

УДК 616.72-018.3-002 : 616.13-004.6

Цвингер С.М., Говорин А.В., Портянникова О.О., Романова Е.Н.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ОСТЕОАРТРОЗА И АТЕРОСКЛЕРОЗА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Резюме. В обзоре литературы отражены современные представления о роли неспецифического субклинического воспаления в патогенезе остеоартроза. Рассматривается роль провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, гликозилированных продуктов коллагена в развитии и прогрессировании деструкции хряща. Изучается вопрос использования фенотипических субтипов для классификации остеоартроза. Приводятся данные о первичности поражения структур сустава при развитии остеоартроза. Рассматривается общность факторов риска и механизмов патогенеза остеоартроза и атеросклероза. Обозначается роль ЛПНП в прогрессировании данных заболеваний. Освещается роль болевого поведения и интенсивности болевого синдрома в развитии атеросклероза у больных остеоартрозом. Сведения, полученные авторами в ходе проведенного исследования, дополняют и обобщают известные патогенетические и клинические взаимосвязи атеросклероза и остеоартроза.

Ключевые слова. Остеоартроз, атеросклероз, матриксные металлопротеиназы, провоспалительные цитокины, полиморфизм.

*Tsvinger S.M., Govorin A.V., Portyannikova O.O., Romanova E.N.
PATHOGENETIC CONNECTIONS BETWEEN OSTHEOARTHRITIS
AND ATHEROSCLEROSIS*

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract. This review contains modern views about the role of nonspecific subclinical inflammatory in pathogenesis of osteoarthritis (OA). The role of proinflammatory cytokines, matrix metalloproteinases, AGEs-products is considered in development and progression of destruction in cartilage. The question of using classification of OA with phenotypes is being studied into this research. The data about which structures of joint are damaged firstly in patients with OA are represented. The review gives insight in similarity of risk factors and mechanisms of pathogenesis in such diseases as OA and atherosclerosis. Besides the role of LDLs (low density lipoproteins) in progression of these diseases is described. The role of intensity of pain in development of atherosclerosis in patients with OA is demonstrated. The data obtained by the authors in the course of the study complete the known pathogenic and clinical mechanisms of atherosclerosis and OA.

Keywords. Osteoarthritis, atherosclerosis, matrix metalloproteinases, proinflammatory cytokines, polymorphism.

Общеизвестно, что атеросклероз и связанные с ним заболевания сердечно-сосудистой системы являются эпидемией 20-21 веков и занимают первое место в структуре общей смертности, а также являются причиной половины всех случаев инвалидизации. Масштабные эпидемиологические исследования начала 21 века выявили новые социально-значимые заболевания, среди которых болезни костно-мышечной системы, и в частности остеоартроз, занимают ведущие позиции. Связано это, в первую очередь, с высокой распространенностью данной патологии среди населения и лидирующим местом среди причин функциональной недостаточности и потери трудоспособности у взрослых. По данным Федерального ревматологического центра, заболеваемость остеоартрозом (ОА) составляет 11,4 человек на 1000 населения старше 18 лет, прирост заболеваемости составляет 20% ежегодно. Частое сочетание ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями является одной из актуальных проблем современной медицины, так как уровень смертности от сосудистых катастроф у этой категории больных значительно выше, чем в общей популяции. При этом наблюдается значительное омоложение контингента страдающего как ОА, так и атеросклерозом.

Представления об ОА как о дегенеративно-дистрофическом заболевании, связанном, в первую очередь, с процессами старения или травматизацией суставного хряща, на сегодняшний день утратили актуальность. В ряде исследований убедительно доказана воспалительная природа процессов, происходящих в пораженном суставе. Хотя вопрос выбора термина «остеоартроз» или «остеоартрит», для Российского медицинского сообщества остается открытым. Термин ОА приобрел значительно более широкое распространение в англоязычной литературе [1]. С клинической точки зрения ОА представляет собой синдром, объединяющий различные фенотипические субтипы болезни (возрастной, метаболический, генетически обусловленный, остеоартрит у пациентов с коморбидной патологией и др.). Этиологические факторы развития данной патологии разнообразны и могут быть объединены в следующие группы: генетические (этническая принадлежность, пол, мутации гена коллагена 2 и другая наследственная патология костей и суставов); негенетические (возраст, избыточная масса тела, состояние менопаузы, дефекты развития или приобретенные заболевания костей и суставов); влияние факторов окружающей среды (физические нагрузки связанные с трудовой деятельностью, занятиями спортом). Несмотря на многообразие причин, патогенез болезни складывается из нарушения обмена и синтетической активности хондроцитов, а также физико-химического повреждения матрикса. Наряду с недостаточным синтезом протеогликанов, уменьшением количества и фрагментацией протеогликановых агрегатов, активацией катаболических процессов, важная роль в развитии и прогрессировании ОА принадлежит воспалению.

