

40. Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):8–18.
41. Braun J., Landewy R., Hermann K.G. et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthr Rheum* 2006;54:1646–52.
42. Lambert R.G., Salonen D., Rahman P. et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2007;56:4005–14.
43. Baraliakos X., Davis J., Tsuji W. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthr Rheum* 2005;52:1216–23.
44. Braun J., Baraliakos X., Golder W. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthr Rheum* 2003;48:1126–36.
45. Sieper J., Baraliakos X., Listing J. et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1525–30.
46. Inman R.D., Davis J.C. Jr, van der Heijde D. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthr Rheum* 2008;58:3402–12.
47. Braun J., Deodhar A., Inman R. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 19 October 2011. doi:10.1136/ard.2011.154799.
48. Baraliakos X., Brandt J., Listing J. et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthr Rheum* 2005;53:856–63.
49. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheum* 1994;21:2286–91.
50. Van der Heijde D., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the Induction and Maintenance Psoriatic Arthritis Clinical Trial 2. *Arthr Rheum* 2007;56:2698–707.
51. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthr Rheum* 2004;50:2264–72.
52. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T. et al., for the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3279–89.
53. Kavanaugh A. 5 Year Safety, Efficacy, and Radiographic Data in Patients with Active Psoriatic Arthritis Treated with Golimumab: Results From the Long-Term Extension of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *ACR 2012 Abstr* 2218.

## Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы

А.И. Дубиков

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток

*Остеоартроз (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний пожилого возраста, тем не менее его лечение требует дальнейшего изучения.*

*Современные представления о патофизиологии ОА, роли субхондральной кости (СК), взаимодействии СК и суставного хряща в процессе развития заболевания меняются. Данные последних исследований позволяют говорить о новых терапевтических стратегиях, одной из которых является применение стронция ранелата с целью замедления прогрессирования разрушения хряща при ОА коленного и тазобедренного суставов.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, субхондральная кость, суставной хрящ, OPG-RANK-RANKL, структурно-модифицирующее действие, стронция ранелат.

**Контакты:** Александр Иванович Дубиков [dottore@vladivostok.com](mailto:dottore@vladivostok.com)

*Osteoarthritis: An old disease, novel approaches*

*A.I. Dubikov*

*Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok*

*Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases in the elderly; nonetheless, its treatment calls for further investigation.*

*Present views are changing on the pathophysiology of OA, the role of the subchondral bone (SB), and an interaction between SB and articular cartilage in the natural history of the disease. Recent data point to novel therapeutic strategies, one of which is to use strontium ranelate in order to delay the progression of chondrolysis in knee and hip OA.*

**Key words:** osteoarthritis, subchondral bone, articular cartilage, OPG-RANK-RANKL, structure-modifying activity, strontium ranelate.

**Contact:** Aleksandr Ivanovich Dubikov [dottore@vladivostok.com](mailto:dottore@vladivostok.com)

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что остеоартроз (ОА) следует рассматривать скорее не как дегенеративный процесс, а как аномальное ремодели-

рование тканей сустава, определяемое провоспалительными медиаторами [1]. Напомним, что ремоделирование тканей подразумевает изменение их геометрических и струк-

турных свойств. Чтобы правильно понимать патофизиологию ОА необходимо признать, что инициация повреждения хряща и его последующее ремоделирование определяются различными самостоятельными механизмами, возможно, независимыми на ранних этапах ОА, но тесно переплетающимися в поздних его стадиях. Каждый человек к 60 годам имеет признаки повреждения суставного хряща как неизбежный результат старения. Однако не у каждого пожилого человека определяется характерный симптомокомплекс ОА. В экспериментальных условиях повреждение суставного хряща не обязательно сопровождалось развитием ОА, что свидетельствует о необходимости особых условий для формирования заболевания [2]. Понятно, что наиболее эффективное лечение ОА предполагает наличие в арсенале врача лекарственных препаратов, влияющих на начальные механизмы ОА и факторы, поддерживающие прогрессирование процесса ремоделирования хряща, в противоположность устаревшей парадигме исключительной хондропротекции.

