

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА ИЗОБРАЖЕНИЙ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Кабалык М.А., Коваленко Т.С., Осипов А.Л., Фадеев М.Ф.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Институт терапии и инструментальной диагностики, центральная научно-исследовательская лаборатория, Владивосток, e-mail: taxi_maxim@mail.ru

Субхондральная кость (СХК) играет базовую роль в патоморфологии и патофизиологии остеоартрита (ОА). Разработка методов оценки изменений СХК при ОА на основании анализа рентгеновских изображений позволит решить ряд насущных научных и прикладных задач. Цель настоящего исследования – научное обоснование метода текстурного анализа рентгеновских изображений СХК в оценке её структуры, изменчивости по мере прогрессирования. Разработанные методы текстурного анализа рентгеновских изображений субхондральной кости сопоставимы с морфологическими изменениями. Результаты данного исследования позволяют обоснованно предложить текстурный анализ для оценки изменений субхондральной кости при ОА. В качестве основных инструментов могут быть использованы показатели фрактального размера, лакуарность, стандартного отклонения средних значений гистограммы оттенков серого, число максимальных пиков и интенсивность минимального пика гистограммы, спектральный показатель Фурье, результаты GLCM-текстурного анализа – второй угловой момент и энтропия.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, субхондральная кость, текстурный анализ, фрактальный размер, GLCM, ремоделирование.

MORPHOLOGICAL STUDY OF APPLICATION OF METHODS OF TEXTURE ANALYSIS OF IMAGES SUBCHONDRAL BONE IN OSTEOARTHRITIS

Kabalyk M.A., Kovalenko T.S., Osipov A.L., Fadeev M.F.

Pacific State Medical University, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Central Research Laboratory, Vladivostok, e-mail: taxi_maxim@mail.ru

Subchondral bone (SCB) plays a basic role in the pathomorphology and pathophysiology of osteoarthritis (OA). The development of methods for assessing SCB changes in OA based on the analysis of X-ray images will solve a number of pressing scientific and applied problems. The purpose of this study is the scientific substantiation of the method for the texture analysis of X-ray images of SCB in assessing its structure, variability as it progresses. The developed methods of texture analysis of X-ray images of subchondral bone are comparable with morphological changes. The results of this study can reasonably suggest a texture analysis for assessing changes in subchondral bone in OA. Fractal size, lacunarity, standard deviation of the average gray-scale histogram, maximum peak number and intensity of the minimum histogram peak, Fourier spectral index, GLCM-texture analysis results, the second angular momentum and entropy can be used as the main tools.

Keywords: osteoarthritis, subchondral bone, texture analysis, fractal size, GLCM, remodeling.

Субхондральная кость (СХК) играет базовую роль в патоморфологии и патофизиологии остеоартрита (ОА). Известно, что наиболее ранние изменения при ОА происходят в СХК. Они характеризуются развитием отёка костного мозга и появлением кист [1]. Есть мнение, что первичные изменения происходят в трабекулярной структуре СХК под влиянием нагрузок [2].

Последние годы научная дискуссия ведётся об использовании тех или иных методов для оценки и визуализации тканей суставов, пораженных ОА. Так были предложены высоконаточные методы микрокомпьютерной томографии (μСТ), периферической количественной компьютерной томографии (HR-pQCT), которые позволяют получать

пространственные изображения высокого разрешения [3]. Однако перечисленные методы используются главным образом для оценки отдельных частей органов и не могут быть применены в клинической практике.

