

РОЛЬ ИММУННОЙ И ЦИТОКИНОВЫХ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

© Момбеков А.О.², Дергунов А.В.¹, Войцицкий А.Н.¹, Дергунов А.А.¹, Войцицкий А.А.¹

¹ Кафедра патологической физиологии

Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

² Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Москва

E-mail: adergunov@list.ru

В статье изложены результаты исследования состояния иммунной и цитокиновой систем организма и их ответной реакции на повреждение тканей голеностопного сустава в раннем и позднем восстановительных периодах после лечения больных с деформирующим артрозом голеностопного сустава (ДАГС) в зависимости от степени выраженности клинических проявлений и направленности адаптивных реакций. Авторами получены сведения о том, что исход заболевания зависит от реактивности организма, которая во многом определяется состоянием иммунной и цитокиновой систем организма и ее ответной реакцией.

Ключевые слова: травма, голеностопный сустав, иммунная и цитокиновая система, лечение.

ROLE OF IMMUNE AND CYTOKINE SYSTEMS IN THE PATHOGENESIS OF DEFORMING ANKLE ARTHROSIS IN PATIENTS IN THE EARLY AND LATE RECOVERY PERIOD AFTER TREATMENT

Mombekov A.O.², Dergunov A.V.¹, Voitsitskiy A.N.¹, Dergunov A.A.¹, Voitsitskiy A.A.¹

¹ Department of Pathological Physiology of S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg;

² Moscow Regional Consultative and Diagnostic Center for Children, Moscow

In this article we present the results of investigating the immune and cytokine systems and their response to injury of ankle joint during early and late recovery period after treatment of patients with deforming arthrosis of ankle joints depending on severity of clinical symptoms and adaptive responses. Authors used a complex of psychometric, immunological, endocrine, X-ray and dopplerographic tests and came to the conclusion that the outcome of the disease depends on the reactivity of the body, which is determined by the state of the immune and cytokine systems and their response to the various joint tissue damage.

Keywords: trauma, ankle joint, immune and cytokine system, treatment.

Проблема костно-суставных нарушений в современной медико-биологической науке и практическом здравоохранении в связи с возрастающей заболеваемостью, их широким распространением не только среди пожилых людей, но и молодого трудоспособного населения, а также недостаточной эффективностью методов диагностики и лечения, дала импульс ООН и ВОЗ при поддержке правительств 120 стран мира и более 750 международных организаций объявить первую декаду третьего тысячелетия «Декадой болезней костей и суставов 2000-2010» с целью повысить осведомленность общества о заболевании костей, суставов и мышц, улучшить их профилактику и лечение [2, 8].

На долю болезней суставов приходится около трети из всех костно-суставных нарушений, 55% которых составляет деформирующий артроз голеностопного сустава (ДАГС) [4, 5]. По мнению В.В. Цурко, ДАГС клинически определяется более чем у 10-12% населения мира [9]. В России остеоартрозом различной локализации страдают 1-2% населения до 45 лет и 15-85% людей старшего возраста [6, 11].

На сегодняшний день проблема прогрессирования деформирующего артроза голеностопного сустава в отдаленном периоде, в частности, такие вопросы, как прогнозирование течения процесса, адекватная клиничко-патофизиологическая и экспертная оценка, и, особенно, вторичная профилактика осложнений имеют важное социально-экономическое и общемедицинское значение [7].

Между тем, многие вопросы этой проблемы изучены недостаточно, некоторые из них остаются дискуссионными. ДАГС выявляется главным образом у людей трудоспособного возраста [1, 3, 12].

При травматическом повреждении ткани голеностопного сустава степень выраженности клинических проявлений и направленность адаптивных реакций зависят от характера и силы повреждающего агента, а также от реактивности и резистентности организма, состояния эндокринной и цитокиновых систем организма.

Исследование данных вопросов явилось целью этой работы.

