

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Федуличев Павел Николаевич

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН, доктор
медицинских наук, профессор
Игнатенко Григорий Анатольевич

Донецк – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Распространённость, медико-социальная и экономическая значимость остеоартроза.....	17
1.2. Традиционные факторы риска в развитии остеоартроза.....	20
1.3. Роль генетических факторов в этиопатогенезе остеоартроза.....	25
1.4. Роль витамина D при остеоартрозе.....	36
1.5. Клеточные и гуморальные факторы патогенеза остеоартроза.....	46
1.5.1. Характеристика клеточного состава синовиальной оболочки при остеоартрозе.....	46
1.5.2. Молекулярные маркеры воспаления при остеоартрозе.....	52
1.5.3. Цитокины и хемокины, участвующие в патогенезе остеоартроза.....	56
1.6. Биомаркеры остеоартроза.....	76
1.7. Клинические и патогенетические ассоциации между остеоартрозом и остеопорозом.....	82
1.8. Принципы профилактики и лечения остеоартроза.....	87
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	98
2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных лиц.....	98
2.2. Клинические методы исследования.....	105
2.3. Лабораторные методы исследования.....	108
2.4. Статистические методы исследования.....	111
ГЛАВА 3. МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....	114
3.1. Клинико-anamнестические факторы риска развития остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.....	114
3.1.1. Основные характеристики обследованных женщин	

постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов.....	115
3.1.2. Характеристика обследованных женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов на момент начала менструального цикла и в течение репродуктивного периода.....	117
3.1.3. Характеристика обследованных женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов в течение периода постменопаузы.....	124
3.2. Генетические факторы риска развития остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.....	133
3.2.1. Ассоциации полиморфизмов гена <i>ESR1</i> и гена <i>CYP19A1</i> с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.....	133
3.2.2. Ассоциация полиморфизма гена <i>IL-6</i> с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.....	137
3.2.3. Ассоциации полиморфизмов гена <i>COL1A1</i> с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.....	139
3.2.4. Ассоциации полиморфизмов гена <i>TNFSF11</i> с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.....	141
3.2.5. Ассоциации полиморфизмов гена <i>TNFRSF11B</i> с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.....	145
3.2.6. Ассоциации полиморфизмов гена <i>VDR</i> с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста, в том числе в зависимости от остеопоротических нарушений костной ткани.....	148
3.2.7. Ассоциации полиморфизмов гена <i>LRP5</i> с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.....	152
3.3. Математическая модель расчёта риска развития остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.....	156
ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРОЗОМ	

КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ.....	162
4.1. Содержание цитокинов, висфатина и витамина D у женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов.....	163
4.2. Корреляционные связи клинических характеристик остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста, содержания отдельных цитокинов, висфатина и витамина D.....	171
4.3. Патогенетические особенности остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генетических полиморфизмов.....	178
4.3.1. Показатели цитокинов, висфатина и витамина D в зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 гена <i>IL-6</i> при остеоартрозе коленных суставов у женщин постменопаузального возраста	178
4.3.2. Показатели цитокинов, висфатина и витамина D в зависимости от генотипов полиморфизма rs9594738 гена <i>TNFSF11</i> при остеоартрозе коленных суставов у женщин постменопаузального возраста	184
4.3.3. Показатели цитокинов, висфатина и витамина D в зависимости от генотипов полиморфизма rs1544410 гена <i>VDR</i> при остеоартрозе коленных суставов у женщин постменопаузального возраста	190
ГЛАВА 5. САНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА ВИТАМИНА D ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....	198
5.1. Анализ результатов клинического обследования женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов в динамике наблюдения.....	199
5.2. Анализ сывороточных уровней цитокинов, висфатина и витамина D у женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов в динамике наблюдения.....	203
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	216
ВЫВОДЫ.....	246

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	250
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	251
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	252
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	254

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Остеоартрит (ОА, остеоартроз, гонартрит, гонартроз) представляет собой дегенеративное заболевание суставов, возникающее в результате прогрессирующего повреждения суставного хряща и, впоследствии, субхондральной кости и окружающих синовиальных структур [156, 193].

ОА является наиболее распространённым диагностируемым типом артрита. Заболеваемость ОА растёт по мере увеличения продолжительности жизни и нарастания частоты ожирения. Наличием симптоматического ОА характеризуется около 9,6% мужчин и 18,0% женщин после 60 лет [367]. Среди лиц старше 70 лет распространённость ОА коленного сустава достигает уже 40%. Заболевание чаще встречается у женщин [152], а его исходом является инвалидизация пациента [284]. В Российской Федерации доля ОА коленных суставов составляет 92% среди всех случаев остеоартроза.