Применение магнитно-резонансной и компьютерной томографии в диагностике ОА не нашло широкого применения в реальной клинической практике. Стандартная рентгенография по-прежнему рекомендуется экспертами OARSI и EULAR в качестве основного метода лучевой диагностики ОА. Это объясняется рядом сложностей, которые сопряжены с получением, интерпретацией и ценностью получаемой информации при использовании томографии. В частности, магнитно-резонансная и компьютерная томография не обеспечивают должный уровень разрешения, позволяющего сегментировать костные трабекулы [4], получаемые изображения переменны в зависимости от толщины и шага среза [5]. Применение описательных характеристик при анализе данных отражает субъективную оценку врача, зависит от его квалификации и продолжительности времени анализа изображений [6, 7]. В то же время стандартная рентгенография обладает рядом неоспоримых преимуществ, включая низкую стоимость и широкую доступность, абсолютную сопоставимость с данными морфометрии гистологических образцов СХК и является в этом плане полноценной альтернативой магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) и денситометрии. Поскольку рентгеновское изображение кости обладает свойствами текстуры, то для него применимы методы математической морфологии, которая представляет собой набор цифровых методик анализа изображений [8, 9].

Разработка аналитических методов анализа текстур рентгеновских изображений суставов позволит расширить диагностические возможности лучевых методов диагностики, увеличит диагностическую ценность метода, сократит сроки получения результатов, снизить финансовые затраты на диагностику. Были предприняты попытки использования фрактальных методов анализа, метод ориентированного дисперсного преобразования [2]. По мнению авторов данных исследований, ключевым недостатком их является отсутствие морфологического сопоставления результатов текстурного анализа [10]. К недостаткам можно добавить и отсутствие рентгенологических сопоставлений, позволивших бы дискриминировать изменения в текстуре по мере прогрессирования заболевания. Вместе с тем показатели текстурного анализа обладают рядом диагностических и прогностических качеств, которые могут быть использованы в клинической практике. Высокая воспроизводимость результатов, например, фрактального анализа обеспечивается отсутствием влияния на качество результата разрешения и чёткости пиксельности [11], что решает проблему стандартизации изображений и сложной преаналитической обработки.

В предыдущих наших исследованиях нами был разработан целый ряд инструментов для текстурного анализа рентгенологических изображений, таких как показатели шероховатости текстуры (фрактальный размер и лакунарность), оценка локальной костной плотности (гистограмма градиентов оттенков серого), оценка локальной вариабельности текстуры с 3D распределением элементов разной интенсивности, анализ спектра Фурье, протокол GLCM-алгоритма (оценивание однородности и хаотичности элементов текстуры) [12]. Применение математических методов анализа рентгеновских изображений требует сопоставления основных показателей с морфометрическими характеристиками гистологической картины.

Главной задачей модернизации методов визуализации является отказ от описательных, полуколичественных, субъективных характеристик. Для решения данной задачи необходимо разработать методы количественной оценки изменения текстуры изображений суставов. Важным требованием при этом является сопоставимость новых методов с морфометрическими характеристиками тканей в областях интереса.

Цель настоящего исследования – научное обоснование метода текстурного анализа рентгеновских изображений СХК в оценке её структуры, изменчивости по мере прогрессирования.

Материалы и методы. На базе медицинского центра ДВФУ было обследовано 29 пациентов с ОА коленных суставов II–IV стадий по Kellgren, подвергшихся в последующем тотальному эндопротезированию коленного сустава. Медиана возраста больных, включенных в исследование, составила 69 [65; 71] лет. Больные ОА II стадии имели медиану возраста 70 [69,5; 70,5] год, III стадии – 69 [65; 71] лет, IV стадии – 64 [61; 74] лет. При этом значимых различий по возрасту в исследуемых группах не наблюдалось (Н-Краскела – Уоллиса=1,66, $p=0,4$), что исключало влияние возраста на результаты исследования. Критерии исключения: наличие системных заболеваний соединительной ткани, онматология, подагра, травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 месяца до включения в исследование, переломы мышелков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Рентгенологическое обследование коленных суставов проводили по общепринятой методике в предоперационном периоде, получали рентгеновские аналоговые изображения, которые оцифровывали методом фотографическим методом. Полученные таким образом рентгенологические изображения помещали в программную среду приложения ImageJ для

персонального компьютера, выбирали область интереса в области медиального плато большеберцовой кости. Изображения обрабатывали по собственной методике, описанной в других публикациях [12, 14]. В результате анализа текстур изображений СХК плато большеберцовой кости текстурные параметры: фрактальный размер (D), лакуарность (λ), средний показатель распределения оттенков серого (СПГ), стандартное отклонение гистограммы оттенков серого (СТГ), число максимальных пиков дистального контура 3D реконструкции изображения (SMP), интенсивность максимального пика (MaxP), интенсивность минимального пика (MinP), интервал оттенков (Max-Min), интенсивность спектра Фурье (FS), второй угловой момент (ASM) по протоколу GLCM, обратный момент разностей (IDM) по протоколу GLCM, энтропия (E) по протоколу GLCM.

