20-6.
8. Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J. et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann. Intern. Med.*, 2003,139,330-36.
9. Petersson I.F., Boegard T., Dahlstrom J. Bone scan and serum markers of bone and cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998,6,33-9.
10. Sniekers Y.H., Intema F., Lafeber F. et al. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. *BMC Musculoskelet Disord.*, 2008, 9, 20.
11. Pelletier JP, Boileau C, Brunet J. et al. The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by licofelone is associated with a reduction in the synthesis of MMP-13 and cathepsin K. *Bone.*, 2004,34,527-38.
12. Detrick DK, Goldstein SA, Brandt KD. et al. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months. *Arthritis Rheum.*, 1993,36,1460-67.
13. Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y. et al. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone*, 2006,38,234-43.
14. Botter SM, van Osch GJVM, Waarsing JH, et al. Quantification of subchondral bone changes in a murine osteoarthritis model using micro-CT. *Biorheology*, 2006,43,379-88.
15. Bruyere O, Dardenne C, Lejeune E. et al. Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femoro-tibial compartment in patients with knee osteoarthritis. *Bone*, 2003,32(5),541-5.
16. Dore D, Ding C, Jones G. A pilot study of the reproducibility and validity of measuring knee subchondral bone density in the tibia. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008,30, [Epub ahead of print]
17. Seibel MJ, Duncan A, Robins SP. Urinary hydroxy-pyridinium crosslinks provide indices of cartilage and bone involvement in arthritic diseases. *J Rheumatol.*, 1989,16,964-70.
18. Li B, Marshall D, Roe M, Aspden RM. The electron microscope appearance of the subchondral bone plate in the human femoral head in osteoarthritis and osteoporosis. *J Anat.*, 1999,195(Pt 1),101-10
19. Sowers M, Zobel D, Weissfeld L, et al. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss. A twenty-year follow up of incident cases. *Arthritis Rheum.*, 1991,34,36-42.
20. Boyd S.K., Matyas J.R., Wohl G.R. et al. Early regional adaptation of periarticular bone mineral density after anterior cruciate ligament injury. *J. Appl. Physiol.*, 2000,89,2359-64.
21. Matsui H., Shimizu M., Tsuji H. Cartilage and subchondral bone interaction in osteoarthrosis of human knee joint: a histological and histomorphometric study. *Microsc. Res Tech.*, 1997,37,333-42.
22. Hilal G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. et al. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis rheum.*,1998,41,891-9.
23. Laieunesse D., Hilal G., Pelletier J.P. et al. Subchondral bone morphological and biochemical alterations in osteoarthritis (review). *Osteoarthritis Cartilage*,1999,7,21-22.
24. Canalis E., Centrella M., Burch W. et al. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J. Clin. Invest.*,1989,83,60-5.
25. Linkhart T.A., Mohan S. Parathyroid hormone stimulates release of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II from neonatal mouse calvaria in organ culture. *Endocrinology*,1989,125,1484-91.
26. Uitterlinden A.G., Burger H., Huang O. et al. vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J. Clin Invest.*,1997,100,259-63.
27. Sanchez C, Deberg MA, Bellahcène A et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. *Arthritis Rheum.*,2008,58(2),442-55.
28. Hilal G, Massicotte F, Martel-Pelletier J, et al. Endogenous prostaglandin E2 and insulin-like growth factor 1 can modulate the levels of parathyroid hormone receptor in human osteoarthritic osteoblasts. *J Bone Miner. Res.*, 2001,16,713-21
29. Mansell JP, Tarlton JF, Bailey AJ. Biochemical evidence for altered subchondral bone collagen metabolism in osteoarthritis of the hip. *Br. J. Rheumatol.*, 1997,36,16-9.
30. Gevers G, Dequeker J. Collagen and non-collagenous protein content (osteocalcin, sialoprotein, proteoglycan) in the iliac crest bone and serum osteocalcin in

- women with and without hand osteoarthritis. *Coll. Relat Res.*, 1987, 7, 435–42
31. Lajeunesse D. The role of bone in treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12 suppl A, S34–8.
  32. Hunter DJ, Spector TD. The role of bone metabolism in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.*, 2003, 5(1), 15–9.
  33. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J. Bone Miner. Res.*, 1997, 12, 641–51
  34. Bailey AJ, Sims TJ, Knott L. Phenotypic expression of osteoblast collagen in osteoarthritic bone: production of type I homotrimer. *Int. J. Biochem Cell Biol.*, 2002, 34, 176–82
  35. Misof K, Landis WJ, Klaushofer K, et al. Collagen from the osteogenesis imperfecta mouse model (oim) shows reduced resistance against tensile stress. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 40–5
  36. Blair-Levy JM, Watts CE, Fiorientino NM et al. A type I collagen defect leads to rapidly progressive osteoarthritis in a mouse model. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58(4), 1096–106.