### Субхондральная кость

В последнее десятилетие пристальный интерес исследователей вызывает роль субхондральной кости (СК) в патофизиологии ОА. Еще в 1970 г. E. Radin и соавт. [3] высказали мысль о том, что повышение жесткости СК сопровождается потерей амортизационных свойств и увеличением нагрузки на хрящ с последующей его травматизацией. На экспериментальных моделях ОА у приматов и гвинейских свиней было показано, что изменения в СК развиваются до того, как появляются признаки ремоделирования хряща [4–6]. Эти результаты демонстрируют наличие связи между СК и хрящом в процессе эволюции ОА. Более того, в экспериментах на кроликах и мышках с ОА показано, что изменения в матриксе хряща начинаются прежде всего в зонах контакта с уплотненной СК. В области неизменной СК признаков ремоделирования хряща не обнаружено [7, 8]. Логичен вопрос: каким преобразованиям подвергается СК в начале развития ОА, до появления изменений в матриксе хряща?

*Ремоделирование СК в ранних стадиях ОА.* В ранних стадиях ОА зарегистрировано повышение метаболизма СК, выражающееся в появлении новых локусов остеогенеза. Результатом этого является истончение СК [9]. Подобные изменения были изучены на моделях ОА у лошадей, кроликов [10, 11]. Важно отметить, что истончение СК сопровождалось повреждением матрикса хряща и снижением скорости синтеза гликозаминогликанов.

Аналогичные эффекты выявлены у пациентов с ранними стадиями ОА при его прогрессирующем течении. Так, обнаружена высокая активность маркеров резорбции кости (С-терминальные и N-терминальные телопептиды) у молодых пациентов и пациентов среднего возраста (27–56 лет) с начальной стадией ОА, но без признаков прогрессирования [12]. Некоторые авторы подчеркивают, что изменения минерализации и объема СК встречаются только в местах, прилегающих к хрящу, имеющему признаки повреждения [13]. Таким образом, с полной уверенностью можно констатировать наличие основных признаков ремоделирования СК в ранних стадиях ОА, скорее всего, появляющихся до начала дегградации хряща.

Какие причины могут лежать в основе раннего ремоделирования СК при ОА?

*Внутриклеточные сигнальные механизмы.* Повторные физические нагрузки в физиологическом диапазоне могут стать причиной микропереломов в области СК. Однако микропереломы в области трубчатой СК не влияют на геометрию и структуру хряща, а в области кортикальной СК становятся очагами ремоделирования как СК, так и хряща [14, 15]. В эксперименте было показано, что имплантация металлического цилиндра в область трубчатой СК никак не сказывалась на состоянии и механических свойствах хряща [16]. Имплантация в область кортикальной СК немедленно повышала нагрузку на хрящ более чем на 50%, что объясняет последствия «естественных» микропереломов в различных зонах СК.

Микропереломы в кортикальной СК являются причиной активного синтеза остеоцитами лиганда для рецепторов активатора ядерного фактора κВ (RANKL, receptor activator of nuclear factor κB ligand), который отвечает за резорбцию кости [17, 18]. При этом снижается синтез антагониста RANKL остеопротегерина (OPG). Создаются идеальные условия микросреды для начала реструктуризации СК. Сниженные отношения OPG:RANKL отмечено в экспериментах на моделях ОА, что сопровождалось активной деминерализацией СК [10]. Интересно, что дисрегуляция оси OPG:RANKL может наблюдаться и в популяциях других клеток, например хондроцитов, полученных от больных ОА [19].