Во время операции по замещению коленного сустава эндопротезом производили забор биологических тканей в виде резецированного плато большеберцовой кости, синовиальной оболочки. Плато большеберцовой кости препарировали таким образом, что получали костно-хрящевой спил медиальной части на уровне средней трети, что соответствовало зоне интереса на предоперационной рентгенограмме. Полученные таким образом ткани и декальцинировали в растворах препарата Myelodex. После фиксации и декальцинации материал проводили по общепринятой гистологической методике через батарею спиртов возрастающей концентрации, хлороформ и заливали в парафин. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, которые монтировали на предметные стекла с адгезивным покрытием. Окрашивали препараты гематоксилином и эозином по общепринятой методике, заключали препарат под покровное стекло. Изучение микропрепаратов производили с помощью светового микроскопа Olympus-2000 с фотофиксацией. Основные этапы анализа проводили на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ТГМУ (зав. лабораторией д.б.н. – Н.Г. Плехова).

Оценивали морфометрические характеристики: отношение толщины суставного хряща к толщине костной пластинки (CB), соотношение размеров костной пластинки и трабекулы (BT), отношение размера трабекул к поперечному размеру лакун (TL). Для изучения возможностей текстурного анализа отображения субхондральной кости выбирали области размером 100x100 пикселей (по 6 в каждом поле зрения), определяли текстурные показатели: D, λ , СПГ, СТГ, MaxP, Max-Min, MinP, FS, ASM, IDM, E.

Статистический анализ результатов проводили с помощью Statistica 6.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в двух разных группах определяли, используя непараметрический z-критерий Манна – Уитни. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в трёх и

более группах определяли, используя непараметрический h-критерий Краскела – Уолиса. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при уровне $p < 0,05$.

Результаты. С целью объективизации описательных морфологических методов была произведена морфометрия СХК. Вычисляли следующие индексы и показатели: отношение толщины суставного хряща к толщине костной пластинки (СВ), соотношение размеров костной пластинки и трабекулы (ВТ), отношение размера трабекул к поперечному размеру лакун (ТЛ). Результаты морфометрии показаны в таблице 1.

Таблица 1

Результаты морфометрии субхондральной кости в зависимости от стадий заболевания

Показатель	Стадия ОА		
	II	III	IV
СВ, отн.	3,22 [2,68; 4,04] (3,36±0,87)	3,61 [2,55; 4,50] (3,76±0,54)	1,94 [1,49; 2,37] (2,06±0,73)* #
ВТ, отн.	2,58 [2,33; 3,30] (2,81±0,18)	1,30 [0,91; 2,24] (1,69±0,19) *	1,40 [1,30; 1,65] (1,57±0,41)*
ТЛ, отн.	0,58 [0,29; 0,84] (0,57±0,03)	0,39 [0,29; 0,50] (0,44±0,03)	0,20 [0,08; 0,28] (0,22±0,01) * #

* Различия статистически значимы по сравнению со II стадией; # Различия статистически значимы по сравнению с III стадией.

Наибольшие изменения обнаружены в СХК. Они характеризовались изменением соотношения размеров костной пластинки и трабекул в пользу увеличения толщины последних. Так, у больных III и IV стадиями ОА показатель ВТ был статистически ниже по отношению к группе больных, имевших II стадию заболевания (соответственно: $z=2,40$ $p=0,01$; $z=2,45$ $p=0,01$). Соотношение толщин суставного хряща к субхондральной костной пластинки было статистически значимо ниже у больных IV стадией ОА по отношению к II и III стадиям (соответственно: $z=2,05$ $p=0,04$; $z=2,26$ $p=0,02$). По мере прогрессирования ОА наблюдали уменьшение показателя ТЛ, который был значимо ниже у больных IV стадией по сравнению с II и III соответственно: $z=2,15$ $p=0,03$; $z=2,10$ $p=0,04$.

