

УДК 616.72-002-092:612.751.1

**РОЛЬ ПОРУШЕННЯ СУБХОНДРАЛЬНОЇ КІСТКИ У
РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ**

Л.В. Журавльова, М.О. Олійник

Харківський національний медичний університет

<http://www.vnmed3.kharkiv.ua>

vnmed3@gmail.com

l.zhuravlyova@mail.ru

Резюме. Остеоартроз (ОА) є одним з найпоширеніших захворювань. Ініціююча роль у розвитку та прогресуванні ОА надається змінам в субхондральній кістці (СХК). Встановлено, що прискорення метаболічних процесів в СХК призводить до неповноцінної мінералізації кістки і зниження її біомеханічних властивостей. Розуміння патогенетичних механізмів розвитку ОА допоможе у оптимізації ранньої діагностики, та своєчасному призначенню адекватної терапії, що є дуже важливим у зниженні інвалідизації цих хворих та покращенні якості життя.

Ключові слова: остеоартроз, субхондральна кістка, остеокальцин.

За даними досліджень останніх років, остеоартроз (ОА) не слід розглядати як дегенеративний процес, а скоріше як аномальне ремоделювання суглобових тканин, обумовлене прозапальними медіаторами [1]. Тобто треба зазначити, що ініціація ушкодження хряща, та його ремоделювання визначаються різноманітними самостійними механізмами, можливо не залежними одне від одного на початкових стадіях ОА, але більш взаємопов'язаними з прогресуванням захворювання.

Останнім часом пильну увагу дослідників викликає роль субхондральної кістки (СХК) в патофізіології ОА. У багатьох дослідженнях, проведених в останні десятиріччя, було продемонстровано, що розвиток

субхондрального остеосклероза і формування остеофітів часто спостерігається раніше ніж перші зміни у суглобовому хрящі і подальше звуження суглобової щілини [2-7]. Надалі було показано, що порушення архітекτονіки СХК відіграє важливу роль у патомеханізмах розвитку ОА і має вплив на прогресування захворювання [8,9].

Кісткове ремоделювання – процес зі складним регулюванням, в основі якого лежить взаємодія двох клітинних ліній: остеобластів, що забезпечують утворення кістки, і остеокластів, що руйнують кісткову тканину [10]. Процес ремоделювання скелета відбувається в анатомічно дискретних ділянках, так званих ремоделюючих одиницях або базисних багатоклітинних одиницях, в яких послідовно відбуваються процеси резорбції і формування кістки [11]. У циклі ремоделювання кістки виділяють наступні етапи: активація - резорбція - реверсія - формування – спокій.

У першій фазі - активації, відбувається розпізнавання стимулюючих сигналів остеоцитами, що знаходяться в товщі кісткового матриксу, і передача сигналу клітинам остеобластичного ряду, що покриває поверхню кісткової тканини. У відповідь на цей стимул виділяються фактори, які залучають до поверхні кістки клітини попередники остеокластів (клітини моноцитарно-макрофагального ряду) і клітини які стимулюють їх проліферацію, диференціювання в багатоядерні остеокласти і прикріплення до поверхні кісткової тканини [12].

Далі, у фазі резорбції, остеокласти виділяють ферменти, що руйнують кістковий матрикс, в результаті чого утворюється резорбтивна лакуна, а кальцій і фосфати потрапляють у кровоносне русло. У фазі реверсії відбувається апоптоз остеокластів, а їх місце займають преостеобласти.

У фазі формування дозрілі остеобласти виділяють молекули, які складають органічну основу кісткового матриксу, а також регулятори мінералізації - колаген I типу, остеокальцин, остеоонектін, остеопонтін. Далі відбувається мінералізація матриксу за рахунок преципітації кальцію і фосфату, що надходять з кровоносного русла[13]. Формування кісткової

тканини в нормі закінчується повним заповненням резорбтивної лакуни новим матриксом [14].