Этиология первичного ОА включает как эндогенные, так и экзогенные факторы, а также локальные изменения в области суставов [10]. При этом ни один фактор риска в отдельности не становится определяющим в возникновении или прогрессировании патологического процесса. Возраст является наиболее сильным фактором риска и, как полагают, связан со снижением способности сустава противостоять биомеханическим повреждениям, а также наличием саркопении и нарушением ремоделирования костной ткани. Женский пол как один из важных факторов риска в развитии ОА связан с гендерными различиями в расположении суставов, прочности связок, плотности костной ткани [249].

Менопауза, в частности, связана с повышенным риском развития заболевания и предполагает роль дефицита эстрогенов в развитии ОА и повышении чувствительности к боли. Локальные факторы, включая неправильное расположение суставов или врождённые деформации, могут приводить к биомеханическим повреждениям, повышая восприимчивость к развитию ОА. Экзогенные факторы также играют важную роль в развитии заболевания. К ним

относят дефицит витамина D, занятия, требующие повторяющихся движений, ожирение, метаболический синдром, курение, травмы и др. [23].

За последние два десятилетия генетические исследования выявили достаточно большое количество локусов риска, связанных с ОА. На данный момент идентифицированы более 220 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), имеющих ассоциации с остеоартритом [96]. При этом несмотря на впечатляющий объём данных о генах-кандидатах ОА, на сегодняшний день текущая доля наследуемости, обусловленная известными локусами риска ОА, составляет лишь чуть более 20% [160]. Это означает, что ещё предстоит выявить большое количество неизвестных пока локусов. Следует отметить, что величины эффектов аллелей, связанных с риском ОА, невелики. Подавляющее большинство отношений шансов для этих аллелей составляют $<1,5$ [140]. Кроме того, отсутствуют общие локусы с выраженным эффектом, наблюдаемые, например, между генами лейкоцитарных антигенов (HLA) и аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит. При этом среди генов-кандидатов ОА определённую роль отводят группе генов, кодирующих иммунные или воспалительные факторы – toll-like рецептор 4 (*TLR4*), активатор рецептора лиганда ядерного фактора каппа- β (*TNFSF11*), интерлейкин-6 (*IL-6*) и др.

Важно подчеркнуть, что результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о существенной роли иммунной системы в патогенезе ОА. В процессе заболевания отмечается увеличение синтеза цитокинов клетками хрящевой ткани, синовиальной оболочки, инфрапателлярной жировой подушечки. Указанные факторы активируют широкий спектр сигнальных путей в хондроцитах, высвобождают различные медиаторы воспаления, ускоряют дедифференцировку хондроцитов и усиливают их фиброз. Доказано, что у пациентов с ОА коленных суставов уровни интерлейкинов (ИЛ) - 7, -12, -10, -13, интерферона- γ (ИФН- γ) в синовиальной жидкости связаны с болью в колене и прогрессированием заболевания [305]. Считается, что наиболее важными провоспалительными цитокинами, способствующими развитию гонартроза, являются фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 [113].

Отдельно необходимо отметить роль в патогенезе остеоартроза витамина D. 1,25(OH)₂D₃ непосредственно влияет на гомеостаз тканей сустава, поскольку хондроциты, остеобласты, остециты и остеокласты экспрессируют рецептор витамина D – VDR. Кроме того, на патогенез заболевания витамин D может влиять опосредованно через регуляцию воспаления и иммунного ответа. Доказано влияние холекальциферола на функцию макрофагов в хрящевой ткани, которое заключается в фенотипическом переключении провоспалительных макрофагов M1 на противовоспалительные M2, ингибировании продукции провоспалительных цитокинов моноцитами [363] и т.д. Есть данные об ассоциации между дефицитом витамина D и высокой вероятностью заболевания и прогрессирования ОА коленных суставов, причём приём препаратов витамина D может замедлять прогрессирование ОА у пациентов с его дефицитом [30].

Таким образом, новые данные о роли генетических, иммунных, молекулярных маркеров при ОА имеют важную научную ценность и открывают новые перспективные направления для исследований. Наряду с этим появляется возможность и практического использования последних достижений при разработке и внедрении новых подходов в терапии и профилактике гонартроза.

Степень разработанности темы исследования

Следует отметить, что представленные различными исследователями выводы зачастую демонстрируют рассогласование получаемых результатов о значении триггерных факторов в патогенезе ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе. Так, имеются противоречивые данные о влиянии грудного вскармливания, физической активности на возникновение и прогрессирование ОА коленных суставов. Молекулярно-генетические исследования также не всегда характеризуются согласованными результатами. Всё это не позволяют сделать обоснованные и однозначные выводы о роли отдельных полиморфизмов в развитии заболевания. Результаты большинства исследований, посвящённых изучению влияния витамина D на клинические проявления ОА, подтверждают положительные эффекты витамина. Однако выводы ряда исследований также носят противоречивый характер.