У больных ОА обнаруживают повышенный уровень четырех представителей матриксных металлопротеаз (ММП) – это три типа коллагеназ, ответственных за деградацию нативного коллагена; три типа стромелизинов, вызывающих деструкцию коллагена IV типа, протеогликанов и ламинина; желатиназа, инициирующая разрушение желатина, коллагенов IV, V, XI типов и эластина; агрекканазы, которая обладает свойствами ММП и отвечает за протеолиз хрящевых протеогликановых агрегатов [2, 3, 4, 5]. Наиболее изучены следующие ММП: ММП-13 – которая экспрессируется суставными хондроцитами является наиболее эффективной при расщеплении коллагена II типа, [6]; ММП-3, также называемая стромелизином-1, катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, линк-белок, коллаген типов II, IV, IX и XI, ламинин и фибронектин. ММП-3 может также влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса через активацию проколлагеназы-1. ММП-3 участвует не только в деградации широкого ряда экстраклеточных матриксных белков, но и, что очень важно, в активации других членов семейства ММП, а именно, ММП-1, -8, -13. Вероятно, это ключевой регулятор ремоделирования и деградации экстраклеточного матрикса, который также может инактивировать РАИ (ингибитор активатора плазминогена I), расщеплять FasLi E-кадгерин [7, 8, 9]. ММП-7 способна к утилизации большого ряда белков экстрацеллюлярного матрикса: коллагена IV типа, желатина, ламинина, агреккана, энтактина, эластина и верзикана. Она активирует другие протеиназы - активатор плазминогена урокиназного типа и про-ММП-1, -2, -9, а также разрушает субстраты типа остеопонтин.

Повышение синтеза и экспрессии ММП опосредуют провоспалительные цитокины. Они синтезируются в синовиальной оболочке, а затем диффундируют в суставной хрящ через синовиальную жидкость. Деструктивные цитокины разворачивают и регулируют каскад патофизиологических реакций, что приводит к изменению функциональной активности хондроцитов. Персистирующее воспаление, возможно, играет ключевую роль в прогрессировании деструкции хряща с развитием вторичного хондрита, синовита, остеоита и периартрита. О роли воспаления также свидетельствует наличие гиперплазии и мононуклеарной инфильтрации синовии, неотличимой от таковой при ревматоидном артрите [10, 11]. В пораженных суставах роль эффектора воспаления играют главным образом клетки синовиальной мембраны. Синовиоциты макрофагального типа секретуют протеазы и медиаторы воспаления. Среди них в патогенезе ОА в качестве индукторов деструкции суставных тканей в большей мере задействованы ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 [12, 13, 14, 15]. ИЛ-1 β представляет собой секреторный цитокин, осуществляющий около 50 различных биологических функций как местно,