Была проведена оценка изменений показателей текстуры рентгеновских изображений СХК на разных стадиях заболевания (таблица 2). Фрактальный размер статистически значимо снижался по мере усиления рентгенологических симптомов ОА ($H=7,35$, $p=0,03$). Лакунарность, наоборот, достоверно повышалась в зависимости от стадии заболевания ($H=7,55$, $p=0,03$). Оценивание распределения пикселей согласно оттеночным градациям

серого спектра по гистограмме распределения показало, что средний показатель гистограммы не показал статистически значимых различий при межгрупповом сравнении ($H=2,01$, $p=0,36$), в то время как стандартное отклонение данного показателя значимо снижалось при прогрессировании ОА ($H=9,96$, $p=0,007$). Число максимальных пиков трёхмерной реконструкции интенсивностей оттенков серого рентгеновского изображения достоверно повышалось в зависимости от стадии болезни ($H=6,11$, $p=0,04$), интенсивность максимального пика при этом имела тенденцию к повышению, но не имела достоверных различий при межгрупповых сравнениях ($H=0,71$, $p=0,7$), но наблюдалось значимое снижение интенсивности минимального пика ($H=6,70$, $p=0,04$) и разности значений максимального и минимального пиков 3D гистограммы ($H=6,69$, $p=0,04$). Интенсивность спектра Фурье не показала статистически значимых различий при межгрупповых сравнениях ($H=2,11$, $p=0,31$), однако данный показатель был статистически значимо выше у больных IV стадией ОА по сравнению со II ($z=2,46$, $p=0,01$) и III стадиями ($z=2,16$, $p=0,03$). Сравнение вариабельности текстурных GLCM-характеристик показало, что второй угловой момент статистически значимо повышался по мере прогрессирования рентгенологической стадии ОА ($H=7,10$, $p=0,02$), а энтропия текстуры, наоборот, понижалась ($H=11,42$, $p=0,003$), при этом обратный момент разностей значимо не менялся ($H=1,04$, $p=0,59$).

Таблица 2

Показатели текстурных характеристик субхондральной кости в зависимости от стадий заболевания

Показатель	Стадия ОА*		
	II (n=7)	III (n=12)	IV (n=10)
Фрактальный размер (D)	1,56 [1,50; 1,64]	1,54 [1,50; 1,59]	1,52 [1,40; 1,53]
Лакунарность (λ)	-0,15 [-0,22; -0,11]	-0,19 [-0,23; -0,15]	-0,23 [-0,26; -0,19]
Средний показатель распределения оттенков серого (СПГ)	140,16 [108,46; 170,08]	158,72 [126,09; 176,28]	180,23 [148,76; 190,86]
Ст. отклонение гистограммы оттенков серого (СТГ)	19,26 [15,61; 23,27]	16,28 [14,03; 18,01]	10,52 [9,90; 10,99]
Число максимальных пиков 3D реконструкции изображения (SMP)	4,0 [3,0; 6,0]	6,0 [5,0; 7,5]	8,0 [7,0; 9,0]
Интенсивность	246,0 [242,0;	248,5 [244,0;	249,0 [245,0;

максимального пика (MaxP)	247,0]	250,0]	250,0]
Интенсивность минимального пика (MinP)	25,50 [20,50; 30,50]	31,00 [20,50;72,00]	54,00 [34,00; 92,00]
Интервал оттенков (Max-Min)	220,0 [212,5; 225,5]	213,5 [178,0; 224,0]	191,0 [157,0; 209,0]
Интенсивность спектра Фурье (FS)	178,0 [175,0; 180,0]	180,0 [178,0; 191,5]	173,0 [172,0; 183] (176,0±18,27)
Второй угловой момент (ASM) по протоколу GLCM	0,004 [0,003; 0,004]	0,005 [0,004; 0,006]	0,006 [0,006; 0,01]
Обратный момент разностей (IDM) по протоколу GLCM	0,31 [0,27; 0,38]	0,32 [0,26; 0,38]	0,34 [0,32; 0,47]
Энтропия (E) по протоколу GLCM	5,86 [5,55; 6,13]	5,83 [5,48; 6,10]	5,49 [4,88; 5,51]

* Описание статистических параметров приводится в тексте.