Активный процесс ремоделирования СК неизбежно сопровождается сосудистой инвазией в глубокие слои суставного хряща благодаря избыточному синтезу эндотелиального фактора сосудистого роста, обнаруженного в избытке в синовиальной жидкости больных ОА [20]. Этот фактор активирует хондроциты, синтезирующие широкий спектр медиаторов. Среди этих медиаторов следует упомянуть прежде всего матриксные металлопротеазы (ММП) 1, 3, 9 и 13, а также белки ADAMTS 4 и 5. Считается, что совместное воздействие ADAMTS 5 и ММП 3 приводит к распаду протеогликанов и обнажению коллагена II типа, который немедленно подвергается атаке ММП 13 с необратимой дегградацией матрикса хряща [21–23]. Таким образом, создаются идеальные условия для ремоделирования матрикса суставного хряща. В свою очередь ремоделирование матрикса хряща ухудшает его механические свойства, что усугубляет упругоэластические свойства СК. Возникает своего рода взаимовлияние по принципу замкнутого контура.

Еще 20 лет назад было замечено существование пор в СК нормальных суставов, которые обеспечивают метаболическое взаимодействие СК и матрикса суставного хряща [24–26]. Используя две различные модели ОА у мышей, удалось показать, что ремоделирование хряща и сосудистая инвазия в глубокие слои хряща способствуют увеличению количества и размера пор, обеспечивая активную диффузию малых молекул в обоих направлениях [27, 28].

*Ремоделирование СК в поздних стадиях ОА.* Поздние стадии ОА имеют следующие патофизиологические особенности: снижение активности метаболизма СК, развитие субхондрального склероза, утолщение слоя кальцифицированного хряща, истончение трабекул [29]. Характерной особенностью является снижение интенсивности резорбции СК при сохраненном потенциале костеобразования, что очень важно для выбора стратегии лечения поздней стадии ОА. Что касается феномена субхондрального склероза при ОА, то он хорошо известен ревматологам, но не отражает истин-

ную патоморфологическую картину. Дело в том, что несмотря на увеличение объема костной ткани (который и создает впечатление субхондрального склероза), минерализация кости в поздних стадиях ОА снижена, что подтверждается прямыми гистоморфологическими исследованиями [30–32]. Измененная минерализация СК может быть связана с эндогенной продукцией трансформирующего фактора роста (TGF $\beta$ ) остеобластами, уровень которого у больных ОА повышен в 3 раза. TGF $\beta$  стимулирует синтез Dickkopf-протеина, известного ингибитора процессов минерализации [33, 34]. Dickkopf-протеин способен активировать в хондроцитах Wnt-сигнальный путь. Активация этого сигнального пути через Frizzled-рецепторы завершается повышением активности  $\beta$ -катенина, усиливающего распад матрикса хряща и вызывающего гипертрофию хондроцитов. Блокада любого из этих эффектов в эксперименте завершается сохранением хряща [35, 36].

В конце 90-х годов были выявлены две семьи с мутацией гена, кодирующего синтез белка, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности (low-density lipoprotein receptor-related protein 5, LPR5) [37]. Эта мутация вызывает увеличение объема кости с повышением минеральной плотности на величину, превышающую пять стандартных отклонений от нормы. Тем не менее ни один из членов этих семей не страдал ОА. Складывается впечатление, что влияния только механических факторов (субхондральный склероз) недостаточно для развития и прогрессирования ОА. Действительно, у гвинейских свиней линии Dunkin–Hartley, известные способностью к естественному развитию ОА, уже в возрасте 2 мес наблюдается отчетливое повышение метаболизма СК, а к 12 мес – существенное увеличение минеральной плотности СК с признаками прогрессирующего повреждения хряща и уменьшением его количества. Напротив, в линии 13 этой породы свиней минеральная плотность СК возрастает в 5–6 раз уже к 2-месячному возрасту, но без признаков повышения метаболизма СК. К 12 мес жизни у животных имеются минимальные признаки повреждения хряща с сохранением его количества [38].

Таким образом, можно утверждать, что ремоделирование СК – обязательное условие последующего ремоделирования суставного хряща с развитием ОА.