так и на системном уровне, синтезируется в виде неактивного предшественника, а затем под действием ИЛ-1 β -конвертирующего фермента (каспаза-1) превращается в активный цитокин. Реализуя свои эффекты, ИЛ-1 β усиливает синтез ММП, активирует ИЛ-1-зависимую цепь внутриклеточных реакций, в результате чего инактивируется ключевой фермент, опосредующий синтез глюкозаминов и усиливается деструкция хряща. В хондроцитах он способен увеличивать синтез минорных коллагенов I, III типов и уменьшать синтез коллагенов II, IX типов [16, 17, 18]. Близким по действию к ИЛ-1 β , вторым основным провоспалительным агентом при ОА является ФНО- α , который также синтезируется в виде неактивного предшественника, а затем активируется путем протеолитического отщепления и высвобождается из клетки. Биологический эффект ФНО- α заключается в разрушении матрикса и подавлении синтеза его молекул. Рецепторы к ФНО- α присутствуют практически на всех типах клеток суставных тканей. Связывание ФНО- α с рецепторами приводит либо к пролиферации клеток, либо к их гибели [19, 20, 21]. В синовиальной мембране, синовиальной жидкости и хряще больных обнаружены повышенные концентрации активных форм обоих цитокинов [22, 23]. Отмечена особая роль ИЛ-6 в поддержании воспалительных реакций при ОА. Синтез данного цитокина осуществляется многими типами клеток, участвующими в инициации и регуляции воспаления: моноцитами/макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, фибробластами. Экспрессия гена ИЛ-6 при ОА происходит под влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α). Биологическое действие ИЛ-6 реализуется за счет активации экспрессии молекул адгезии на эндотелии и хемотаксиса некоторых типов лейкоцитов, усиления функциональной активности фибробластов и остеокластов [16, 24, 25]. С данным медиатором связывают увеличение количества моноцитов/макрофагов в синовиальной мембране, пролиферацию хондроцитов [26]. Кроме того, ИЛ-6 усиливает эффект ИЛ-1 β в отношении повышения синтеза ММП и угнетения синтеза протеогликанов. Он также является главным активатором острофазового ответа путем индукции синтеза в печени С-реактивного белка и фибриногена, которые участвуют в поддержании активного воспалительного процесса, синовита. В настоящее время установлена корреляционная зависимость содержания С-реактивного белка и деградаци хряща при прогрессировании ОА [27, 28, 29, 30]. С другой стороны, именно этот цитокин принимает участие в процессе сдерживания протеолитической деградаци суставного хряща, так как индуцирует продукцию тканевого ингибитора ММП. При стимуляции хондроцитов провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ФНО- α) вырабатывается еще один представитель семейства ИЛ-6, который называется ЛИФ-цитокин. ЛИФ стимулирует резорбцию протеогликанов хряща, а также синтез ММП и продукцию монооксида азота (NO). Его роль при ОА окончательно не выяснена. Также остается мало изученным участие ИЛ-17 и ИЛ-18 в развитии ОА. Обладая ИЛ-1-подобным действием, ИЛ-17 стимулирует синтез и выделение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6), ММП в макрофагах человека, продукцию NO хондроцитами. При этом биологические эффекты ИЛ-17 значительно менее выражены, чем эффекты ИЛ-1 [31]. Под действием ИЛ-18 в макрофагах происходит индукция циклооксигеназы и NO-синтазы, активация синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов [32, 33]. Неорганический свободный радикал NO, синтезируемый хондроцитами и клетками синовиальной оболочки, выступает в качестве обязательного участника патологического процесса деградаци хряща [34].

Данные, полученные D. Felson и соавт. (2003), продемонстрировали высокую частоту патологических изменений в субхондральной кости у больных с ОА при МРТ-исследовании суставов [35], кроме того, костные изменения, определяемые скинтиграфически, предшествовали рентгенографическому прогрессированию гонартроза [36]. Суставной хрящ не имеет ни кровеносных сосудов, ни нервных окончаний, в связи с этим его трофика осуществляется путем диффузии из синовиальной жидкости или из сосудов субхондральной кости. Не исключено, что первичным субстратом поражения в суставе при ОА является лежащая под гиалиновым хрящом кость, а суставной хрящ страдает вторично, так как недополучает адекватного питания из кости. P. Conaghan и соавт. (2005) предполагают, что ОА и его последующая прогрессия могут быть следствием атероматозной болезни сосудов субхондральной кости [37].

Неспецифический субклинический воспалительный процесс при ОА, протекающий при участии провоспалительных цитокинов и ММП, имеет общие патофизиологические механизмы с процессом атерогенеза. Так в патогенезе атеросклероза немаловажную роль играет увеличение синтеза провоспалительных цитокинов и активация ММП. При этом в качестве маркеров и факторов риска атеротромбоза фигурируют ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ММП-3, ММП-9, ММП-2. В ряде исследований показано увеличение уровня экспрессии ММП при атеросклеротических повреждениях и их особый вклад в ослабление стенки сосудов и дегенерации экстрацеллюлярного матрикса. Выявлена тенденция к повышению уровней транскрипции ММП-1, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-12 в атеросклеротических бляшках [38, 39, 40]. По данным некоторых авторов, отмечена связь полиморфизма ММП-3 5А/6А со структурным поражением артериальной стенки и прогрессированием ишемической болезни сердца [41, 42]. Кроме того, ММП-3 активирует другие ММП, включая ММП-1,-7,-8,-9 и-13 [43, 44, 45], которые также играют важную роль в атерогенезе [46, 47].

На сегодняшний день достоверно установлено присутствие ММП в активных атеросклеротических бляшках [48]. Как исследования на животных, так и исследование образцов коронарного атеросклероза у человека демонстрируют совместную локализацию ММП-9 и ММП-3 в краях атеросклеротических бляшек [49]. Найденные ММП часто связаны с воспалительными клетками, такими как макрофаги или Т-лимфоциты [50]. Локализация ММП указывает на слабые участки в бляшке, где наиболее часто происходят разрывы [51].