Корреляционные сопоставления морфометрических характеристик СХК с текстурными параметрами рентгеновских изображений показал, что фрактальный размер обратно коррелирует с отношением толщин суставного хряща и подлежащей кости (СВ) ($r=-0,38$, $p<0,05$). Лакунарность изображения СХК прямо коррелировала с отношением толщины костной пластинки и трабекулы (ВТ) ($r=0,43$, $p<0,05$), имела обратную связь с морфометрическим показателем СВ ($r=-0,36$, $p<0,05$). Стандартное отклонение гистограммы оттенков серого прямо коррелировало с СВ ($r=0,44$, $p<0,05$) и отношением толщины трабекулы с поперечным размером межтрабекулярных лакун (ТЛ) ($r=0,59$, $p<0,05$). Число максимальных пиков гистограммы изображения СХК показало отрицательные корреляционные связи с морфометрическими показателями СВ и ТЛ (соответственно: $r=-0,55$, $p<0,05$; $r=-0,61$, $p<0,05$). Интенсивности максимального и минимального пиков 3D гистограммы обратно коррелировали с морфометрическим СВ (соответственно: $r=-0,31$, $p<0,05$; $r=-0,33$, $p<0,05$). Интенсивность спектра Фурье рентгенограммы СХК имела прямую корреляционную связь с морфометрическим показателем СВ и обратную с ВТ (соответственно: $r=0,48$, $p<0,05$; $r=-0,35$, $p<0,05$). Второй угловой момент и обратный момент разностей по аналитическому протоколу GLCM показали обратную связь с ТЛ (соответственно: $r=-0,44$, $p<0,05$; $r=-0,33$, $p<0,05$). Энтропия прямо коррелировала со всеми морфометрическими характеристиками гистологической картины СХК (СВ: $r=0,31$; ВТ: $r=0,43$; ТЛ: $r=0,57$).

Обсуждение. Ремоделирование тканей сустава при ОА происходят ступенчато, затрагивая суставной хрящ и СХК [3]. Как показали результаты морфометрии, проведенные в данном исследовании, наибольшие изменения претерпевает субхондральная кость. По мере прогрессирования ОА наблюдается утолщение костных балок и истончение костной пластинки СХК. Эти данные согласуются с результатами Boyd S.K. и соавт. (2000), которые показали на животной модели, что при развитии раннего ОА наблюдается уменьшение структурной анизотропии СХК и отношения толщины трабекул к размеру трабекулярных полостей [14]. Данное обстоятельство подчёркивает важную роль СХК в патогенезе ОА с учётом ключевой трофической роли последней.

Ремоделирование костной ткани, по-видимому, осуществляется через процессы резорбции нормальных элементов – костной пластинки и балок, и замещение их грубой соединительной тканью, которая в свою очередь является благоприятным матриксом патологической минерализации. Таким образом происходит образование остеоподобного матрикса, который замещает нормальную структуру субхондральной кости. В частности, Hilal G. и соавт. (1998) определили, что в субхондральной кости при ОА наблюдаются два типа клеток: остеобласты и остеобластоподобные клетки. Второй тип клеток лишен возможности образовывать полноценный костный матрикс, но способен вырабатывать большое количество остеокальцина и щелочной фосфатазы (ЩФ) [3, 5, 9].

В данном исследовании были проведены сопоставления результатов текстурного анализа рентгеновских изображений СХК и данных морфометрии гистологических образцов СХК у одних и тех же больных. Клинические, рентгенологические и морфологические сопоставления позволили определить ряд текстурных маркеров, которые отражают как стадийность рентгенологических, так и морфологических изменений. Наши результаты относительно анализа фрактальных сигнатур соотносятся с результатами других исследователей, которые показали наличие закономерных изменений фрактального размера СХК по данным морфологических сопоставлений [6, 12, 15].