Несмотря на пристальное внимание к вопросам патогенеза остеоартрита, данные комплексной оценки системного воспаления, цитокиновых сетей и клинических характеристик гонартроза, представлены немногочисленными работами. И в них, следует указать, есть противоречивые результаты при исследовании сывороточных уровней ключевых факторов воспаления и костного обмена. Есть лишь единичные работы по изучению системной продукции у женщин в постменопаузе висфатина, широко экспрессируемого во многих тканях, в том числе в костно-мышечной системе (мышцах, костях, синовиальной оболочке и хрящах), который участвует в таких ключевых для патогенеза ОА процессах, как регуляция системного воспаления, участие в гомеостазе хрящевой и костной ткани. Отсутствуют данные об ассоциации степени тяжести ОА, интенсивности системного воспаления, висфатина с сывороточными показателями витамина D.

Не изучены особенности антропометрических данных, цитокинового статуса, висфатина и витамина D у женщин с гонартрозом, имеющих полиморфные варианты различных генов. Не проводилась комплексная оценка генетических и анамнестических факторов как предикторов гонартроза у женщин в возрасте старше 50 лет. И не рассматривалась на основании вышеуказанных показателей возможность создания математической модели, программы для расчёта риска развития заболевания коленных суставов.

Практически не освещена тема использования в комплексной терапии ОА коленных суставов препаратов витамина D. Всего лишь в немногочисленных работах изучена роль препарата витамина D в лечении женщин с гонартрозом и при этом получены противоречивые сведения о влиянии насыщающей витамином D терапии на интенсивность болевых ощущений и скорость прогрессирования заболевания.

Всё вышесказанное свидетельствует о научной и практической значимости научно-исследовательской работы, предполагающей комплексное изучение различных этиопатогенетических факторов (в т.ч. генетических и иммунных) при ОА коленных суставов и оценку эффективности применения препаратов

холекальциферола в комплексной терапии данных пациентов. Результаты исследования дадут возможность получить новые сведения о патогенезе остеоартрита коленных суставов, разработать математическую модель прогнозирования риска развития заболевания и алгоритм ведения пациентов, использование которых в практическом здравоохранении позволят для каждой женщины индивидуально определить риск развития гонартроза, увеличить эффективность лечения пациенток с уже имеющимся заболеванием.

Цель исследования: изучить роль генетических и триггерных анамнестических факторов, цитокинового статуса, висфатина и витамина D в патогенезе ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности анамнеза у женщин постменопаузального возраста с гонартрозом.
2. Исследовать ассоциации между ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста и генетическими полиморфизмами генов различных патогенетических групп (*ESR1*, *CYP19A1*, *COL1A1*, *VDR*, *LRP5*, *IL-6*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*).
3. Разработать математическую модель для прогноза риска развития ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста исходя из комплекса клинико-анамнестических и генетических факторов.
4. Определить особенности цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИФН- γ , ФНО- α , RANKL, OPG), а также сывороточных уровней висфатина и витамина D у женщин постменопаузального возраста с гонартрозом.
5. Выявить характер взаимосвязи между основными клиническими показателями, уровнями цитокинов, висфатина и витамина D у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов.
6. Исследовать ассоциации генетических полиморфизмов генов, имеющих связи с развитием ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе, с особенностями системной продукции цитокинов, висфатина и обеспеченностью витамином D.

7. Определить саногенетические эффекты холекальциферола при проведении эндопротезирования коленных суставов у женщин постменопаузального возраста с гонартрозом.

Объект исследования: патогенез ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе.

Предмет исследования: клинико-anamnestические и генетические факторы; математическая модель прогноза риска развития ОА коленных суставов; показатели цитокинов, висфатина, витамина D; саногенетические эффекты витамина D.

Научная новизна

Исходя из современных возможностей впервые выполнен комплексный анализ этиопатогенетических (клинико-anamnestических, генетических, иммунологических и т.д.) факторов при гонартрозе у женщин в постменопаузе, что позволило получить новые данные о патогенезе заболевания. Впервые выполнен анализ роли в развитии ОА коленных суставов комплекса полиморфизмов генов различных патогенетических групп, в том числе генов, кодирующих иммунные факторы (*IL-6*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*).