Отже, підтримка нормальної кісткової структури забезпечується збереженням балансу між формуванням і резорбцією кістки. У регуляції цього процесу бере участь ціла низка гормонів, факторів росту і цитокінів. Більшість авторів визнають, що ключову роль в регуляції метаболізму кісткових клітин відіграє молекулярна тріада: остеопротегерін / рецептор, що активує фактор транскрипції NFκB / ліганд цього рецептора (OPG / RANK / RANKL) [15]. Одним з факторів, що регулюють функціонування даної тріади, є рівень статевих гормонів. У недавньому огляді Z. Saidak і P.J. Marie [16] описали механізми посилення резорбції кістки при остеопорозі. Одним з таких механізмів є якраз дефіцит статевих гормонів, що також може мати значення і при ОА, оскільки ОА, як і ОП, найчастіше розвивається в період менопаузи. Крім цього, повторні фізичні навантаження в фізіологічному діапазоні можуть стати чинником мікропереломів в СХК, які в області кортикальної СХК стають вогнищами ремоделювання не тільки самої СХК, а й хряща. Тобто мікропереломи, гормональна недостатність призводять до підвищення експресії RANKL стромальними клітинами. RANKL, зв'язуючись з RANK, які експресуються на попередниках остеокластів, стимулює їх диференціювання і функціональну активність зрілих клітин [17]. Також при цьому знижується експресія антагоніста RANK - OPG стромальними клітинами і остеобластами [18]. Одночасно з цим відбувається уповільнення кісткоутворення - зменшення проліферації остеобластів і їх функціональної активності, ймовірно, пов'язане зі зниженням продукції інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) і трансформуючого фактора росту β (ТФР- β). Встановлено, що прискорення метаболічних процесів в СХК при ОА [19] призводить до неповноцінної мінералізації кістки і зниження її біомеханічних властивостей [20,21]. Ще одним наслідком цього процесу є зміна фенотипу і порушення функції остеобластів і остеокластів СХК [22], які продукують різні цитокіни, фактори росту, простогландіни і

лейкотрийєни, які ініціюють деградацію суглобового хряща [23,24]. Активний процес ремоделювання СХК неминуче супроводжується судинної інвазією в глибокі шари суглобового хряща завдяки надлишковому синтезу ендотеліального фактора судинного зростання, виявленого в великій кількості в синовіальній рідині хворих на ОА. Цей фактор активує хондроцити, що синтезують широкий спектр медіаторів. Серед цих медіаторів слід згадати, насамперед, матриксні металопротеази (ММП)-1, 3, 9 і 13, а також білки ADAMTS-4 і 5. Вважається, що спільний вплив ADAMTS-5 і ММП-3 призводить до розпаду протеогліканів і оголення колагену II типу, який негайно піддається атаці ММП-13 з незворотньою деградацією матриксу хряща [25,26]. Таким чином, створюються ідеальні умови для ремоделювання матриксу суглобового хряща. У свою чергу ремоделювання матриксу хряща погіршує його механічні властивості, що посилює пружнопластичні властивості СХК. Посилення локального синтезу ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α і ІЛ-17 також сприяє прискоренню остеокластогенеза і кісткової резорбції [24].

Відомо, що механізми ремоделювання кісткової тканини, на різних стадіях розвитку ОА відрізняються одне від іншого. Зміна ремоделювання СХК не є однобічно спрямованим процесом, а проявляється збільшенням швидкості як анаболичної, так і катаболичної складових [27]. Домінування одного процесу над іншим визначається стадією захворювання. Зокрема, на ранніх стадіях ОА відзначається посилення кісткової резорбції, а в подальшому відбувається зниження інтенсивності резорбції СХК [28]. Однак, незважаючи на збільшення об'єму кісткової тканини, мінералізація кістки на більш пізніх стадіях ОА знижена. Це може бути пов'язано з ендогенною продукцією остеобластами ТФР- β , рівень якого у хворих ОА підвищений в 3 рази. ТФР- β стимулює синтез Dickkopf-протеїну - відомого інгібітора процесів мінералізації [29, 30]. Dickkopf-протеїн здатний активувати в хондроцитах Wnt-сигнальний шлях. Активація цього сигнального шляху через Frizzled-рецептори завершується підвищенням активності β -катеніну,