### Перспективные терапевтические стратегии

Несколько терапевтических стратегий с целью предотвращения структурных и геометрических изменений СК, а затем и хряща при ОА были изучены в экспериментах на животных. Так, в одном исследовании у 10-месячных менискэктомированных мышей моделировали тяжелый ОА в течение 6 нед. Введение остеопротегерина, супрессора процессов костной резорбции и ремоделирования СК, сопровождалось увеличением объема СК и предупреждало деградацию матрикса хряща [39]. Лечение терипаратидом (рекомбинантный человеческий паратгормон) предотвращало прогрессирование ОА, ассоциированного с ранними изменениями СК, у кроликов [40]. Подобные результаты свидетельствуют о том, что подавление процессов раннего изменения геометрических и структурных свойств СК может предотвращать ремоделирование хряща и, таким образом, прогрессирование ОА [41].

К сожалению, в клинических исследованиях применение бисфосфонатов как антирезорбтивных агентов не влияло на изменение СК и профилактику прогрессирования ОА у больных [42, 43]. Весьма противоречивые результаты получены и при назначении эстрогенов и модуляторов эстрогеновых рецепторов [44–46].

### Стронция ранелат – препарат с плейотропными свойствами

Стронция ранелат (СР) – препарат, эффективный при остеопорозе, продемонстрировал новые возможности в лечении ОА. Можно обозначить как минимум три точки патогенетического действия СР при ОА: метаболизм СК, костеобразование и антирезорбтивный эффект.

Еще в 2001 г. Y. Henrotin и соавт. [6] обосновали необходимость клинического изучения возможностей СР при ОА, показав *in vitro* способность препарата интенсивно увеличивать формирование хрящевого матрикса через ион-опосредованные механизмы стимуляции анаболических процессов в хондроцитах без влияния на резорбцию хряща. Таким образом, была подтверждена потенциальная возможность СР восстанавливать нарушенный баланс между синтезом и резорбцией хрящевого матрикса.

В 2007 г. P. Alexandersen и соавт. [47] показали, что назначение СР женщинам в постменопаузальном периоде сопровождалось снижением выделения с мочой СТХ II – известного маркера деградации коллагена II типа. Опираясь на исследование Y. Henrotin и соавт., авторы теоретически обосновали влияния СР на ремоделирование СК и подчеркнули необходимость дальнейшего подтверждения прямого влияния СР на хрящ при ОА.

В 2008 г. O. Bruyere и соавт. [48] провели *post-hoc*-анализ с целью уточнения возможности СР предотвращать прогрессирование межпозвоночного остеоартроза (spinal osteoarthritis в терминологии авторов). В анализ были включены женщины, участвовавшие в клинических исследованиях SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis), в которых изучались возможности терапии СР женщин в менопаузе с признаками остеопороза. Авторы установили, что под влиянием СР уменьшались интенсивность боли в спине независимо от наличия переломов позвонков и темп прогрессирования ОА (замедление скорости сужения межпозвоночных дисков).

В последующем в прямых исследованиях *in vitro* была доказана способность СР супрессировать синтез ММП 3 и 9 и увеличивать синтез остеопротегерина остеобластами, полученными из СК больных ОА [49]. Авторы подчеркивают, что СР нормализовал соотношения в известной молекулярной триаде OPG-RANK-RANKL, существенно уменьшая концентрацию RANKL на мембране остеобластов. Эта работа убедительно доказала возможность СР уменьшать ремоделирование СК, влияя как минимум на два патофизиологических звена: экспрессию ММП и доминирование RANK-RANKL.

В 2012 г. были опубликованы результаты двух исследований, посвященных влиянию СР на остеобластогенез. Известно, что в результате старения и при ОА количество остеобластов в СК снижается за счет переключения остеобластогенеза на адипогенез в костном мозге. Оказалось, что СР способен вызывать супрессию адипогенеза в экспериментальной модели ОА благодаря стимуляции дифференцировки мезен-

химальных стволовых клеток в остеобласты, опосредованной подавлением белка PPAR $\gamma$ 2 [50]. Еще большее влияние СР на адипогенез было установлено в другой работе, продемонстрировавшей способность СР модулировать другой ключевой сегмент патофизиологии ОА — Wnt-сигнальный путь [51].

