

## РОЛЬ СОСУДИСТЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРИТА

Кабалык М.А.

*ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, e-mail: maxi\_maxim@mail.ru*

**Остеоартрит (ОА) – коморбидное заболевание, реализующееся в тесном взаимоотношении с сердечно-сосудистыми факторами, значение которых остаётся плохо изученным. Вместе с тем есть веские основания полагать, что сердечно-сосудистые заболевания, реализующиеся через эндотелиальную дисфункцию, способны инициировать развитие и прогрессию ОА. Цель обзора – критический анализ данных о роли сосудистых факторов в патогенезе остеоартрита. Сосудистые факторы в рамках сердечно-сосудистого континуума реализуют свои патогенетические эффекты в микроциркуляторном русле субхондральной кости. При этом наблюдаются ключевые феномены венозного застоя, артериальной гипертензии и дисфункции эндотелия, которые приводят к ремоделированию субхондральной кости, деградации суставного хряща, неоваскуляризации и неиннервации ростовой пластинки хряща. Дальнейшее изучение роли коморбидных состояний в патогенезе ОА позволит расширить понимание степени интеграции факторов сердечно-сосудистого ремоделирования.**

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, субхондральная кость, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, венозный застой, ремоделирование.

## THE ROLE OF VASCULAR FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS

Kabalyk M.A.

*Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: maxi\_maxim@mail.ru*

**Osteoarthritis (OA) – comorbid disease, implemented in close relationship with cardiovascular factors, the significance of which is still poorly understood. However, there are good reasons to believe that cardiovascular disease is realized through endothelial dysfunction are able to initiate the development and progression of OA. The purpose of the review - a critical analysis of the data on the role of vascular factors in the pathogenesis of osteoarthritis. Vascular factors within the continuum of cardiovascular exercise their pathogenic effects in the microvasculature of the subchondral bone. At the same time there are key phenomena of venous stasis, hypertension and endothelial dysfunction, which lead to remodeling of the subchondral bone, articular cartilage degradation and neovascularity growth plate cartilage. Further examination of the role of comorbid conditions in the pathogenesis of OA will expand understanding of the degree of integration of the factors of cardiovascular remodeling.**

Keywords: osteoarthritis, osteoarthritis, subchondral bone, endothelial dysfunction, hypertension, venous stasis, remodeling.

Остеоартрит (ОА) принято рассматривать как коморбидное заболевание, реализующееся в тесном взаимоотношении с сердечно-сосудистыми факторами [3]. Как показали многие исследования, в среднем 95 % больных ОА имеют сердечно-сосудистые заболевания [4]. Данное обстоятельство необходимо учитывать в формировании консервативной стратегии лечения и реабилитации. Так, в рекомендациях OARSI(2014) впервые введено классификационное понятие коморбидности, степень выраженности которой ведёт к ограничению использования в терапевтических целях нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов, которые способны увеличивать сердечно-сосудистые риски. Данные рекомендации основаны главным образом на понимании того, что

ОА и сердечно-сосудистые заболевания при включении определённых триггеров взаимодействия способны взаимно отягощать течение друг друга [34].

Существенное отличие от указанного положения имеет теория, основывающаяся на том, что факторы сердечно-сосудистых заболеваний способны инициировать развитие и прогрессирование ОА. Эта концепция базируется на том, что кардиоваскулярный континуум, реализующийся повсеместно, затрагивает субхондральные отделы трубчатых костей, приводя к ишемии, воспалению, импрегнации липидов [19] и ремоделированию [2]. Важная роль в данном аспекте отводится субхондральной кости (СХК), которая непосредственно участвует в патогенезе ОА [2]. Вместе с тем долгие годы было принято считать, что при ОА поражается преимущественно суставной хрящ. Felson D.T. и соавт. (2001) продемонстрировали с помощью МРТ, что начальные изменения при ОА происходят именно в СХК [14]. Было многократно показано, что поражение суставного хряща происходит опосредованно через первоначальное ремоделирование СХК [12, 30]. Несмотря на многочисленные исследования роли СХК и хряща в патогенезе ОА, в настоящее время отсутствует полное понимание основной причины ОА [45]. Существующие консервативные терапевтические стратегии носят паллиативный характер с эндопротезированием поражённых суставов на поздних стадиях заболевания. Вместе с тем есть весомые основания полагать, что сердечно-сосудистые заболевания, реализующиеся через эндотелиальную дисфункцию, способны инициировать развитие и прогрессию ОА.