  37. Batiste D.L., Kirkley A., Laverty S. et al. High-resolution MRI and micro-KT in an ex vivo rabbit anterior cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12, 614–26.
  38. Karvonen R.L., Miller P.R., Nelson D.A. et al. Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.*, 1998, 25(11), 2187–94.
  39. Grynblas M.D., Alpert B, Katz L. et al. Subchondral bone in osteoarthritis. *Calcif. Tissue Int.*, 1991, 49, 20–6.
  40. Mansell J.P., Bailey A.J. Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 1596–1603.
  41. Carlson C.S., Loeser R.F., Purser C.B. et al. Osteoarthritis in *Cynomolgus* macaques: a primate model of naturally occurring disease. *J. Orthop. Res.*, 1994, 12, 331–9.
  42. Vener M.J., Thompson R.S.Jr., Lewis J.L. et al. Subchondral damage after acute transarticular loading: an in vitro model of joint injury. *J. Orthop. Res.*, 1992, 10, 759–65.
  43. Oetmeier R., Arokoski J., Roth A.L. et al. Quantitative study of articular cartilage and subchondral bone remodeling in the knee joint of dogs after strenuous training. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7(suppl 2), S419–S424.
  44. Carlson C.S., Loeser R.F., Purser C.B. et al. Osteoarthritis in *Cynomolgus* macaques. III. Effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of disease. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 1209–17.
  45. Bobinac D, Spanjol J, Zoricic S, Maric I. Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans. *Bone*, 2003, 32(3), 284–90
  46. Knott L., Bailey A.J. Collagen cross-links in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function and clinical relevance. *Bone*, 1998, 22, 181–7.
  47. Mansell J.P., Collins C., Bailey A.J. Bone, not cartilage, should be the major focus in osteoarthritis. *Nature*, 2007, 3, 6, 306–7.
  48. Burr D.B., Schaffler M.B. The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthrosis: quantitative microscopic evidence. *Microsc. Res. Tech.*, 1997, 37, 343–67.
  49. Burr D.B. The importance of subchondral bone in osteoarthrosis. *Curr. Opin Rheumatol.*, 1998, 10, 256–62.
  50. Imhof H., Breitenseher M., Kainberger F. et al. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease. *Top Magn. Reson. Imaging.*, 1999, 10, 180–92.
  51. Westacott C.M. et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 1282–91.
  52. Sakao K, Takahashi KA, Mazda O, et al. Enhanced expression of interleukin-6, matrix metalloproteinase-13, and receptor activator of NF-kappaB ligand in cells derived from osteoarthritic subchondral bone. *J. Orthop. Sci.*, 2008 May, 13(3), 202–10.
  53. Sokoloff L. Microcracks in the calcified layer of articular cartilage. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1993, 117, 191–5.
  54. Massicotte F., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. et al. Abnormal modulation of insulin-like growth factor 1 levels in human osteoarthritic bone osteoblasts (abstract). *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, S206.
  55. Felson D.T., Anderson J.J., Naimarc A. et al. Obesity and knee osteoarthritis. *Ann. Intern. Med.*, 1988, 109, 18–24.
  56. Martel-Pelletier J., Di Battista J.A., Lajeunesse D. et al. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis (review). *Inflamm. Res.*, 1998, 47, 90–100.
  57. Rydzziel S., Delany A.V., Canalis E. Insulin-like growth factor 1 inhibits the transcription of collagenase 3 in osteoblast cultures. *J. Cell. Biochem.*, 1997, 67, 176–83.
  58. Pacey S., Goltzman D. Protein kinase signaling pathways involved in the up-regulation of the rat alpha 1 (I) collagen gene by transforming growth factor beta 1 and bone morphogenetic protein 2 in osteoblastic cells. *Biochem. J.*, 1999, 343, 21–7.
  59. Bonewald LF, Dalls SL. Role of activated and latent transforming growth factor in bone formation. *J. Cell Biochem.*, 1994, 55, 350–7.
  60. Lajeunesse D., Massicotte F., Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander. *Mod. Rheumatol.*, 2003, 13, 7–14.
  61. Koutsilieris M., Frenette G., Lazure C. et al. Urokinase-type plasminogen activator: a paracrine factor regulating the bioavailability of IGFs in PA-III cell-induced osteoblastic metastases. *Anticancer Res.*, 1993, 13, 481–6.
  62. Martin T.J., Allan E.N., Fukumoto S. The plasminogen activator and inhibitor system in bone remodeling. *Growth regul.*, 1993, 3, 209–14.
  63. Lyons R.M., Gentry L.E., Perchio A.F. et al. Mechanism of activation of latent recombinant transforming growth

- factor beta 1 by plasmin. *J. Cell Biol.*, 1990,110,1361-7.