Характеристика обследованных больных

Пол и возраст пациентов	Количество и возраст пациентов	
	1-я группа: катамнез до 3 лет (n=312)	2-я группа: катамнез более 10 лет (n=94)
Мужчины	424 (67,9%)	104 (55,3%)
Женщины	200 (32,1%)	84 (44,7%)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предметом исследования явились две группы больных.

Первая из них состояла из 624 человек – в возрасте от 18 до 65 лет – в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести с катамнезом до трех лет. Среди обследованных было 424 (67,9%) мужчин и 200 (32,1%) женщин, что объяснялось большей подверженностью травматизму, преимущественно производственному и транспортному, лиц мужского пола (см. табл. 1)

Следующей категорией, включенной в процесс исследования и представляющей интерес в связи с поставленными целями, явилась группа больных из 188 человек – в возрасте от 29 до 65 лет – в отдаленном периоде с ДАГС различной степени тяжести с катамнезом свыше десяти лет. Среди обследованных также преобладали мужчины – 104 (55,3%) и 84 (44,7%) женщины. Контролем служили показатели 58 здоровых лиц. Распределение мужчин и женщин было равномерным.

Наблюдение всех пациентов велось по единому диагностическому алгоритму, включающему все виды обследования, а именно: клиническое с использованием наборов психометрических тестов, комплексное иммунологическое, эндокринное, рентгеновизуализационные и доплерографические методы.

В комплекс иммунологического обследования входило исследование в сыворотки крови CD3, CD4, CD8 +Т-лимфоцитов, CD20+В-лимфоцитов, CD16+NK-лимфоцитов, определение концентрации интерлейкинов 1-β, 4, 6 и фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови, а также изучение С3 и С4 компонентов комплемента, Ig А, М и G классов в сыворотке крови и острофазовых белков (гаптоглобина и церрулоплазмينا).

Имунологическое исследование проводилось путем определения моноклональных антител (МАТ) к CD3, CD4 и CD8 антигенам в прямой или непрямой реакции иммунной флюоресценции с учетом результатов на проточном цитофотометре или на люминесцентном микроскопе. Для определения Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрес-

соров, использовались диагностикумы, которые представляют собой фиксированный латекс, покрытый моноклональными антителами против CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры). Кроме того, рассчитывался иммунореактивный индекс как соотношение процентного содержания Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4/CD8).

Для характеристики В-клеточного звена использовалось количественное определение Ig А, М и G классов методом автоматизированной кинетической нефелометрии на приборе «Иммунно-химическая система» с применением моноспецифических сывороток против Ig А, М и G (принцип основан на измерении скорости возрастания интенсивности рассеяния света, происходящего из-за частиц, образованных в результате реакции антиген-антитело). Расчет абсолютного значения иммуноглобулинов проводили по калибровочным графикам, построенным по одной серии антииммуноглобулинов (Горьковский институт НИИ эпидемиологии и эмбриологии).

Статистическая обработка материала выполнена на персональном компьютере с использованием операционных сред: «Windows XP», «Microsoft Excel 2002», «Microsoft Power Point». Наглядное представление комбинаций полученных данных решалось с помощью таблиц и рисунков.

Достоверность различий средних значений оценивали с использованием непараметрических критериев Mann-Whitney, Kruskal-Wallis. Различия считали достоверными при 5% уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о содержании CD3+ Т-лимфоцитов в периферической крови у больных ДАГС различной степени тяжести представлены на рисунке 1.