Таким образом, к 2012 г. было накоплено достаточно экспериментальных данных для патофизиологического обоснования применения СР при ОА.

Публикация результатов двух экспериментальных исследований эффективности СР при ОА у животных была логичным завершением предклинического обоснования применения препарата у человека. Так, J.-P. Pelletier и соавт. [52] наглядно продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект СР на модели ОА у собак. Доказавшая свою релевантность модель ОА у собак в сочетании с убедительными свидетельствами уменьшения синтеза в матриксе хряща таких ключевых участников процесса развития ОА, как белок ADAMT5, стромелизин, а в синовиальной оболочке — интерлейкин 1 $\beta$  и ММП 1, на молекулярном уровне подтвердили перспективность включения СР в группу лекарственных препаратов, модифицирующих течение ОА.

Интересно, что на другой экспериментальной модели ОА, у крыс, был подтвержден еще один неожиданный эффект СР — угнетение апоптоза хондроцитов на фоне восстановления микроструктуры СК [53].

Неудивительно, что итогом исследований, проводившихся в течение более чем 10 последних лет, стала публикация результатов первого клинического исследования эффективности СР у больных ОА.

Согласно результатам 3-летнего рандомизированного контролируемого исследования 1371 пациента с ОА (SEKOIA — Strontium ranelate Efficacy in Knee Osteoarthritis trial), СР оказывает существенный структурно-модифицирующий эффект и замедляет прогрессирование ОА [54]. Первичной конечной точкой исследования явилась ширина рентгеновской суставной щели через 3 года после начала ле-

чения. Вторичными конечными точками были скорость сужения рентгеновской суставной щели, динамика индекса WOMAC, глобальная оценка боли в коленном суставе и экскреция с мочой СТХ II.

Сужение суставной щели (по минимальной ширине) в группе плацебо составило  $0,37 \pm 0,59$  мм, в группах пациентов, получавших СР в дозе 1 и 2 г/сут — соответственно  $0,23 \pm 0,56$  и  $0,27 \pm 0,63$  мм. Доля пациентов с выраженным прогрессированием ОА (т. е. сужением суставной щели  $>0,5$  мм за период исследования) в группе плацебо достигала 33% и была значимо меньше в группах пациентов, получавших СР в дозе 1 г/сут (22%) и 2 г/сут (26%). Прием СР 2 г/сут также сопровождался более низкими значениями индекса WOMAC и глобальной оценки боли в коленном суставе к 3-му году лечения в сравнении с группой плацебо. Эти же показатели были статистически недостоверными для группы пациентов, получавших СР в дозе 1 г/сут.