Помимо иммунологических, рассматриваются биохимические механизмы взаимосвязи ОА и атеросклероза. Накопление гликозилированных продуктов коллагена AGEs (advanced glycosylation endproducts) в тканях человека с возрастом и под воздействием провоспалительных агентов приводит к их отложению на белках базальной мембраны сосудистой стенки, в результате чего базальная мембрана утолщается, сужается просвет капилляров и нарушается их функция. Нарушение структуры внеклеточного матрикса приводит к снижению эластичности сосудистой стенки, дефектному восприятию вазодилатирующего воздействия NO. Известно, что AGE-продукты отрицательно воздействуют на метаболизм хряща и его механические свойства путем активации рецепторов RAGE на хондроцитах, что стимулирует продукцию хондроцитами цитокинов и ММП. Гликозилированные продукты коллагена, ковалентно связываясь с коллагеном матрикса, инициируют его взаимодействие с растворимыми белками плазмы – липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). В исследовании, опубликованном в американском журнале *Arthritis Research and Therapy* [52] показано, что накопление ЛПНП в кровотоке приводит к активации синовиальной оболочки суставов, развитию воспаления, ускоренному формированию остеофитов. Таким образом, патологические процессы, происходящие в сосудистой стенке при атеросклерозе и синовиальной оболочке при остеоартрите, морфологически схожи и связаны с воспалением, дислипидемией и хронической иммунной дисрегуляцией.

Основным клиническим проявлением остеоартрита является хроническая боль различной степени интенсивности, именно она становится решающим фактором обращения за медицинской помощью и приводит к формированию болевого поведения [53]. В ряде исследований установлена связь продолжительности жизни и интенсивности болевого синдрома при отсутствии в группах различий по полу и возрасту [54]. Длительный болевой синдром создает патогенетические предпосылки для развития у больных ОА дисфункции эндотелия и, как следствие, артериальной гипертензии и атеросклероза. Хроническая боль повышает активность таламических центров головного мозга и секрецию катехоламинов [55, 56], приводит к вынужденному ограничению движения в пораженном суставе, соответственно, и к уменьшению общей двигательной активности. Известно, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне гиподинамии сопоставим с риском, связанным с курением и гиперхолестеринемией [57].

В Российских рекомендациях 2017 года препаратами выбора для купирования болевого синдрома при ОА предложены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [58]. Известно, что противовоспалительный и обезболивающий эффект данной группы ле-

карств реализуется путем подавления активности ферментов циклооксигеназы 2, тогда как побочные эффекты (угнетение синтеза вазодилатирующих простагландинов, уменьшение уровня простаглицлина и относительное увеличение концентрация тромбксана А₂, увеличение реабсорбции натрия в восходящем отделе петли Генле, задержка тем самым жидкости в организме) за счет инактивации циклооксигеназы 1. Проводится большое количество исследований, посвященных безопасности различных представителей этой группы [59, 60, 61, 62]. Одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых осложнений у больных ОА, связанным с приемом НПВС, является повышение риска развития инфаркта миокарда.

Таким образом, очевидно наличие общих факторов риска и патофизиологических механизмов развития ОА и атеросклероза, связанных с образом жизни, метаболическими и иммунологическими изменениями. Наличие вышеуказанных заболеваний у одного больного, а частота выявления коморбидности составляет 30-60%, определяет более тяжелое течение патологических процессов. Атеросклероз сосудов приводит к нарушению кровоснабжения субхондральной кости и концевых отделов длинных костей, а субхондральная ишемия является инициатором дегенеративных изменений в хряще. В свою очередь, установлено, что наличие двух и более припухших суставов является предиктором сердечно-сосудистой смертности, независимо от других факторов риска [61]. Исследования для понимания общности механизмов ОА и атеросклероза в ракурсе взаимного отягощения на уровне патогенетических механизмов продолжаются. Это, в свою очередь, позволит выработать более рациональный подход к ведению данной категории пациентов, замедлить прогрессирование патологических процессов и улучшить качество жизни больных.

Литература:

1. Современные возможности выбора терапии при остеоартрозе. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014. 2(26). 32-3
2. Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. *Consilium medicum*. 2009. 11 (9). 91-5.
3. Amin A.R., Abramson S.B.. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. *Cur. Opin. Rheumatol*. 1998.10.263-8.
4. Chae C.U., Lee R.T., Rifal N. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001. 38. 399-403.
5. Cao M., Westerhausen-Larson A., Niyibizii C. Nitric oxide inhibits the synthesis of type II collagen without altering Co12A1 mRNA abundance: prolylhydroxylase as a possible target *Biochem*. 1997. 324. 305-310.
6. Mitchell P.G., Magna H.A., Reeves L.M. Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. *Clin Invest* 1996.97.761-768.
7. Панина С.Б. Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза. *Медицинский вестник Юга России*. Ростов-на-Дону. 2014. 17
8. Riancho J.A., Garcia-Ibarbia C., Gravani A. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study. *Osteoarthr. Cartil*. 2010. 18. 927-933.
9. Borghaei R.C., Gorski G., Javadi M. NF-kB and ZBP-89 regulate MMP-3 expression via a polymorphic site in the promoter. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2009. 382 (2). 269-273.
10. Клименко О.В., Витковский Ю.А. Влияние оксида азота на реакцию лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. *Проблемы биорегулирующей терапии в эксперименте и клинике*. Чита. 2002. 9.
11. Hochman J., Shah N. What price pain relief. *Circulation*. 2006. 13. 2868-2870.
12. Жук М.Ю. Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии. *Цитокины и воспаление*. 2006. 4. 33-39.