Так, при изучении процентного содержания общей популяции Т-лимфоцитов в отдаленном периоде ДАГС с различными сроками катамнеза наблюдения была прослежена следующая динамика. В раннем восстановительном периоде отмечалось снижение количества данной клеточной популяции прямо пропорционально тя-

жести ДАГС. В позднем восстановительном периоде у пациентов с легкой стадией ДАГС содержание CD3+Т-лимфоцитов не отличалось от контрольных значений и значений, зафиксированных в группах сравнения. При среднетяжелой стадии ДАГС содержание CD3+Т-лимфоцитов в крови также не отличалось от контрольных значений, но на 36% было выше значений, определяемых в группах сравнения. И, наконец, при тяжелой стадии ДАГС в позднем восстановительном периоде отмечалось повышение содержания CD3+Т-лимфоцитов в периферической крови на 25% по отношению к контрольным значениям и на 171% – по отношению к значениям, зафиксированным в раннем катамнестическом периоде наблюдения. Содержание CD4+Т-лимфоцитов в крови у данной категории больных имело такую же динамику, как у CD3+Т-лимфоцитов.

Представляет интерес изучения не только содержание общей популяции Т-лимфоцитов, но и отдельных субпопуляций данных клеток. Содержание CD8+Т-лимфоцитов отличалось от предыдущих показателей совершенно иной динамикой. В раннем восстановительном периоде содержание CD8+Т-лимфоцитов было обратно пропорционально степени тяжести травмы, а в позднем вос-

становительном периоде прослеживалась обратная динамика: по мере нарастания степени тяжести травмы увеличивалось процентное содержание CD8+Т-лимфоцитов.

Наиболее точно соотношение между лимфоцитами с хелперными и супрессорными свойствами отражает иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который был изучен в данной работе. Изменение иммунорегуляторного индекса представлено в таблице 2.

Из таблицы следует, что в раннем восстановительном периоде клеточное равновесие смещалось в пользу лимфоцитов с супрессорными свойствами, а в позднем восстановительном периоде – в пользу Т-лимфоцитов с хелперными и индукторными свойствами. По всей видимости, в раннем катамнестическом периоде на фоне острого стресса, каким является травма или острое воспаление голеностопного сустава, организм пытается ограничить развитие иммунных реакций и предотвратить еще один стресс – аутоиммунную атаку. В позднем катамнестическом периоде при тяжелой стадии ДАГС степень выраженности иммунных реакций нарастает и формирует своеобразный порочный круг развития аутоиммунного процесса.

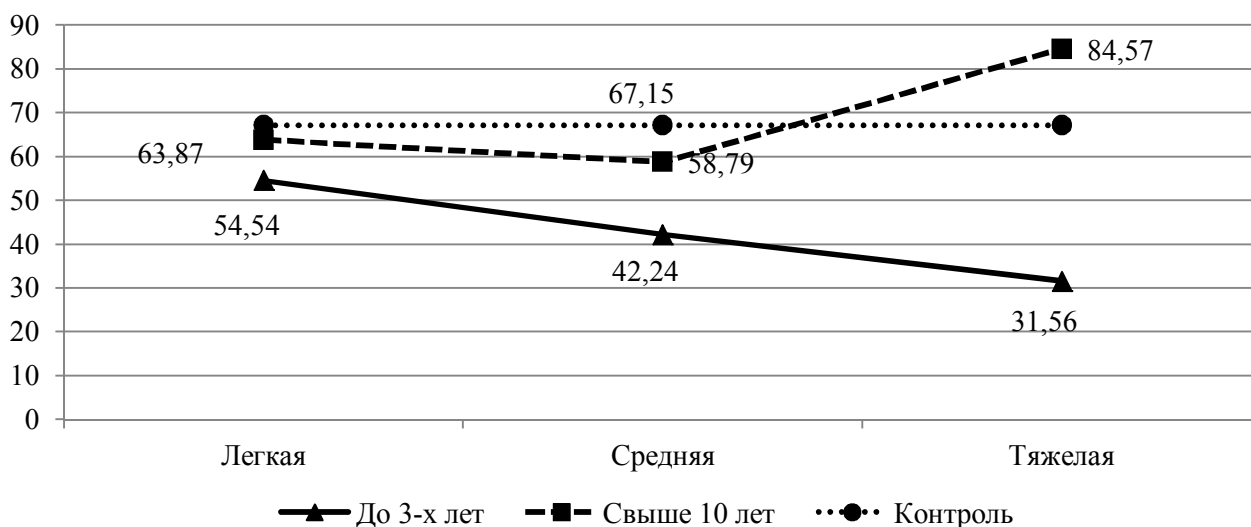


Рис. 1. Содержание CD3+Т-лимфоцитов в периферической крови у больных ДАГС различной степени тяжести.