що підсилює розпад матриксу хряща і викликає гіпертрофію хондроцитів. Блокада будь-якого з цих ефектів в експерименті завершується збереженням хряща [31, 32]. На користь вищесказаного свідчать результати ряду досліджень з вимірювання рівня маркерів кісткового утворення і кісткової резорбції в сироватці крові хворих на ОА. Вивчення активності остеоцитів *in vitro* також свідчить про те, що на ранніх стадіях ОА має місце зміна клітинного метаболізму, і це не є результатом порушення загальної регуляції [23,24]. Деякі автори [33] дають докладну фенотипічну характеристику остеобластів з зони зі склерозом СХК при ОА. Було виявлено значне підвищення експресії та активності лужної фосфатази в зоні остеосклероза і зниження мінералізації матриксу. Також значимо збільшувався синтез остеокальцину (ОК), остеопонтину, ІЛ-6, ІЛ-8 і ТФР- β , в той час як експресія рецепторів паратиреоїдного гормону, навпаки, була значно знижена. Отже, порушення циклу ремоделювання на будь-якому з описаних етапів може призвести до тієї чи іншої патології кісткового формування.

Значний вплив на обмінні процеси в кістковій тканині надає ціла низка метаболічних факторів ризику, зокрема ожиріння, гіпертензія, дисліпідемія та гіперглікемія [34]. Адипоцити є джерелом багатьох прозапальних цитокінів [35], які викликають вивільнення матричних анаболічних ферментів і стимулюють синтез компонентів позаклітинного матрикса, таких як протеоглікани та колаген II типу [36], а згодом або прискорюють деградацію хряща, або індукують кісткову резорбцію [37]. Основними цитокінами, залученими в патогенез ОА є - ІЛ-1 β , TNF- α і ІЛ-6 [38]. ІЛ-1 β , ФНО- α і RANKL конкурентно підвищують Nf κ B-активність в клітинах-мішенях, що призводить до посилення запалення і/або кісткової деструкції [39]. ІЛ-1 β підвищує екскрецію кальцію, активує остеокласти, що зменшує інтенсивність формування кісткової тканини. Зниження під його впливом концентрації остеокальцину призводить до руйнування СХК [40].

Гіперглікемія також спроможна бути тригером низькорівневого системного запалення, яке може впливати на прогресування ОА. Дійсно, низка

епідеміологічних дослідженнях підтверджує, що діабет може бути незалежним чинником ризику для ОА, що приводить до поняття діабет-індукований ОА [41,42]. Гіперглікемія негативно впливає на хрящову тканину, через процеси опосередковані оксидативним стресом і впливом кінцевих продуктів глікерування (AGEs), які викликають дисфункцію хондроцитів, порушення жорсткості матриці суглобового хряща та деструкцію СХК [43]. Збільшення натщесерце концентрації глюкози в сироватці крові в у жінок без діабету було пов'язане з більшим порушенням суглобового хряща та більшим звуженням суглобової щілини [44,45], що підтримує теорію про потенційну роль гіперглікемії при ОА. Інсулін, як системний гормон, знаходиться у складних взаєминах з різними факторами, що впливають на ремоделювання кісткової тканини. Є підстави припускати багатокомпонентний вплив інсуліну на процес кісткового ремоделювання при ЦД 2 типу з подальшим формуванням ОА. Ключовим фактором розвитку ОА служить дефіцит інсуліну. Його відносний дефіцит при ЦД 2 типу призводить до зниження рівнів ростових факторів, ІФР-зв'язуючих білків і порушень в системі зростання - ІФР-1 [46]. В результаті послаблюється стимуляція остеобластів, знижується вироблення ними білків кісткового матрикса і його мінералізація; швидкість утворення остеонів падає на 40%. Гіперглікемія також сприяє глюкозурії, яка призводить до гіперкальційурії і гіпокальціємії, прискорюючи втрати кісткової тканини.

ОА є захворюванням всього суглоба, на розвиток якого впливає не тільки суглобовий хрящ, а й СХК, яка відповідає за розвиток субхондральних змін, остеофітозу, а, в решті решт, і склерозу [47,48]. Ще два десятиріччя тому було визначено відповідальну роль СХК в початкових патофізіологічних змінах при ОА, але до сьогодні порушенню СХК не приділяється достатньо уваги. [49,50]. При ОА колінного суглоба, метаболічна активність кісток характеризується двома типами біомаркерів: відображаючий резорбцію колаген І типу (С-і N-телопептиди) та/або мінералізації кісткової тканини (кістковий сіалопротеїн сироватки - BSP або

ОК). Існує обмежена інформація про, якою мірою кісткові маркери можуть відображати наявність ОА і його прогресування.