13. Наумов А.В., Шамуилова М.М., Коцелапова Э.Ю. Остеоартроз в современной клинической практике: анализ факторов и рекомендации. *Терапевт.* 2009. 11. 4-15.
14. Александров О.В. Остеоартроз. *Русский Медицинский Журнал.* 2009. № 4. 40-46.
15. Шевченко И.Л. Эндотелий - зависимая вазодилатация и болевой синдром у больных остеоартрозом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Материалы 5 съезда РАСУДМ «Ультразвуковая диагностика в ангиологии».* электронный ресурс: [http:// www.medvideo.ru](http://www.medvideo.ru)
16. Киричук В.Ф., Ребров А.П., Россошанская С.И. Функции эндотелия сосудистой стенки. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2005(22). 2.23-29.
17. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В. Остеоартроз: руководство. Москва. ГЭОТАР – Медиа, 2009. 208.
18. Derfoul A., Miyoshi A.D., Freeman D.E. Glucosamine promotes chondrogenic phenotype in both chondrocytes and mesenchymal stem cells and inhibits MMP-13 expression and matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 (6). 646-655.
19. Hawrylowich C.M., Howells G.L., Feldman M. Platelet-derived interleukin-1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *Exp. Med.* 1991(174). 4. 785-790.
20. Schaeffer T., Heloïre F., Deray G. How to watch over a patient treated with NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk. *Press Med.* 2006 (35). 99. 41-46.
21. Wollheim F.A. Early stages of osteoarthritis: the sensitive predictors. *Ann. Rheum. Dis.* 2003(62). 1031-1032.
22. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., Oral H., Young J.B., Mann D.L. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996(27). 5. 1201-1206.
23. Benito M.J., Veale D.J., FitzGerald O.. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005 (64). 1263-1267.
24. Побдубный Д.А., Ребров А.П.. Дисфункция эндотелия у больных болезнью Бехтерева. *Клиническая медицина.* 2007 (7). 66-69.
25. Kerin A., Patwari P., Kuettner K. Molecular basis of osteoarthritis: biomechanical aspects. *Cell Mol Life Sci.* 2002 (59). 27—35.
26. Бадюкин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике врача поликлиники: клиническая фармакология кетопрофена. *Consilium medicum.* 2007 (5). 4. 108-113.
27. Deanfield. Endothelial function and dysfunction. *Hypertension.* 2005 (23). 1. 7-17.
28. Kean W.F., Kean R., Buchanan W.W. Osteoarthritis: symptoms. Signs and source of pain. *Inflammopharmacology.* – 2004 (1). 3-31.
29. Schaeffer T., Heloïre F., Deray G.. How to watch over a patient treated with NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? *Press Med.* 2006 (35). 99. 41-46.
30. De Keulenaer G.W., Alexander R.W., Ushio-Fukai M., Ishizaka N., Griending K.K. Tumor necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *Biochem.* 1998 (329). 3. 653-657.
31. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В. Остеоартроз: руководство. Москва. ГЭОТАР – Медиа. 2009. 208.
32. Fan Z., Ban B., Yang H.. Freshly isolated osteoarthritic chondrocytes are catabolically more active than normal chondrocytes, but less-responsive to catabolic stimulation with IL-1 β . *Arthr. Rheum.* 2005 (52). 1.
33. Kidd B.L., Urban L.A. Mechanisms of inflammatory pain. *Br. J. Anaesth.* 2001 (87). 3-11.
34. Amramson S.B. Osteoarthritis and nitric oxide. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2008 (16). 2. 15-20.
35. Felson D. T., McLaughlin S., Goggins J. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann. Int. Med.* 2003 (139). 330–336.
36. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе. *Лечащий врач.* 2007 (02).