Таблица 2

Динамика иммунорегуляторного индекса крови у больных с ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катамнестического периода наблюдения (усл. ед.)

Степень тяжести	Катамнестический период до 3-х лет (M ± m)	Катамнестический период более 10 лет (M ± m)
Доноры	1,47±0,17	
Легкая	1,12±0,12*	1,36±0,14 "
Средняя	0,73±0,05*	1,04±0,09* "
Тяжелая	0,41±0,02*	3,19±0,21* "

Примечание: * – обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля; " – обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группе сравнения.

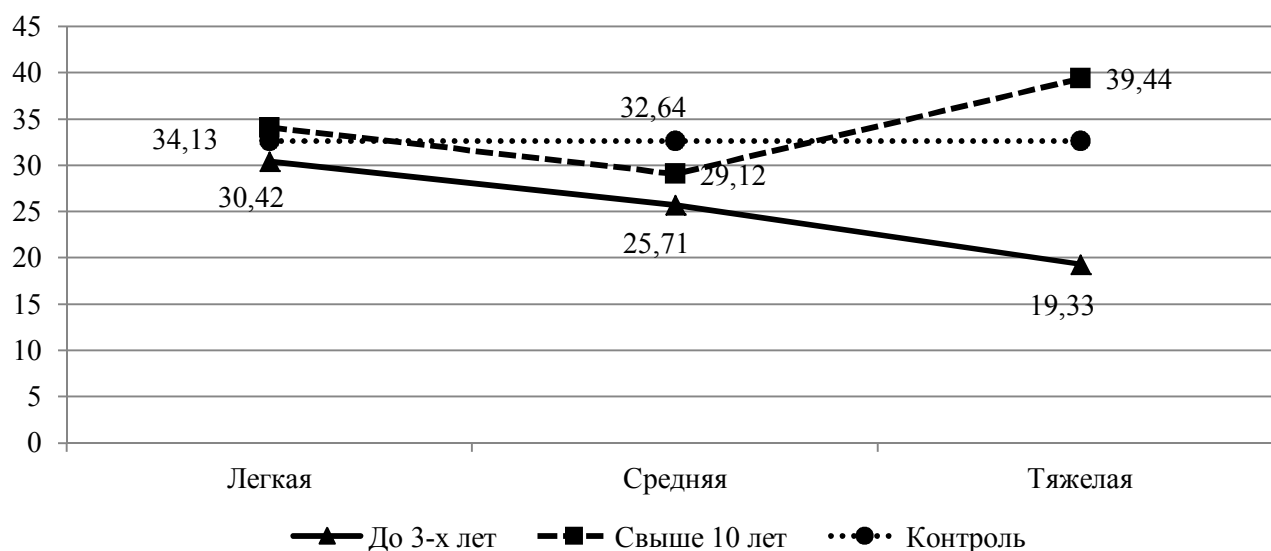


Рис. 2. Содержание интерлейкина-1 β в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катамнестического периода наблюдения (пкг/мл).

Содержание CD20+В-лимфоцитов в периферической крови в период наблюдения до трех лет отмечалось снижением содержания CD20+В-лимфоцитов в крови; причем, чем тяжелее было заболевание или травма, тем ниже было количество CD20+В-лимфоцитов в сыворотке крови. В период наблюдения пациентов свыше 10 лет изучаемый показатель достоверно отличался от контрольных значений только у пациентов с тяжелой стадией ДАГС и был выше контрольных значений на 65%. Таким образом, можно говорить о длительном подавлении на фоне травматического стресса гуморального звена иммунной системы.