Авторы исследования пришли к выводу, что, хотя СР задерживает структурные изменения хряща у больных гонартрозом, точный механизм его влияния до конца не изучен. С известной долей уверенности можно не согласиться с этой точкой зрения. Фундаментальное обоснование влияния СР на процессы ремоделирования в СК и хряще при ОА в условиях *in vitro* и *in vivo* легло в основу возможности подобного рода клинического исследования, результаты которого стали основой для регистрации нового показания для СР — лечение ОА коленных и тазобедренных суставов с целью замедления прогрессирования разрушения хряща. Безусловно, это не принципиальное решение проблемы ОА, но важный шаг в понимании его патофизиологии в свете меняющейся парадигмы заболевания и новых подходов к его лечению. Появление в ряду средств для лечения ОА первого препарата с доказанным структурно-модифицирующим действием, влияющего на все проявления ОА и замедляющего прогрессирование заболевания, обнадеживает и специалистов, и больных.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis, a disease of the joint as an organ. *Arthr Rheum* 2012;64(6):1697–707.
- Meachim G. The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. *J Bone Jt Surg Br* 1963;45:150–61.
- Radin E., Paul I., Tolkoff M. Subchondral bone damage in patients with early degenerative joint disease. *Arthr Rheum* 1970;13:400–5.
- 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.
- 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 Min Res* 1996;11:1209–17.
- Henrotin Y., Labasse A., Zheng S.X. et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation. *J Bone Min Res* 2001;16:299–308.
- Benske J., Schunke M., Tillmann B. Subchondral bone formation in arthritis. Polychrome labeling studies in mice. *Acta Orthop Scand* 1988;59:536–41.
- Wu D.D., Burr D.B., Boyd R.D., Radin E.L. Bone and cartilage changes following experimental varus or valgus tibial angulation. *J Orthop Res* 1990; 8: 572–85.
- Intema F., Sniekers Y.H., Weinans H. et al. Similarities and discrepancies in subchondral bone structure in two differently induced canine models of osteoarthritis. *J Bone Miner Res* 2010;25:1650–57.
- Bellido M., Lugo L., Roman-Blas J.A. et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodeling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arth Res Ther* 2010;12:R152.
- Sniekers Y.H., Intema F., Lafeber F.P. et al. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. *BME Musculoskel Dis* 2008;9:20.
- Bolbos R.I., Zuo J., Banerjee S. et al. Relationship between trabecular bone structure and articular cartilage morphology and relaxation times in early OA of the knee joint using parallel MRI at 3T. *Osteoarthr Cartil* 2008;16:1150–59.
- Cox L.G., van Donkelaar E., van Rietbergen C.C. et al. Decreased bone tissue mineralization can partly explain subchondral sclerosis observed in osteoarthritis. *Bone* 2012;50:1152–61.
- Bentolila V., Boyce T.M., Fyhrrie D.P. et al. Intracortical remodeling in adult rat long bones after fatigue loading. *Bone* 1998;23:275–81.
- Verborgt O., Gibson G.J., Schaffler M.B. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *J Bone Min Res* 2000;15:60–7.
- Brown T.D., Radin E.L., Martin R.B., Burr D.B. Finite element studies of some juxta-articular stress changes due to localized subchondral stiffening. *J Biomech* 1984;17:11–24.