Цель данного обзора – критический анализ данных о роли сосудистых факторов в патогенезе остеоартрита.

Субхондральная кость – хорошо васкуляризованная структура. Развитая микроциркуляторная сеть обеспечивает рост, репарацию и обмен веществ, как СХК, так и прилежащего суставного хряща [6]. Особенности кровоснабжения СХК обеспечивают работу красного костного мозга и процессы минерализации костного матрикса. Таким образом реализуются неразрывные процессы – гемопоэз, моделирование и ремоделирование костной ткани [10]. Rhinelander F.W. и соавт. [42] показали тесную связь, которая существует между особенностями микроциркуляторного русла и ремоделированием кости. Особый интерес представляет работа Parfitt A.M. [39], в которой сосудистому руслу отводится ключевая роль в процессах костного образования и резорбции. Субхондральные отделы относительно других участков трубчатых костей имеют особенно высоко развитую сосудистую сеть, что предполагает высокие метаболические особенности [22]. В СХК наблюдается и более высокие скорости кровотока кости, которые также связаны с высокими трофическими и энергетическими потребностями [6, 10]. Другой особенностью кровоснабжения СХК является отсутствие резервных коллатеральных путей, что

предрасполагает к высокому риску развития ишемии субхондральных отделов и ростовой пластинки суставного хряща [25]. Уменьшение кровотока в СХК способно приводить к нарушению трофических паттернов суставного хряща [22, 23].

Высокая скорость кровотока в условиях хорошо развитой микроциркуляторной сети СХК обеспечивает обмен кислорода и питательных веществ и утилизацию продуктов метаболизма. Обменные процессы происходят главным образом в межклеточной жидкости костной ткани, что имеет первостепенное значение для трофики остеоцитов. Несмотря на то, что остеобластам и остеокластам отводится первостепенная роль в процессах костного ремоделирования, остеоциты являются наиболее многочисленными клетками в костной ткани, обеспечивающими механизмы адаптации, репарации и гомеостаза [16]. Указанные механизмы обеспечиваются остеоцитами за счёт высокой чувствительности к изменяющимся механическим условиям, опосредуемой вариабельностью скорости потока жидкости в остеоцитарных лакунах, которая, в свою очередь, определяется интенсивностью кровотока [11]. Репаративный потенциал остеоцитов определяется возможностью реагировать на микроповреждения кальцинированной костной матрицы [37]. Повреждение костной матрицы приводит к активации BMP/Wnt сигнального пути с целью локальной резорбции поврежденного участка кости [48] и последующей реминерализации [15]. В условиях ишемии, как было показано с помощью визуализации *in vivo*, происходит гибель остеоцитов и остеолизнекротизированного участка кости [21]. Примечательно, что к гипоксии и апоптозу остеоцитов СХК приводит не только изменение показателей кровотока, но и снижение механической нагрузки, что негативно сказывается на диффузии межклеточной жидкости [18]. Как показали исследования, кроме гипоксии, апоптоз остеоцитов инициируют микроповреждения костного матрикса [36]. Данный механизм направлен на инициацию дифференцировки предшественников остеобластов под воздействием проапоптотических сигналов и продуктов клеточного катаболизма [18].

Таким образом, особенности кровообращения в СХК играют ключевую роль в процессах регенерации, ремоделирования и обеспечивают трофические потребности прилежащего суставного хряща. Изменения в микроциркуляторном русле вследствие венозного застоя, окклюзии сосуда или спазма имеют ключевое значение в развитии патологии СХК и суставного хряща. Реализация дисфункции эндотелия в рамках кардиоваскулярного континуума в данном аспекте представляет интерес в качестве инициатора патогенетических звеньев ОА.