37. Conaghan P.G., Vanharanta H., Dieppe P. A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease?. *Ann. Rheum. Dis.* 2005 (64). 1539–1541.
38. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Lafèber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011 (377). 2115–2126.
39. Алексеева Л.И. Факторы риска при остеоартрозе. *Научно-практическая ревматология.* 2000 (2). 37.
40. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Беневоленская Л. И. Комбинированный препарат АРТРА при лечении остеоартроза. *Терапевтический архив.* 2005 (11). 69–75.
41. VanDijk G.M., Veenhof C., Schellevis F. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskel. Dis.* 2008 (9). 95.
42. Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis. *Clin. exp. Rheum.* 2008 (26). 120–124.
43. Lawrence R.C., Everett D.F., Hochberg M.C. *Arthritis status and Well-being of the elderly.* Oxford University press. New York. 1990. 136–151.
44. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. *Научно-практ. ревматология.* 2009 (1). 11–17.
45. Raisz L.G. Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology. *Osteoarthr. Cartilage.* 1999 (79). 83–94.
46. Laufer S., Gay S., Brune K. *Inflammation and Rheumatic Diseases: The molecular basis of novel therapies.* Georg Thieme Verlag. 2003. 139.
47. Grushko G., Schneiderman R., Maroudas A. Some biochemical and biophysical parameters for the study of the pathogenesis of osteoarthritis: a comparison between the processes of aging and degeneration in human hip cartilage. *Connec Tissue Res* 1989(19). 149–76.
48. Guilak F., Fermor B., Keefe F.J. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. *Clin. Orthop. Relat.* 2004. 17–26.
49. Olson S.A., Marsh J.L.. Posttraumatic osteoarthritis. *Clin. Orthop. Relat.* 2004 (2).
50. Guilak F., Ratcliffe A., Lanel N. Mechanical and biochemical changes in the superficial zone of articular cartilage in canine experimental osteoarthritis. *OrthopRes.* 1994 (12). 474–484.
51. Matyas J.R., Atley L., Ionescu M.. Analysis of cartilage biomarkers in the early phases of canine experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 (50). 543–552.
52. De Munter W., Blom A.B., Helsen M.M., Walgreen B., Van der Kraan P.M., Joosten L.A., van den Berg W.B., van Lent P.L. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013. Nov 4. 15
53. Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе. *Научно-практическая ревматология.* 2014. 438 – 444.
54. Мендель О.И., Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Лучихина Л.В. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клинко-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация терапии. Профилактическая медицина. 2010 (3). 35–41.
55. Каратаев А.Е. Возможность использования НПВП у больных с ЖКТ и кардиоваскулярными факторами риска. *Русский медицинский журнал.* 2009 (17). 7. 495–503.
56. Li H.I., Gong Y.G., Zhu D.E. Essential hypertension is associated with subclinical inflammation. *Am. J. Hypertension.* 2004 (22). 2.323–326.
57. Воронкова Н.Б., Хрусталева О.А. Влияние артериальной гипертензии и абдоминального ожирения на течение и клинические проявления деформирующего остеоартроза коленных суставов. [электронный ресурс]. <http://www.cardiosite.ru>
58. Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация ревматологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. 2017.

59. Моисеева О.М., Карелкина Е.В., Морозкин В.С. Влияние терапии розувастатином на циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2009 (5). 45-48.
60. Егоров И.В., Цурко В.В.. Рациональные подходы к современной терапии острого и хронического болевых синдромов: роль и место нестероидных противовоспалительных средств. Фарматека. 2008 (15). 54-58.
61. Карпов Ю.А., Куликова Т.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы сердечно-сосудистой безопасности. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010 (4). 60-65.
62. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum. 2007 (58). 26-35.
63. Мендель О.И., Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Лучихина Л.В. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи. Успехи геронтологии. 2010 (23). 2. 304-313.

References:

1. Modern capabilities of therapy's choice in patients with osteoarthritis. Effective pharmacotherapy. Rheumatology, traumatology and orthopedics. 2014. 2 (26). 32-3 in Russian
2. Badokin V.V. The signification of inflammation in development and progress of osteoarthritis. Consilium medicum. 2009. 11 (9). 91-5. in Russian
3. Amin A.R., Abramson S.B. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. Cur. Opin. Rheumatol. 1998. 10. 263-8.
4. Chae C.U., Lee R.T., Rifal N. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. Hypertension. 2001. 38. 399-403.
5. Cao M., Westerhausen-Larson A., Niyibizii C.. Nitric oxide inhibits the synthesis of type II collagen without altering Co12A1 mRNA abundance: prolylhydroxylase as a possible target Biochem. 1997. 324.305-310.
6. Mitchell P.G., Magna H.A., Reeves L.M. Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage. ClinInvest 1996. 97. 761-768.
7. Panina S.B. The polymorphisms of genes as a risk factor of development of osteoarthritis. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. Rostov-na-Donu. 2014. 17 in Russian
8. Riancho J.A., Garcia-Ibarbia C., Gravani A. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study. Osteoarthr. Cartil. 2010. 18. 927-933.
9. Borghaei R.C., Gorski G., Javadi M. NF-kB and ZBP-89 regulate MMP-3 expression via a polymorphic site in the promoter. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. 382(2). 269-273.
10. Klimenko O.V., Vitkovskiy Yu.A. The influence of NO into reaction of lymphocyte and platelet rosette formation. The problems of bioregulatory therapy in experiment and clinic. Chita. 2002. 9. in Russian
11. Hochman J., Shah N. What price pain relief. Circulation. 2006. 13. 2868-2870.
12. Zhuk M.Ju. The disturbance of plasma and platelet part of hemostasis in patient with hypertension and dyslipoproteinemia. Cytokines and inflammation. 2006. 4. 33-39.inRussian
13. Naumov A.V., Shamuilova M.M., Kocelapova Je.Ju. Osteoarthritis in modern clinical practice: analysis of factors and recommendations. Therapist. 2009. 11. 4-15. in Russian
14. Aleksandrov O.V. Osteoarthritis. Russian Medical Journal. 2009. №4. 40-46. in Russian
15. Shevchenko I.L. Endotelium dependent vasodilation and pain syndrome in patient with osteoarthritis in combination with diabetes 2nd type. Materials 5 congress PACYDM «Ultrasounddiagnosticscin angiology». Available from: [http:// www.medvideo.ru](http://www.medvideo.ru) in Russian
16. Kirichuk V.F., Rebrov A.P., Rossoshanskaya S.I. The functions of endothelium of blood vessels. Trombosis, hemostasis, rheology. 2005 (22). 2. 23-29. In Russian

17. Kotel'nikov G.P., Lartsev Yu.V. Osteoarthritis: guide. Moscow. GEOTAR – Media. 2009. 208. In Russian
18. Derfoul A., Miyoshi A.D., Freeman D.E.. Glucosamine promotes chondrogenic phenotype in both chondrocytes and mesenchymal stem cells and inhibits MMP-13 expression and matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 (6). 646-655.
19. Hawrylowich C.M., Howells G.L., Feldman M.. Platelet-derived interleukin-1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *Exp. Med*. 1991 (174). 4. 785-790.
20. Schaeferbeke T., Heloïre F., Deray G. How to watch over a patient treated with NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk. *Press Med*. 2006 (35).99. 41-46.
21. Wollheim F.A. Early stages of osteoarthritis: the sensitive predictors. *Ann. Rheum.Dis*. 2003 (62). 1031-1032.
22. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C., Oral H., Young J.B., Mann D.L. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol*. 1996 (27). 5. 1201-1206.
23. Benito M.J., Veale D.J., FitzGerald O. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2005 (64). 1263-1267.
24. Pobddubnyy D.A., Rebrov A.P. Dysfunction of endothelium in patients with Bechterew disease. *Clinical medicine*. 2007 (7). 66-69. In Russian
25. Kerin A., Patwari P., Kuettner K. Molecular basis of osteoarthritis: biomechanical aspects. *Cell Mol Life Sci*. 2002 (59). 27—35.
26. Badokin V.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practice of physician of out-patient department: clinical pharmacotherapy of ketoprofen. *Consilium medicum*. 2007 (5). 4. 108-113. In Russian
27. Deanfield. Endothelial function and dysfunction. *Hypertension*. 2005 (23). 1. 7-17.
28. Kean W.F., Kean R., Buchanan W.W. Osteoarthritis: symptoms. Signs and source of pain. *Inflammopharmacology*. – 2004 (1). 3-31.
29. Schaeferbeke T., Heloïre F., Deray G.. How to watch over a patient treated with NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? *Press Med*. 2006 (35). 99. 41-46.
30. De Keulenaer G.W., Alexander R.W., Ushio-Fukai M., Ishizaka N., Griendling K.K.. Tumor necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *Biochem*. 1998 (329). 3. 653-657.
31. Fan Z., Ban B., Yang H. Freshly isolated osteoarthritic chondrocytes are catabolically more active than normal chondrocytes, but less-responsive to catabolic stimulation with IL-1 β . *Arthr. Rheum*. 2005 (52). 1.
32. Kidd B.L., Urban L.A. Mechanisms of inflammatory pain. *Br. J. Anaesth*. 2001 (87). 3-11.
33. Ambramson S.B. Osteoarthritis and nitric oxide. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008 (16). 2. 15-20.
34. Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann. Int. Med*. 2003 (139). 330–336.
35. Chichasova N.V. Problem of pain in osteoarthritis. *Therapist*. 2007 (02). In Russian
36. Conaghan P.G., Vanharanta H., Dieppe P.A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann. Rheum. Dis*. 2005 (64). 1539–1541.
37. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 (377). 2115–2126.
38. Alekseeva L.I. Osteoarthritis risk factors. *Science and practice rheumatology*. 2000 (2). 37.
39. Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Benevolenskaya L.I. Combined drug ARTRA in osteoarthritis treatment. *Therapeutic archive*. 2005 (11). 69–75. In Russian
40. Van Dijk G. M., Veenhof C., Schellevis F. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskel. Dis*. 2008 (9). 95.
41. Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis. *Clin. exp. Rheum*. 2008 (26). 120–124.