Золотим стандартом серед маркерів кісткоутворення в даний час визнають дослідження остеокальцину [51], паратиреоїдного гормону (ПТГ), лужної фосфатази, кальцитоніну, вітаміну D та його метаболітів; [52].

Остеокальцин - основний неколагеновий білок кісткового матрикса, що синтезується остеобластами. Його концентрація в крові відображає метаболічну активність остеобластів, оскільки остеокальцин крові - результат нового синтезу, а не вивільнення його при резорбції кістки. ОК володіє кальційзв'язуючою здатністю, приймає участь у мінералізації кістки. [53]. За даними деяких авторів, при дослідженні маркерів кісткоутворення у хворих на ОА було виявлено підвищення рівня остеокальцину, та його асоціація з активізацією процесів ремоделювання кісткової тканини, а саме з активізацією діяльності остеобластів та змінами мінералізації кістки, що в подальшому призводить до прогресування остеофітоза [54].

Проте, дуже цікавими виявилися дослідження рівня остеокальцину у хворих на цукровий діабет 2 типу. І. Kanazawa і співавт. показали, що остеокальцин негативно корелює з глюкозою плазми натще і з HbA1c у чоловіків і жінок в постменопаузі і з відсотком жиру у чоловіків [55]. При подальших дослідженнях А. Shu і співавт. також продемонстрував зниження рівнів остеокальцину і P1NP у пацієток з ЦД2 в постменопаузі [56]. Також проводились дослідження рівня остеокальцину у пацієнтів з ожирінням, в яких теж було виявлено зниження рівня остеокальцину та його зв'язок з порушенням вуглеводного обміну [57]. Y.C. Hwang і співавт. виявили, що рівень остеокальцину зворотно пропорційний до ризику розвитку ЦД 2 типу незалежно від віку, статі, ІМТ, глікемії натщесерце і рівня адипонектину плазми [58]. Важливо, що у жінок з вперше виявленим ЦД 2 типу кісткові маркери протягом року залишалися незмінними [59]. Це може вказувати на певну роль остеокальцину в вуглеводному та ліпідному обмінах.

Уявлення про патогенез ОА типу протягом останніх років збагатилися науковими відомостями, щодо ролі СХК у розвитку захворювання. Не менше важливим є зв'язок ОА з низкою метаболічних порушень, які характерні для ЦД 2 типу та ожиріння. Отримані дані підтверджують думку про те, що порушення метаболізму кісткової тканини при ЦД 2 типу має багатофакторну природу, а ОК може бути прогностичним індикатором розвитку ОА. Однак необхідні подальші дослідження для вивчення ролі маркерів метаболізму кісткової тканини при поєднаному перебігу ОА та ЦД 2 типу, для ранньої діагностики, що буде сприяти своєчасному призначенню адекватної патогенетичної терапії.

Список літератури.

1. Loeser R.F. Osteoarthritis, a disease of the joint as an organ./ R.F. Loeser, S.R. Goldring, C.R. Scanzello, M.B. Goldring // *Arthr Rheum*, 2012. – Vol.64(6). – p. 1697–1707.
2. Prasadam, I. ERK-1/2 and p38 in the regulation of hypertrophic changes of normal articular cartilage chondrocytes induced by osteoarthritic subchondral osteoblasts. / I.Prasadam, S.van Gennip, T. Friis, W. Shi, R. Crawford, and Y. Xiao // *Arthritis Rheum*, 2010. – Vol. 62. – p. 1349–1360 ,
3. Couchourel D. Altered mineralization of human osteoarthritic osteoblasts is attributable to abnormal type I collagen production. / D. Couchourel, I. Aubry, A. Delalandre et al. // *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 1438–1450,
4. Sanchez C. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. / C. Sanchez, M.A. Deberg, A. Bellahcene et al. // *Arthritis Rheum*, 2008. – Vol.58. – p. 442–455.
5. Sanchez C. Subchondral bone osteoblasts induce phenotypic changes in human osteoarthritic chondrocytes. / C. Sanchez, M.A. Deberg, N. Piccardi, et al. // *Osteoarthritis and cartilage/OARS. Osteoarthritis Res Soc*, 2005. – Vol.13. – p. 988–997.