Изменение объёмно-скоростных характеристик кровотока в микроциркуляторном русле СХК неминуемо приводит к снижению скорости потока жидкости в остеоцитарных лакунах. В результате этого развивается гипоксия, апоптоз остеоцитов, активация

остеокластов с целью утилизации нежизнеспособного участка костной ткани [16]. Систематически повторяющиеся эпизоды этого процесса потенциально могут способствовать ремоделированию СХК, приводя в конечном итоге к инфарктам и асептическим некрозам. Доказательства роли ишемии СХК на начальных этапах развития ОА связаны с применением МРТ высокого разрешения [32], которая позволила визуализировать феномен отёка костного мозга (ОКМ) [14]. ОКМ является мощным фактором прогрессирования ОА [7, 51] и тесно связан с деградацией суставного хряща [17]. Результатом данного процесса является кистозная трансформация СХК [7].

Происхождение феномена ОКМ до настоящего времени не известно. Winet Н. и соавт. (1998) высказывают небезосновательное предположение о том, что ОКМ является вторичным по отношению к ишемии и усугубляется в процессе реперфузионного повреждения [47]. Действительно, отёк костного мозга наблюдается в условиях перелома вследствие повышения внутрикостного давления [43]. Другим немаловажным источником повышения интрамедулярного давления и ОКМ является системная артериальная гипертензия [38]. Существенным недостатком данной патогенетической концепции остаётся невозможность гистологического подтверждения ОКМ на ранних стадиях ОА. Однако есть данные сопоставления МРТ и гистологических образцов на поздних стадиях ОА. Так, в терминальной стадии ОА при эндопротезировании коленного сустава обнаруживается отёк, некрозы и трабекулярное ремоделирование СХК [50]. Plenk Н. Jr. и соавт. (1997) показали, что ОКМ сочетается с опустошением остеоцитарных лакун и активацией костного образования [41]. Действительно, как было показано в последующем, на поздних стадиях ОА наблюдается нормальная или высокая плотность СХК.

Таким образом, существуют неоспоримые доказательства того, что на ранних стадиях ОА формируется ОКМ СХК, который является, судя по всему, следствием локальной ишемии. Феномен отёка костного мозга связан как с некрозом участков СХК, так и с усилением костного образования. Открытым остаётся вопрос о том, являются ли эти процессы звеньями одной цепи или представляют разные варианты развития патоморфологических сценариев.

Трофические паттерны СХК и суставного хряща реализованы через густую субхондральную сосудистую сеть, расположенную в непосредственной близости от ростовой пластинки хряща, и систему микроканалцев, пронизывающих базальные отделы зоны роста хряща [22]. Такой микроциркуляторный контакт обеспечивает более 50 % потребностей суставного хряща в глюкозе, кислороде и воды [23]. Malinin Т. и соавт. (2000) показали, что экспериментальное прерывание связей между суставным хрящом и субхондральной костью у приматов приводит к дегенерации хряща [31].

Приведенные выше данные указывают на важную роль СХК и субхондрально-хрящевых трофических отношений в патогенезе ОА. Однако подлежит критическому анализу вопрос взаимосвязи ишемии СХК с системной сосудистой патологией. В литературе имеются данные о роли венозного застоя, артериальной гипертензии, изменений системы свёртывания крови в развитии феномена ишемии СХК. Так, Киаег Т. и соавт. (1993) на животной модели было показано, что системное снижение артериального притока и обструкция венозного оттока негативно влияют на локальный костный кровоток, приводя к гипоксии [26]. Более того, внутрикостный венозный стаз является ключевым фактором асептического некроза. Этот вывод был сделан на основании серии экспериментов, в ходе которых накладывали лигатуры на крупные вены конечностей животных, что вызывало в конечном итоге тяжелый ОА [46]. Arnoldi С.С. и соавт. (1984) [5] показали, что увеличение внутрисуставного давления у кроликов приводило к внутрикостной гипертензии. Этот феномен объясняется тем, что кровоснабжение СХК осуществляется сосудами, которые берут своё начало в капсуле сустава у края суставного хряща. Так было выяснено, что даже небольшое увеличение внутрисуставного давления достаточно, чтобы блокировать поток крови. Эти данные позволяют предположить, что увеличение внутрисуставного давления, вызванное ожирением или синовитом, может быть одним из механизмов развития внутрикостной гипертензии и ишемии, инициируя ремоделирование СХК и деградацию суставного хряща.