Содержание CD16+ NK-лимфоцитов в крови при легкой стадии заболевания или травме голеностопного сустава на протяжении всего периода наблюдения достоверно не отличалось от контрольных значений, не было различий в содержании CD16+NK-лимфоцитов и между группами сравнения. При ДАГС средней степени тяжести отмечалось снижение данного показателя на 39% по отношению к контрольным значениям в группе пациентов, наблюдавшихся в первые 3 года после заболевания или травмы, а в группе пациентов, наблюдавшихся в период свыше 10-и лет после травмы, содержание CD16+NK-лимфоцитов в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений, но на 85% превышало значения данного показателя, определенные у пациентов с легкой стадией ДАГС. При тяжелой стадии заболевания в содержании CD16+NK-лимфоцитов в крови была следующая динамика: их содержание было снижено в обеих группах наблюдения, разница между группами составила 82%, более выраженное снижение отмечалось в ранние сроки наблюдения. Таким образом, данные клетки были в большей степени подвержены

супрессии на фоне травматического воздействия и в дальнейшем, по-видимому, не вовлекались в иммунные процессы.

Учитывая сходные клеточные реакции в ответ на травму голеностопного сустава, мы можем предположить наличие регуляторной системы, способной координировать поведение клеток в ходе воспалительной реакции на травматическое повреждение. Вероятно, что контроль иммунной реактивности к компонентам поврежденных тканей ГС не может происходить исключительно, изолируя антигены. Скорее, движение иммунокомпетентных клеток в тканях ГС должно находиться под сильным влиянием регуляторной системы, какой является цитокиновая система.

Известно, что интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) играет важную роль во взаимодействии нейроэндокринной и иммунной систем. Помимо того, что ИЛ-1 β продуцируют преимущественно макрофаги, способностью к синтезу обладают клетки, локализованные в гипофизе, гипоталамусе (паравентрикулярное и супраоптическое ядра), надпочечниках, что подтверждает особенно важную роль данного цитокина, как медиатора двунаправленного действия при различных стрессорных воздействиях, в том числе и таких как травма.

Динамика ИЛ-1 β у больных в разные сроки катамнестического периода представлена на рисунке 2.

У больных ДАГС легкой степени тяжести содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови не отличалось от контрольных значений на протяжении всего срока наблюдения. При средней и тяжелой степени тяжести в раннем катамнестическом периоде отмечалось снижение ИЛ-1 β в сыворотке прямо пропорционально тяжести травмы; в период наблюдения свыше 10-и лет после травмы содер-

жание данного цитокина не отличалось от контрольных значений и значений, определяемых у больных с легкой и среднетяжелой стадиями заболевания. У больных с катамнезом свыше 10 лет с тяжелой стадией ДАГС отмечалось повышение изучаемого показателя.

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) по направленности действия не относится к классическим провоспалительным цитокинам и характеризуется широким спектром действия на В-клетки (вхождение в S-фазу), Т-клетки (индуктор пролиферации и дифференцировки), тимоциты, макрофаги (повышение экспрессии Ia-антигенов), гемопоэтические предшественники, эозинофилы (поддерживает рост), нейтрофилы и эпителиальные клетки, влияет на изотопическое переключение синтеза IgE и IgG1 в В-клетках, стимулированных липополисахаридом. Учитывая большую вероятность развития иммунных реакций в нервной ткани при черепно-мозговой травме, изучение содержания данного цитокина представлялось весьма интересным.

Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов контрольной группы было зафиксировано на уровне $25,22 \pm 2,93$ пкг/мл. У пациентов с легким течением заболевания не было зафиксировано достоверных различий значений изучаемого показателя по сравнению с группой контроля. При среднетяжелой закрытой форме ДАГС в раннем катамнестическом периоде отмечалось снижение содержания ИЛ-4 на 28%. В период наблюдения свыше 10-и лет после травмы у пациентов данной группы содержание ИЛ-4 возвращалось к контрольным значениям. При тяжелой стадии ДАГС в раннем катамнестическом периоде наблюдения содержание ИЛ-4 в сыворотке крови было ниже контрольных значений на 41%, а в позднем – значения данного показателя превышали контрольные на 30%.

Таким образом, динамика показателей содержания ИЛ-4 в период наблюдения до 3 лет после заболевания подтверждает наличие посттравматической иммуносупрессии. Повышение уровня ИЛ-4 в позднем восстановительном периоде у больных с тяжелой стадией ДАГС, по-видимому, связано с его участием в регуляции иммунного ответа на выраженное повреждение тканей ГС.

Особый интерес врачей к интерлейкину-6 (ИЛ-6) связан с весьма разнообразным характером его действия, участием не только в процессе воспаления, но и в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ. ИЛ-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Он вырабатывается не только клетками иммунной системы и вспомогательными клетками, обладающими иммунной функцией (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами, астроцитами и

клетками микроглии), но также многими клетками, не имеющими прямого отношения к иммунной системе, а также нейроэндокринными клетками паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса. Это свидетельствует о важной роли данного цитокина при реакции организма на стресс.

При изучении концентрации ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α (ФНО α) в сыворотке крови у больных в отдаленном периоде ДАГС было показано, что концентрация данных цитокинов превышала нормативное значение только у пациентов с тяжелой стадией заболевания.

Таким образом, все клинические варианты течения ДАГС у больных с катамнезом до трех лет характеризуются прогрессивным, связанным с тяжестью полученной травмы ($t=6,92$, $n'=1$, $p<0,001$), снижением концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-4, CD3+, CD4+, CD16+, CD20+ и ИРИ в сыворотке крови, а также повышением процентного содержания CD8+, ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови, что свидетельствует о хронизации процесса и развитии вторичной комбинированной иммунной недостаточности. При длительности катамнестического наблюдения свыше десяти лет содержание ИЛ-1 β и ИЛ-4, CD3+, CD4+, CD20+ и ИРИ по мере утяжеления течения заболевания ($\chi^2=123,0$, $n'=3$, $p<0,001$, $g_k=0,700$) повышались при одновременном снижении уровней CD8+ и CD16+ в сыворотке крови, что позволяет расценивать данный факт как активацию гуморального звена иммунной системы и увеличение активности иммунно-воспалительного процесса в нервной ткани.

О развитии системного воспалительного ответа при тяжелых стадиях ДАГС, взаимосвязи нервных и иммунных механизмов говорят и показатели острофазовой реакции. Так, у больных с последствиями среднетяжелой и тяжелой стадиями ДАГС было выявлено повышение концентрации C3 компонента комплемента в сыворотке крови, а у пациентов с тяжелой стадией – C4 компонента комплемента и церулоплазмينا.

В то же время содержание гаптоглобина существенно повышалось в сыворотке крови у больных в отдаленном периоде тяжелой стадией ДАГС.

Интересно изменение содержания различных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови у больных в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести.

У больных в отдаленном периоде среднетяжелой и тяжелой стадиями ДАГС было выявлено значительное превышение концентрации IgM в сыворотке крови по сравнению с контрольным уровнем.

В то же время концентрация IgA в сыворотке крови отличалась от контрольного уровня только

у больных в отдаленном периоде тяжелой стадией ДАГС. Она была соответственно на 32% и 25% ниже. Учитывая, что данный иммуноглобулин является секреторным, т.е. синтезируется плазматическими клетками в различные секреты, можно говорить, что снижение содержания IgA при наличии активированных В-лимфоцитов может свидетельствовать о нарушении переключения плазматических клеток с синтеза IgM на синтез IgA (Bobinac D., 2004). Вероятно, это связано с блокадой ФНО α активности ИЛ-4, который стимулирует гуморальный иммунный ответ и способствует переключению синтеза иммуноглобулинов плазматическими клетками.