Выводы. Разработанные методы текстурного анализа рентгеновских изображений субхондральной кости сопоставимы с морфологическими изменениями. Результаты данного исследования позволяют обоснованно предложить текстурный анализ для оценки изменений субхондральной кости при ОА. В качестве основных инструментов могут быть использованы показатели фрактального размера, лакунарность, стандартного отклонения средних значений гистограммы оттенков серого, число максимальных пиков и интенсивность минимального пика гистограммы, спектральный показатель Фурье, результаты GLCM-текстурного анализа – второй угловой момент и энтропия.

Список литературы

1. 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.
2. Wolski M., Podsiadlo P., Stachowiak G.W., et al. Differences in trabecular bone texture between knees with and without radiographic osteoarthritis detected by directional fractal signature method // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – № 18. – P. 684–690.
3. Кабалык М.А. Возрастные аспекты участия белков теплового шока в патогенезе остеоартроза / М.А. Кабалык // *Успехи геронтологии.* – 2017. – Т.30, № 3. – С.341-346.
4. Lowitz T., Museyko O., Bousson V., et al. Advanced Knee Structure Analysis (AKSA): a comparison of bone mineral density and trabecular texture measurements using computed tomography and high-resolution peripheral quantitative computed tomography of human knee cadavers // *Arthritis Res Ther.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 1.
5. Bennell K.L., Creaby M.W., Wrigley T.V., et al. subchondral trabecular volumetric bone density in medial knee joint osteoarthritis using peripheral quantitative computed tomography technology // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, № 9. – P. 2776-2785.
6. Ollivier M., Corroller T., Blanc G., et al. Radiographic bone texture analysis is correlated with 3D microarchitecture in the femoral head, and improves the estimation of the femoral neck fracture risk when combined with bone mineral density // *Eur. J. Radiol.* – 2013. – Vol. 82. – P. 1494–1498.
7. Кабалык М.А. Математическая морфология изображений субхондральной кости и клинические проявления остеоартроза / М.А. Кабалык // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2016. – № 6-4. – С.697-700.
8. Le C.T., Pithioux M., Chaari F., et al. Bone texture analysis is correlated with three-dimensional microarchitecture and mechanical properties of trabecular bone in osteoporotic femurs // *J. Bone Miner. Metab.* – 2013. – № 31. – P. 82–88.
9. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Петрикеева Т.Ю. и др. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2014. – № 1. – С.70-74.
10. Kraus V.B., Feng S., Wang S., et al. Trabecular morphometry by fractal signature analysis is a novel marker of osteoarthritis progression // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60, № 12. – P. 3711-3722.
11. Lynch J.A., Hawkes D.J., Buckland-Wright J.C. Analysis of texture in macroradiographs of osteoarthritic knees using the fractal signature // *Phys Med Biol.* – 1991. – Vol. 36, № 6. – P. 709–722.

12. Кабалык М.А. Математическая морфология изображений субхондральной кости и клинико-функциональные признаки остеоартроза коленного сустава / М.А. Кабалык // Альманах современной науки и образования. – 2016. – №5(107). – С.36-40.
13. Кабалык М.А. Спектральная вариабельность субхондральной кости при остеоартрозе с коморбидностью / М.А. Кабалык // Современная наука и инновации. – 2016. – № 3(15). – С.180-184.
14. Boyd S.K., Müller R., Matyas J.R., et al. Early morphometric and anisotropic change in periarticular cancellous bone in a model of experimental knee osteoarthritis quantified using microcomputed tomography // Clin. Biomech. – 2000. – № 15. – P. 624–631.
15. MacKay J.W., Murray P.J., Kasmai B., et al. Subchondral bone in osteoarthritis: association between MRI texture analysis and histomorphometry // Osteoarthritis Cartilage. – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 700-707.