Концепция венозного застоя предполагает, что внутрисосудистая гипертензия приводит к чрезмерному расширению сосудов микроциркуляторного русла и увеличению сосудистой проницаемости [46]. Развитие гипертензии в остеоцитарных лакунах вследствие интерстициального отёка кости сочетается с дефицитом питательных веществ и кислорода, что в свою очередь приводит к гибели остеоцитов [24]. Венозный стаз СХК приводит к снижению трофического обеспечения суставного хряща [22]. Гибель остеоцитов вследствие ишемии, как уточнялось выше, запускает каскад репаративных процессов, направленных на утилизацию некротизированной ткани и восстановление целостности. Последний процесс, в свою очередь, может способствовать изменению архитектуры СХК [1], деградации суставного хряща, инвазии сосудов в кальцинированный слой хряща и прогрессированию ОА [44].

В изучении роли сосудистых факторов в патогенезе ОА особое внимание заслуживает артериальная гипертензия. Интерес представляет тот факт, что у пациентов с ОА наблюдается чрезвычайно высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний [20], в число которых входит артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия [45]. Тяжесть ОА ассоциирована с уровнем артериального давления [29], а атеросклероз

является независимым фактором развития и прогрессирования заболевания суставов [40]. В кагорных исследованиях было показано, что ОА коленного сустава чаще встречается у больных артериальной гипертензией независимо от ожирения [33]. Совершенно очевидно, что артериальная гипертензия является сильным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых катастроф и поражения органов-мишеней. Это связано в первую очередь с развитием дисфункции эндотелия, нарушением ангиогенеза [27]. Эндотелиальная дисфункция, как известно, реализуется повсеместно. В связи с этим есть предположение о её роли в субхондральной ишемии и развитии ОА [45]. Так, в патогенезе ОА показана роль эндотелиального фактора роста (VEGF) [13], оксида азота (NO) и некоторых других субстанций, реализующихся в СХК [28]. Babarina A.V. и соавт. (2001) было убедительно показано, что эндотелиальные клетки сосудов СХК выделяют протеазы, которые блокируют синтез коллагена 10 типа и щелочной фосфатазы в культуре куриных хондроцитов. При этом эндотелиоциты являются источником сосудистой инвазии, способствующей гипертрофической дифференцировке хондроцитов и остеоцитов [35]. Wu R. и соавт. (2016) показали роль вазоактивного вещества эндотелина-1 в деградации суставного хряща и пролиферации остеобластов. Данный эффект, по мнению авторов, реализуется путём индукции эндотелином экспрессии гена онкостатина в остеобластах [49]. Экспрессия гена другого вазоактивного вещества – брадикинина *BDKRB2*, связана с прогрессией рентгенологических признаков ОА [9]. Это объясняется тем, что полиморфизм гена В2 рецептора брадикинина *BDKRB2 + 9 / -9* ассоциирован с более высокими уровнями провоспалительных цитокинов TNF-alpha, IL-6 и ИЛ-8 и толл-подобных рецепторов второго типа (TLR-2). С другой стороны, ингибирование рецепторов брадикинина *MEN16132* приводил к супрессии провоспалительных цитокинов [8].

Резюмируя изложенное, нужно отметить важную роль СХК в патогенезе ОА. Сосудистые факторы в рамках кардиоваскулярного континуума реализуют свои патогенетические эффекты в микроциркуляторном русле субхондральной кости. При этом наблюдаются ключевые феномены венозного застоя, артериальной гипертензии и дисфункции эндотелия, которые приводят к ремоделированию субхондральной кости, деградации суставного хряща, неоваскуляризации и неиннервации ростовой пластинки хряща. Дальнейшее изучение роли коморбидных состояний в патогенезе ОА позволит расширить понимание степени интеграции факторов сердечно-сосудистого ремоделирования. Понимание значения сосудистых феноменов при ОА будет способствовать совершенствованию патогенетических подходов в консервативной стратегии лечения.