6. McErlain, D.D. An in vivo investigation of the initiation and progression of subchondral cysts in a rodent model of secondary osteoarthritis. / D.D. McErlain, V. Ulici, M. Darling et al. // *Arthritis Res Ther*, 2012. – Vol. 14. – R26
7. Hilal G. Endogenous prostaglandin E2 and insulin-like growth factor 1 can modulate the levels of parathyroid hormone receptor in human osteoarthritic osteoblasts./ G.Hilal, F. Massicotte, J. Martel-Pelletier et al.// *J Bone Miner Res: Official J Am Soc Bone Miner Res*, 2001. – Vol.16. – p. 713–721
8. Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis. / D. Lajeunesse // *Osteoarthritis and cartilage/OARS. Osteoarthritis Res Soc*, 2004. – Vol. 12. – p.S34–S38,
9. Алексеева Л.И. Перспективные направления терапии остеоартроза. / Л.И.Алексеева, Е.М. Зайцева// *Научно-практическая ревматология*, 2014. - №3(52).- с.247-250
10. Картамышева Н. Н. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий: лит. Обзор/ Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова // *Нефрология и диализ*, 2004. - №1. - С. 43 -46.
11. Мазуренко С.О. Диагностика и лечение остеопороза в общей клинической практике: рук. для врачей. СПб.: Изд - во СПб. ун - та, 2010. 69с.
12. Волков Н.М. Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов кости / Н.М. Волков // *Практ. Онкология*, 2011. - №3. - С.97 - 102.
13. Murshed M. Unique coexpression in osteoblasts of broadly expressed genes accounts for the spatial restriction of ECM mineralization to bone / M. Murshed et al. // *Genes. Dev*, 2005. - № 19. - P. 1093 – 1104
14. Рюаткина Л.А. Состояние костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от функционального состояния яичников. /Л.А. Рюаткина, А.В. Ломова // *Рецензируемый журнал*

«Medicine and education in Siberia»,2012.-№1.-
http://ngmu.ru/cozo/mos/eng/article/text_full.php?id=627

15. Upton A.R. The expression of RANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage./ Upton A.R., Holding C.A., Dharmapatn A.A., Haynes D.R. // *Rheumatol Int*, 2012. – Vol. 32(2). – p. 535–40.
16. Saidak Z. Strontium signaling: Molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis. / Z. Saidak, P.J. Marie // *Pharmacol Ther*, 2012. – Vol. 136(2). – p. 216–226.
17. Li J. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism./ J. Li, I. Sarosi, X.Q. Yan et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000. – Vol. 97(4). – p. 1566–1571.
18. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. / Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. // *J Bone Miner Res*, 2000. – Vol.15(1). – p. 2–12.
19. Kwan Tat. S. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? / Tat. S. Kwan, D. Lajeunesse, J.P. Pelletier, J. Martel-Pelletier // *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010. – Vol.24 (1). – p. 51–70.
20. Bailey A.J. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. / A.J. Bailey, J.P. Mansell, T.J. Sims, X. Banse // *Biorheology*. 2004. – Vol.41(3–4). – p.349–358.
21. Sanchez C. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. / C. Sanchez, M.A. Deberg, A. Bellahcene et al. // *Arthritis Rheum*, 2008. – Vol.58(2). – p.442–55. DOI: 10.1002/art.23159
22. Chan T.F. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. / T.F. Chan, D. Couchourel, E. Abed et al. // *J Bone Mineral Res*, 2011. - Vol26(7). – p.1399–410.