17. Kennedy O.D., Herman B.C., Laudier D.M. et al. Activation of resorption in fatigue-loaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte cell populations. *Bone* 2012;50:1115–22.
18. Nakashima T., Hayashi M., Fukunaga T. et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 2011;17:2131–34.
19. Kwan T.S., Amiabile N., Pelletier J.-P. et al. Modulation of, OPG, RANK, and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1482–90.
20. Brown R.A., Tomlinson I.W., Hill C.R. et al. Relationship of angiogenesis factor in synovial fluid to various joint diseases. *Ann Rheum Dis* 1983;42:301–7.
21. Botter S.M., Glasson S.S., Hopkins B. et al. 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. *Osteoarthritis Cartil* 2009;17:636–45.
22. Brown R.A., Weiss J.B. Neovascularisation and its role in the osteoarthritic process. *Ann Rheum Dis* 1988;47:881–5.
23. Luyten F.R., Lories R.J., Verschuere U. et al. Contemporary concepts of inflammation, damage and repair in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheum* 2006;5:829–48.
24. Clark J.M., Huber J.D. The structure of the human subchondral plate. *J Bone Jt Surg Br* 1990;72:866–73.
25. Duncan H., Jundt J., Riddle J.M. et al. The tibial subchondral plate. A scanning electron microscopic study. *J Bone Jt Surg Am* 1987;69:1212–20.
26. Lyons T.J., McClure S.F., Stoddart R.W., McClure J. The normal human chondroosseous junctional region: evidence for contact of uncalcified cartilage with subchondral bone and marrow spaces. *BMC Musculoskel Dis* 2006;7:52.
27. Hwang J., Bae W.C., Shieu W. et al. Increased hydraulic conductance of human articular cartilage and subchondral bone plate with progression of osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2008;58:3831–42.
28. Pan J., Wang B., Li W. et al. Elevated cross-talk between subchondral bone and cartilage in osteoarthritic joints. *Bone* 2012;51:212–7.
29. Karsdal M.A., Leeming D.J., Dam E.B. et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartil* 2008;16:638–46.
30. Coats A.M., Zioupos P., Aspden R.M. Material properties of subchondral bone from patients with osteoporosis or osteoarthritis by microindentation testing and electron probe microanalysis. *Calcif Tiss Int* 2003;73:66–71.
31. Li B., Aspden R.M. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis and osteoarthritis. *J Bone Min Res* 1997;12:641–51.
32. Mansell J.P., Bailey A.J. Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis. *J Clin Invest* 1998;101:1596–603.
33. Chan T.F., Couchourel D., Abed F. et al. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2011;26:1399–410.
34. Li X., Liu P., Liu W. et al. Dkk2 has a role in terminal osteoblast differentiation and mineralized matrix formation. *Nat Genet* 2005;37:945–52.
35. Blom A.B., Brockbank S.M., van Lent P.L. et al. Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis: prominent role of Wnt-induced signaling protein 1. *Arthr Rheum* 2009;60:501–12.
36. Luyten F.P., Tylzanowski P., Lories R.J. Wnt signaling and osteoarthritis. *Bone* 2009;44:522–7.
37. Johnson M.L., Gong G.D., Kimberling W. et al. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12–13). *Am J Hum Genet* 1997;60:1326–32.
38. Huebner J.L., Hanes M.A., Beckman B. et al. A comparative analysis of bone and cartilage metabolism in two strains of guinea-pig with varying degrees of naturally occurring osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2002;10:758–67.
39. Kadri A., Ea H.K., Bazille C. et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2008;58:2379–86.
40. Bellido M., Lugo L., Roman-Blas J.A. et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Osteoarthritis Cartil* 2011;19:1228–36.
41. Burr D.B., Gallant M.A. Bone remodeling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheum* 2012;8:665–73.
42. Bingham C.O., Buckland-Wright J.C., Garner P. et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthr Rheum* 2006;54:3494–507.
43. Saag K.G. Bisphosphonates for osteoarthritis prevention: «Holy Grail» or not? *Ann Rheum Dis* 2008;67:1358–9.
44. Cirillo D.J., Wallace R.B., Wu L., Yood R.A. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthr Rheum* 2006;54:3194–204.
45. Karsdal M.A., Byrjalsen I., Leeming D.J., Christiansen C. Tibolone inhibits bone resorption without secondary positive effects on cartilage degradation. *BMC Musculoskel Dis* 2008;9:153–60.
46. Nevitt M.C., Felson D.T., Williams E.N., Grady D. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2001;44:811–8.
47. Alexandersen P., Karsdal M.A., Qvist P. et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. *Bone* 2007;40:218–22.
48. Bruyere O., Delferriere D., Roux C. et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:335–9.
49. Kwan T.S., Pelletier J.P., Mineau F. et al. Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodeling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone* 2011;49:559–67.
50. Fournier C., Perrier A., Thomas M. et al. Reduction by strontium of the bone marrow adiposity in mice and repression of the adipogenic commitment of multipotent C3H10T1/2 cells. *Bone* 2012;50:499–509.
51. Saidak Z., Hay E., Marty C. et al. Strontium ranelate rebalances bone marrow adipogenesis and osteoblastogenesis in senescent osteopenic mice through NFATc/Maf and Wnt signaling. *Aging Cell* 2012;11:467–74.
52. Pelletier J.-P., Kapoor M., Fahmi H. et al. Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of IL-1 $\beta$  in the synovium. *Ann Rheum Dis* 2012; 00:1–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201710.
53. Yu D., Ding H., Mao Y. et al. Strontium ranelate reduces cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in rat osteoarthritis model. *Acta Pharmacologica Sinica* 2013 (advance online publication, 21 Jan); doi: 10.1038/aps.2012.167.
54. Reginster J.-Y., Badurski J., Bellamy N. et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2): 179–86.