### Список литературы

1. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Петрикеева Т.Ю. и др. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С.70-74.
2. Кабалык М.А. Особенности ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе с коморбидностью // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9. – № 4. – С. 27-32.
3. Кабалык М.А. Спектральные и текстурные характеристики субхондральной кости при гонартрозе // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2-0. – С. 150-155.
4. Кабалык М.А., Сильванович К.И., Халиман А.А. Остеоартроз и коморбидность: распространённость и классификация // Молодой ученый. – 2016. – № 10. – С. 500-503.
5. Arnoldi C.C., Arlet J., Ficat R.P. Hungerford DS. The relationship between intraosseous and intraarticular pressure // Bone circulation. – 1984. – P. 213-215.
6. Brandi M.L., Collin-Osdoby P. Vascular biology and the skeleton // J Bone Miner Res. – 2006. – Vol. 21. – P. 183-192.
7. Carrino J.A., Blum J., Parellada J.A., et al. MRI of bone marrow edema-like signal in the pathogenesis of subchondral cysts // Osteoarthritis Cartilage. – 2006. – Vol. 14. – P. 1081-1085.
8. Chen S., Zhang L., Xu R., et al. BDKRB2 +9/-9 bp polymorphisms influence BDKRB2 expression levels and NO production in knee osteoarthritis // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2017. – Vol. 242, № 4. – P. 422-428.
9. Chen S., Zhang L., Xu R., et al. The BDKRB2 +9/-9 Polymorphisms Influence Pro-Inflammatory Cytokine Levels in Knee Osteoarthritis by Altering TLR-2 Expression: Clinical and in Vitro Studies // Cell. Physiol. Biochem. – 2016. – Vol. 38, № 3. – P. 1245-1256.
10. Compston J.E. Bone marrow and bone: a functional unit // J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 173. – P. 387-394.
11. Cowin S.C., Cerrolaza M., Martínez G., et al. The plumbing of bone, Computational bioengineering: current trends and applications. World Scientific Publishing: (UK) Imperial College Press, 2004. – P. 41-59.
12. Dequeker J., Mokassa L., Aerssens J. Bone density and osteoarthritis // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 43, Suppl. – P. 98-100.

13. Enomoto H., Inoki I., Komiya K., et al. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 171-181.
14. Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J., et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 330-336.
15. Feng J.Q., Ward L.M., Liu S., et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 1310-1315.
16. Findlay D.M. Vascular pathology and osteoarthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – Vol. 46, № 12. – P. 1763-1768.
17. Garnero P., Peterfy C., Zaim S., Schoenharting M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 2822-2829.
18. Gross T.S., King K.A., Rabaia N.A., et al. Upregulation of osteopontin by osteocytes deprived of mechanical loading or oxygen // *J. Bone Miner. Res.* – 2005. – Vol. 20. – P. 250-256.
19. Hashimoto K., Mori S., Oda Y., et al. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis // *Scand. J. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 412-422.
20. Hilton M.E., Gioe T., Noorbaloochi S., Singh J.A. Increasing comorbidity is associated with worsening physical function and pain after primary total knee arthroplasty // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 421.
21. Hsieh A.S., Winet H., Bao J.Y., et al. Evidence for reperfusion injury in cortical bone as a function of crush injury ischemia duration: a rabbit bone chamber study // *Bone.* – 2001. – Vol. 28. – P. 94-103.
22. Imhof H., Breitenseher M., Kainberger F., Trattnig S. Degenerative joint disease: cartilage or vascular disease? // *Skeletal Radiol.* – 1997. – Vol. 26. – P. 398-403.
23. Imhof H., Sulzbacher I., Grampp S., et al. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit // *Invest. Radiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 581-588.
24. James J., Steijn-Myagkaya G.L. Death of osteocytes. Electron microscopy after in vitro ischaemia // *J. Bone Joint. Surg. Br.* – 1986. – Vol. 68. – P. 620-624.
25. Johnson E.O., Soultanis K., Soucacos P.N. Vascular anatomy and microcirculation of skeletal zones vulnerable to osteonecrosis: vascularization of the femoral head // *Orthop. Clin. North. Am.* – 2004. – Vol. 35. – P. 285-291.
26. Kiaer T., Dahl B., Lausten G.S. The relationship between inert gas wash-out and radioactive tracer microspheres in measurement of bone blood flow: effect of decreased arterial supply and

venous congestion on bone blood flow in an animal model // *J. Orthop. Res.* – 1993. – Vol. 11. – P. 28-35.

27. Kiefer F.N., Neysari S., Humar R., et al. Hypertension and angiogenesis // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1733-1744.