23. Lajeunesse D. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. / D. Lajeunesse, P. Reboul // *Curr Opin Rheumatol*, 2003. – Vol. 15(5). – p. 628–33.
24. Pacifici R. Role of T-cells in ovariectomy induced bone loss-revisited. / R. Pacifici // *J Bone Miner Res*, 2012. – Vol.27 (2). – p. 231–239.
25. Botter S.M. ADAMTS5P/P mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and subchondral bone changes. / S.M. Botter, S.S. Glasson, B. Hopkins et al. // *Osteoarthr Cartil*, 2009. – Vol.17. – p.636–645.
26. Luyten F.R. Contemporary concepts of inflammation,damage and repair in rheumatic diseases. / R.J. Lories, U. Verschueren et al.//*Best Pract Res Clin Rheum*, 2006. – Vol.5. – p. 829–48.
27. Алексеева Л. И. Роль субхондральной кости при остеоартрозе/Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева //.- *Научно-практическая ревматология*,2009.-№ 4.-с.41-48
28. Boyd S.K. Early regional adaptation of periarticular bone mineral density after anterior cruciate ligament injury./ S.K Boyd., J.R. Matyas, G.R. Wohl et al. // *J. Appl. Physiol.*, 2000. – Vol.89. – p.2359-64.
29. Chan T.F. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. / T.F. Chan, D. Couchourel, G.Abed et al.//*J Bone Miner Res*, 2011. – Vol.26. – p.1399–410.
30. Li X. Dkk2 has a role in terminal osteoblast differentiation and mineralized matrix formation. / X. Li, P. Liu, W. Liu et al. //*Nat Genet*, 2005. – Vol.37. – p.945–52.
31. Blom A.B. Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis: prominent role of Wnt-induced signaling protein 1./ A.B. Blom, S.M Brockbank., P.L. van Lent et al. // *Arth Rheum*, 2009. – Vol.60. – p.501–12.
32. Luyten F.P. Wnt signaling and osteoarthritis. / F.P. Luyten, P. Tylzanowski, R.J. Lories //*Bone*, 2009. – Vol.44. – p.522–527.

33. Sanchez C. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. / C. Sanchez, M.A. Deberg, A. Bellahcene et al. // *Arthritis Rheum*, 2008. – Vol.58(2). – p.442–55. DOI: 10.1002/art.23159
34. Yoshimura N. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study/ N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka, S. Tanaka, H. Kawaguchi, K. Nakamura, T. Akune// *Osteoarthritis and Cartilage*,2012. - Vol. 20, Issue 11. – p.1217–1226
35. Lago F. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. / F. Lago, C. Dieguez, J. Gomez-Reino, O. Gualillo // *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007. – Vol. 3. – p. 716–724
36. Hashimoto M. Molecular network of cartilage homeostasis and osteoarthritis./ M. Hashimoto, T. Nakasa, T. Hikata, H. Asahara, // *Med Res Rev*, 2008. – vol. 28. – p. 464–481
37. Hoff, P., Buttgerit, F., Burmester, G.R., Jakstadt, M., Gaber, T., Andreas, K. et al. Osteoarthritis synovial fluid activates pro-inflammatory cytokines in primary human chondrocytes./ P. Hoff, F. Buttgerit, G.R. Burmester et al. // *Int Orthop*, 2013. – Vol.37. – p. 145–151
38. Wang X. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis /X. Wang, D. Hunter, J. Xu, C. Ding// *Osteoarthritis and Cartilage*,2015. – Vol.23, №1. - p.22-30
39. Franchimont N. IL-6 receptor shedding is enhanced by IL-1b and TNFa and is partially mediated by TNFa-converting enzyme in osteoblast-like cells. / N. Franchimont, C. Lambert, P. Huynen et al. // *Arthr Rheum*, 2005. – Vol.52. – p. 84–93.
40. Ren K. Role of IL-1 beta during pain and inflammation. / K. Ren, R. Torres // *Brain Res Rev*, 2009. – Vol.60. – p. 57–64.

41. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. / F.Berenbaum //Postgrad Med J, 2012. – Vol. 88. – p. 240–242
42. Schett G. Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis / G. Schett et al // Diabetes care, 2013. - Volume 36. – p.403-409
43. Hiraiwa H. Inflammatory effect of advanced glycation end products on human meniscal cells from osteoarthritic knees./ H. Hiraiwa, T. Sakai, H. Mitsuyama, et al.// Inflamm Res, 2011. – Vol. 60. – p. 1039–1048
44. Stannus O. Circulating levels of IL-6 and TNF-alpha are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults./ O. Stannus, G. Jones, F. Cicuttini et al. // Osteoarthritis Cartilage, 2010. – Vol. 18. – p. 1441–1447
45. Davies-Tuck M.L. Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes./ M.L. Davies-Tuck, Y. Wang, A.E. Wluka et al. // Maturitas, 2012. – Vol. 72. – p. 373–378
46. Isidro M.L. Ruano B. Bone disease in diabetes. / M.L. Isidro //Curr Diabetes Rev, 2010. – Vol.6(3). – p. 144–55.
47. Mastbergen, S.C. Changes in subchondral bone early in the development of osteoarthritis / S.C. Mastbergen, F.P. Lafeber // Arthritis Rheum.,2011. – Vol.63. – p. 2561–2563
48. Felson D.T. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. / D.T. Felson // Arthritis Res Ther, 2009. – Vol. 11. - p. 203
49. Hayami T. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis./ T. Hayami, M. Pickarski, Y. Zhuo et al. // Bone, 2006. – Vol. 38. – p. 234–243
50. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial [ISRCTN01928173]. / T.D. Spector, P.G. Conaghan, J.C. Buckland-Wright et al. //Arthritis Res Ther, 2005. – Vol. 7. - R625–R633