Однако говорить о блокаде механизмов переключения синтеза иммуноглобулинов вторичного иммунного ответа не приходится. При изучении содержания IgG в сыворотке крови было обнаружено их достоверное повышение в обеих биологических средах у больных в отдаленном периоде среднетяжелой и тяжелой стадиями ДАГС (на 49% и 118% в крови). Вероятно, что изменение в состоянии нейроиммунной системы приводит к активации вегетативных центров ЦНС, что в свою очередь может стимулировать иммунную систему.

Таким образом, все клинические варианты деформирующего артроза голеностопного сустава у больных с катамнезом до трех лет характеризуются прогрессивным, связанным с тяжестью полученной травмы, снижением концентрации интерлейкинов-1 β и -4, CD3+, CD4+, CD16+, CD20+ и иммуно-регуляторного индекса, а также повышением процентного содержания CD8+, что свидетельствует о развитии вторичной комбинированной иммунной недостаточности. При длительности катамнестического наблюдения свыше десяти лет содержание интерлейкинов-1 β и -4, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, значения CD3+, CD4+, CD20+ и иммуно-регуляторного индекса по мере утяжеления травмы повышалось при одновременном снижении уровней CD8+ и CD16+, что позволяет расценивать данный факт, как активацию гуморального звена иммунной системы и увеличение активности иммуно-воспалительного процесса в тканях сустава.

Для больных в отдаленном периоде деформирующего артроза голеностопного сустава характерно существенное нарушение регуляции как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы, проявляющееся прогрессивным снижением содержания про- и противовоспалительных цитокинов, снижением хелперно-индукторной субпопуляции Т-лимфоцитов, иммуно-регуляторного индекса, естественных кил-

леров и В-лимфоцитов, на фоне повышения процентного содержания супрессорно-эффекторной субпопуляции Т-клеток, находящееся в прямой зависимости от степени тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Редько И.А. Травматизм в Российской Федерации в начале нового тысячелетия // Вестн. травматол. ортопед. – 2007. – № 2. – С. 59-63.
2. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В., Петрачкова Т.Н., Эрдес Ш.Ф. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. – 2009. – Т. 47, № 1. – С. 11-17. – doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
3. Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Кармановская С.А., Кокоулин А.Г. Возможности применения динамической электронейростимуляции в консервативном лечении профессиональных артрозов [Электронный ресурс] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 3. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=718, свободный (07.02.2017).
4. Дедух Н.В., Жигун А.И., Ролик А.В. Регенерация суставного хряща: достижения и перспективы // Ортопед. травматол. – 1997. – № 3. – С. 25-26.
5. Зазірний І.М. Лікувальна тактика при остеоартрозі колінного суглоба // Лік. справа. – 2002. – № 1. – С. 77-80.
6. Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Орлецкий А.К., Марков Ю.А., Карпов И.Н. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. – 2001. – № 2. – С. 96-99.
7. Омелянченко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология биохимия). – М.: Известия, 2010. – С. 48-50.
8. Поворозняк В.В. Остеопороз и биохимические маркеры метаболизма костной ткани // Лабораторная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 53-61.
9. Цурко В.В., Шавловская О.А. Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе Цель Т // РМЖ. – 2014. – № 27. – С. 1989.
10. Bobinac D., Spanjol J., Zoricic S., Maric I. Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans // Bone. – 2003. – Vol. 32, N 3. – P. 284-290.
11. Burr D.B., Schaffler M.B. The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthrosis: quantitative microscopic evidence // Microsc Res Tech. – 1997. – Vol. 37, N 4. – P. 343-357. – doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970515)37:4<343::AID-JEMT9>3.0.CO;2-L
12. Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. – 2004. – Vol. 12, Suppl A. – P. S34-S38.