42. Lawrence R.C., Everett D.F., Hochberg M.C. Arthritis status and Well-being of the elderly. Oxford University press. NewYork. 1990. 136–151.
43. Galushko E.A., Bol'shakova T.V., Vinogradova I.B. Structure of rheumatic diseases among adults by data of epidemiological research. Science and practice rheumatology. 2009 (1). 11–17. In Russian
44. Raisz L.G.. Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology. Osteoarthr. Cartilage. 1999 (79). 83–94.
45. Laufer S., Gay S., Brune K. Inflammation and Rheumatic Diseases: The molecular basis of novel therapies. Georg Thieme Verlag. 2003. 139.
46. Grushko G., Schneiderman R., Maroudas A. Some biochemical and biophysical parameters for the study of the pathogenesis of osteoarthritis: a comparison between the processes of aging and degeneration in human hip cartilage. Connec Tissue Res 1989 (19). 149–76.
47. Guilak F., Fermor B., Keefe F.J. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair. Clin. Orthop. Relat. 2004. 17-26.
48. Olson S.A., Marsh J.L. Posttraumatic osteoarthritis. Clin. Orthop. Relat. 2004 (2).
49. Guilak F., Ratcliffe A., Lanel N. Mechanical and biochemical changes in the superficial zone of articular cartilage in canine experimental osteoarthritis. Orthop Res. 1994 (12). 474–484.
50. Matyas J.R., Atley L., Ionescu M. Analysis of cartilage biomarkers in the early phases of canine experimental osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2004 (50). 543–552.
51. De Munter W., Blom A.B., Helsen M.M., Walgreen B., Van der Kraan P.M., Joosten L.A., Van den Berg W.B., Van Lent P.L. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2013. Nov 4. 15
52. Turovskaya E.F., Alekseeva L.I., Filatova E.G. Modern representations about pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthritis. Science and practice rheumatology. 2014. 438 – 444. In Russian
53. Mendel' O.I., Naumov A.V., Alekseeva L.I., Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Luchikhina L.V. Osteoarthrosis and cardiovascular diseases. Overall risk factors and clinical and pathogenetic relationships. Therapy optimization. Profilactic medicine. 2010 (3). 35-41. In Russian
54. Karataev A.E. Oppotunity of use nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular risk factors. Russian medical journal. 2009 (17). 7. 495-503. In Russian
55. Li H.I., Gong Y.G., Zhu D.E. Essential hypertension is associated with subclinical inflammation. Am. J. Hypertension. 2004 (22). 2. 323-326.
56. Voronkova N.B., Khrustalev O.A. Influence of arterial hypertension and obesity on current and clinic of osteoarthritis of knee`s joints. Available from:<http://www.cardiosite.ru> In Russian
57. All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia". Clinical recommendations in diagnostic and treatment of osteoarthritis. 2017. In Russian
58. Moiseeva O.M., Karelkina E.V., Moroshkin V.S. The effect of rosuvastatin therapy on circulating endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. Cardiology. 2009 (5). 45-48. In Russian
59. Egorov I.V., Tsurko V.V. Rational approaches to modern therapy of acute and chronic pain syndromes: the role and place of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Farmateka. 2008 (15). 54-58. In Russian
60. Karpov Yu.A., Kulikova T.Yu.. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: issues of cardiovascular safety. Topical issues of heart and vessels diseases. 2010 (4). 60-65. In Russian
61. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G.. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum. 2007 (58). 26-35.
62. Mendel' O.I., Naumov A.V., Alekseeva L.I., Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Luchikhina L.V. Osteoarthritis and cardiovascular diseases in the elderly: clinical and pathogenetic relationships. The successes of gerontology. 2010 (23). 2. 304-313. In Russian