28. Koskinen A., Vuolteenaho K., Nieminen R., et al. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients // *Clinical and Experimental Rheumatology.* – 2011. – Vol. 29, № 1. – P. 57–64.

29. Ku I.A., Farzaneh-Far R., Vittinghoff E., et al. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 217, № 2. – P. 503-508.

30. Lajeunesse D., Massicotte F., Pelletier J-P., Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander // *Mod. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 7-14.

31. Malinin T., Ouellette E.A. Articular cartilage nutrition is mediated by subchondral bone: a long-term autograft study in baboons // *Osteoarthr. Cartilage.* – 2000. – Vol. 8. – P. 483-491.

32. Mandalia V., Fogg A.J., Chari R., et al. Bone bruising of the knee // *Clin.Radiol.* – 2005. – Vol. 60. – P. 627-636.

33. Marks R., Allegrante J.P. Comorbid disease profiles of adults with end-stage hip osteoarthritis // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – Vol. 8. – P. 305-309.

34. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2014. – Vol. 22, № 3. – P. 363-388.

35. Möllers U., Bittner K., Vischer P., Bruckner P. Role of the subchondral vascular system in endochondral ossification: endothelial cell-derived proteinases derepress late cartilage differentiation in vitro // *Matrix. Biol.* – 2001. – Vol. 20, № 3. – P. 205-213.

36. Noble B. Bone microdamage and cell apoptosis // *Eur. Cell. Mater.* – 2003. – Vol. 6. – P. 46-55.

37. Noble B. Microdamage and apoptosis // *Eur. J. Morphol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 91-98.

38. Otter M.W., Qin Y.X., Rubin C.T., McLeod K.J. Does bone perfusion/reperfusion initiate bone remodeling and the stress fracture syndrome? // *Med. Hypotheses.* – 1999. – Vol. 53. – P. 363-368.

39. Parfitt A.M. The mechanism of coupling: a role for the vasculature // *Bone.* – 2000. – Vol. 26. – P. 319-323.

40. Persson J., Folkersen L., Ekstrand J., et al. High plasma adiponectin concentration is associated with all-cause mortality in patients with carotid atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 225, № 2. – P. 491-496.

41. Plenk H.Jr., Hofmann S., Eschberger J., et al. Histomorphology and bone morphometry of the bone marrow edema syndrome of the hip // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1997. – Vol. 334. – P. 73-84.
42. Rhinelander F.W., Dickson G.R. The vascular supply of bone, *Methods of calcified tissue preparation.* Elsevier Science Publishers, 1984. – P. 623-644.
43. Sormaala M.J., Niva M.H., Kiuru M.J., et al. Bone stress injuries of the talus in military recruits // *Bone.* – 2006. – Vol. 39. – P. 199-204.
44. Steinbeck M.J., Eisenhauer P.T., Maltenfort M.G, et al. Identifying Patient-Specific Pathology in Osteoarthritis Development Based on MicroCT Analysis of Subchondral Trabecular Bone // *J. Arthroplasty.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 269-277.
45. Tootsi K., Kals J., Zilmer M., et al. Severity of Osteoarthritis Is Associated with Increased Arterial Stiffness // *Int. J. Rheumatol.* – 2016. – P. 6402963.
46. Wang L., Fritton S.P., Weinbaum S., Cowin S.C. On bone adaptation due to venous stasis // *J. Biomech.* – 2003. – Vol. 36. – P. 1439-1451.
47. Winet H., Hsieh A., Bao J.Y. Approaches to study of ischemia in bone // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1998. – Vol. 43. – P. 410-421.
48. Winkler D.G., Sutherland M.K., Geoghegan J.C., et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist // *EMBO J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 6267-6276.
49. Wu R., Wang W., Huang G., et al. Endothelin-1 induces oncostatin M expression in osteoarthritis osteoblasts by transactivating the oncostatin M gene promoter via Ets-1 // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 13, № 4. – P. 3559-3566.
50. Zanetti M., Bruder E., Romero J., Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings // *Radiology.* – 2000. – Vol. 215. – P. 835-840.
51. Zhai G., Blizzard L., Srikanth V., et al. Correlates of knee pain in older adults: Tasmanian Older Adult Cohort Study // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 55. – P. 264-271.