64. Schouten J.S., Van den Ouweland F.A., Walkenburg H.A., Lamberts S.W. Insulin-like growth factor-1: a prognostic factor of knee osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1993,32,274-80.
  65. Skrtic S., Ohlsson C. Cortisol decreases hepatocyte growth factor levels in human osteoblast-like cells. *Calcif. Tissue Int.*, 2000,66,108-12.
  66. Blanquaert F., Pereira R.C., Canalis E. Cortisol inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor expression and induces c-met transcripts in osteoblasts. *Am J Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000,278,E509-E515.
  67. Reboul P., Pelletier J.P., Tardif J. et al. Hepatocyte growth factor induction of collagenase 3 production in human osteoarthritic cartilage: involvement of the stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase pathway and a sensitine p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor cascade. *Arthritis Rheum.*, 2001,44,73-84.
  68. Paredes Y., Massicotte F., Pelletier J.P. et al. Study of role of leukotriene B4 in abnormal function of human subchondral osteoarthritis osteoblasts. Effects of cyclooxygenase and/or 5-lipoxygenase inhibitor. *Arthritis Rheum.*, 2002,46,1804-12.
  69. Massicotte F., Lajeunesse D., Bendoric M. et al. Can altered production of interleukin 1 b, interleukin 6, transforming growth factor b and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis cartilage*, 2002,10,491-500.
  70. Lajeunesse D., Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2003,15,628-33.
  71. Mansell J.P., Collins C., Bailey A.J. Bone, not cartilage, should be the major focus in osteoarthritis. *Nature*, 2007, 3,6,306-7.
  72. Kaneki H., Takasugi I., Fujieda M. et al. Prostaglandin E2 stimulates the formation of mineralized bone nodules by a cAMF-independent mechanism in the culture of adult rat calvarial osteoblasts. *J. Cell Biochem.*, 1999,73,36-48.
  73. Raisz L.G., Fall P.M. Biphasic effects of prostaglandin E2 on bone formation in cultured fetal rat calvariae: interaction with cortisol. *Endocrinology*, 1990,126,1654-9.
  74. Gallwitz W.E., Mundy G.R., Lee C.H. et al. 5-lipoxygenase metabolites of arachidonic acid stimulate isolated osteoclasts to resorb calcified matrices. *J. Biol. Chem.*, 1993,268,1087-94.
  75. Tat SK, Pelletier JP, Lajeunesse D et al. Differential modulation of RANKL isoforms by human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts: Influence of osteotropic factors. *Bone*, 2008, 26.
  76. Kusano K., Miyaura C., Inada M. et al. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria: association of MMP induction with bone resorption. *Endocrinology*, 1998,139,1338-45.
  77. Smith A.J. et al. Extended haplotypes and linkage disequilibrium in the IL1R1-IL1A-IL1B-IL1RN gene cluster: association with knee osteoarthritis. *Genes Immun.*, 2004,5,451-60.
  78. Glasson S.S. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*, 2005,434,644-8.
  79. Garon J.P. Chondroprotective effect of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum.*, 1996,39,1535-44.
  80. Chevalier X. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *J. Rheumatol.*, 2005,32,1317-23.
  81. Dequeker J., Mohan R., Finkelmann R.D. et al. Generalized osteoarthritis associated with increased insulin-like growth factor types I and II and transforming growth factor beta in cortical bone from the iliac crest. Possible mechanism of increased bone density and protection against osteoporosis. *Arthritis Rheum.*, 1993,36,1702-8.
  82. Foss MVL, Byers P.D. Bone density, osteoarthritis of the hip and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis.*, 1972,31,259-64.
  83. Moore R.J., Fazzalari N.L., Manthey B.A. et al. The relationship between head-neck-shaft angle, calcar width, articular cartilage thickness and bone volume in arthrosis of the hip. *Br. J. Rheumatol.*, 1994,33,432-6.
  84. Hannan M.T., Anderson J.J., Jayo Y. et al. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. *Arthritis Rheum.*, 1993,36,1671-80.
  85. Rogers R., Shepstone L., Dieppe P. Is osteoarthritis a systemic disorder of bone? *Arthritis Rheum.*, 2004,50,452-7.
  86. Aspden R.M., Scheven B.A., Hutchison J.D. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet*, 2001,357,1118-20.
  87. Pasco J.A., Henry M.J., Kotowicz M.A. et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in non obese women. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2001,86,1884-7.
  88. Dumond H., Presle N., Terlain B. et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003,48,3118-29.
  89. Murphy J.M., Dixon K., Beck S. et al. Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2002,46,3,704-13
  90. Gordeladze J.O., Drevon C.A., Syversen U., Reseland J.E. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact of differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J. Cell Biochem.*, 2002,85,825-36.