51. Бахарев И.Г. Актуальность проблемы диабетической остеопении. / И.Г. Бахарев // Рус. мед. журн. — 2006. — № 9. — С. 24-25.
52. Мануленко В.В. Клинические особенности развития остеопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. / В.В. Мануленко, А.Н. Шишкин, С.О. Мазуренко // Международный эндокринологический журнал, 2010.- №3(27).- <http://www.mif-ua.com/archive/issue-12456/article-12468/>
53. Рюткина Л.А. Состояние костной ткани при сахарном диабете 2 типа. /Л.А. Рюткина, А.В. Ломова, Д.С. Рюткин//Рецензируемый журнал «Фарматека»,2013.-№5.- <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8746>
54. Kumm J. Diagnostic and prognostic value of bone biomarkers in progressive knee osteoarthritis: a 6-year follow-up study in middle-aged subjects/ J. Kumm, A. Tamm, M. Lintrop, A. Tamm// Osteoarthritis and Cartilage,2013. - Vol. 21, Issue 6. – p.815–822
55. Kanazawa I. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. / I. Kanazawa, T. Yamaguchi, M. Yamamoto et al. //J Clin Endocrinol Metab, 2009. – Vol. 94(1). – p.45–49.
56. Shu A. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus./ A Shu., M.T. Yin, E.Stein et al. // Osteoporos Int, 2012. – Vol.23(2). – p.635–641
57. Iglesias P. Serum concentrations of osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta-Cross-Laps in obese subjects with varying degrees of glucose tolerance./ P. Iglesias, F. Arrieta, M. Pinera et al. // Clin Endocrinol (Oxf),2011. – Vol.75(2). – p.184–188.
58. Hwang Y.C. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level./ Y.C. Hwang, I.K. Jeong, K.J. Ahn, H.Y. Chung // Osteoporos Int ,2012. - -Vol.23(4). – p.1337–1342.
59. Miazgowski T. Serum adiponectin, bone mineral density and bone turnover markers in post-menopausal women with newly diagnosed type 2 diabetes: a 12-

month follow-up./ T. Miazgowski, M. Noworyta-Zietara, K. Safranow et al.// Diabet Med, 2012. – Vol.29(1). – p.62–69.

РОЛЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Л.В. Журавлева, М.А. Олейник

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Остеоартроз (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний. Иницирующая роль в развитии и прогрессировании ОА придается изменениям в субхондральной кости (СХК). Установлено, что ускорение метаболических процессов в СХК приводит к неполноценной минерализации кости и снижению ее биомеханических свойств. Понимание патогенетических механизмов развития ОА поможет в оптимизации ранней диагностики, и своевременному назначению адекватной терапии, что очень важно в снижении инвалидности этих больных и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: остеоартроз, субхондральная кость, остеокальцин.

ROLE OF DAMAGE OF SUBCHONDRAL BONE IN DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS

Zhuravlyova L.V., Oliinyk M.O.

Kharkiv National Medical University

Resume. Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases. Initiating role in the development and progression of OA given changes in the subchondral bone (SB). It was found that the acceleration of metabolic processes in the SB leads to defective bone mineralization and reduce its biomechanical properties. Understanding of the pathogenetic mechanisms of development of OA will help to optimize early diagnosis and timely appointment of adequate therapy, which is very important in reducing disability in these patients and improve the quality of life.

Keywords: osteoarthritis, subchondral bone, osteocalcin.