Впервые определены особенности цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИФН- γ , ФНО- α , RANKL, OPG), а также сывороточное содержание витамина D и висфатина у женщин в постменопаузе с ОА коленных суставов. Впервые определён патогенетический статус при гонартрит у женщин с различными полиморфными вариантами генов *VDR*, *IL-6*, *TNFSF11*. Впервые исследованы ассоциации тяжести течения заболевания с сывороточным содержанием витамина D, висфатина, показателями про- и противовоспалительных цитокинов. Впервые разработана математическая модель для расчёта риска развития ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе. Впервые выполнена оценка саногенетической эффективности холекальциферола в комплексной терапии гонартроза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы дополняют наши знания о патогенезе ОА коленных суставов, об эффектах лечения женщин с гонартрозом с использованием холекальциферола, о влиянии витамина D на патогенетические механизмы заболевания (изменение иммунных факторов, висфатина). Разработанная математическая модель для расчёта риска развития ОА коленных суставов в постменопаузе характеризуется простотой, удобством в практическом использовании, отличается достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности, даёт возможность формировать группы риска по заболеванию с целью назначения женщинам своевременных профилактических мероприятий. Кроме того, сделанные выводы дают клиническую и патогенетическую аргументацию целесообразности включения в комплекс терапии при гонартрите препарата витамина D.

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Керченская больница №1 имени Н. И. Пирогова», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Феодосийский медицинский центр», Государственное бюджетное учреждение Донецкой Народной Республики «Республиканская клиническая больница имени М. И. Калинина», Учебно-научно-лечебный комплекс (университетская клиника) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России).

Личный вклад соискателя

Диссертация представляет собой самостоятельный научный труд соискателя. Автор сформулировал идею и провёл тщательное изучение

литературы. Исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы, обосновал актуальность и необходимость проведения исследования, сформулировал его цель и задачи, определил дизайн исследования.

Соискатель выполнил отбор женщин в исследование с учётом критериев включения и исключения, организовал проведение исследований, назначил терапию и провёл клиническое наблюдение за пациентами в ходе лечения.

Автор проанализировал результаты исследования, написал все главы диссертации, сформулировал основные её положения, выводы и практические рекомендации, оформил автореферат.

Диссертант самостоятельно занимался подготовкой материалов для публикаций и докладов, в процессе написания диссертации не использовал идеи и разработки соавторов. Существенная роль диссертанта в совместных публикациях подтверждена соавторами.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с планом и является фрагментом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России «Изучить роль иммунных факторов в патогенезе заболеваний у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста» (2024-2027 гг., шифр УН 24.01.01) и комплексной научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» «Индивидуализация лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом» (срок выполнения 2021-2024 гг., номер государственной регистрации УН 21.01.14), в которых соискатель являлся исполнителем.

В процессе проведения исследования были использованы клинические методы – для выявления у женщин симптомов ОА коленных суставов и наблюдения за ними в динамике терапии; лабораторно-диагностические – для определения генетических полиморфизмов, цитокинов, кальцидиола, висфатина; статистические – для обработки полученных данных.

На первом этапе было обследовано 525 женщин в постменопаузе. У 169 из них был установлен ОА коленных суставов. В качестве контроля служили результаты лабораторного обследования 356 женщин аналогичного возраста без патологии коленных суставов. У участников исследования были определены клинико-анамнестические и генетические характеристики, особенности цитокинового статуса, уровни висфатина и витамина D.

На втором этапе была выполнена оценка эффектов холекальциферола на патогенетические и основные клинические характеристики пациентов после эндопротезирования коленного сустава. Для этого было обследовано 1127 женщин с гонартрозом.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Вероятность развития гонартроза у женщин в постменопаузе зависит от сочетания комплекса факторов: конституции (вес, ИМТ), семейно-полового анамнеза (время начала половой жизни, продолжительность кормления грудью и др.), особенностей образа жизни (частота и длительность нахождения на солнце, частота занятий физкультурой, пребывания на свежем воздухе) и генетических особенностей (генетические полиморфизмы генов *CYP19A1*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*).

2. Понимание комплексной роли клинико-анамнестических и генетических факторов в развитии гонартроза позволяет на основании логистической регрессии создать математическую модель для формирования групп риска по развитию гонартроза с целью своевременного осуществления им профилактических мероприятий.

3. Для женщин в постменопаузе, имеющих ОА коленных суставов, характерно повышение системной продукции ряда провоспалительных цитокинов и висфатина на фоне снижения насыщенности организма витамином D.

4. Содержание висфатина характеризуется прямыми, а витамина D – обратными ассоциациями с выраженностью клинических проявлений ОА коленных суставов – рентгенографической стадией ОА по Kellgren-Lawrence и классом функциональной недостаточности сустава.

5. Выявленные нарушения цитокинового баланса (увеличение продукции ИЛ-1 β , RANKL, висфатина и др.) у обладателей генетических предикторов гонартроза (генотип GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*, генотип GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* и др.) могут быть одними из механизмов патогенеза ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе.

6. Включение препарата витамина D в комплекс лечения женщин с ОА коленного сустава после тотального эндопротезирования обуславливает улучшение результатов оперативного лечения, что проявляется более выраженным снижением симптомов заболевания, более высокими показателями амплитуды движений в оперированном суставе, а также ингибированием системного воспаления.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология: п. 2. «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена достаточными объёмом и репрезентативностью клинико-лабораторного материала, корректным подходом к формированию изучаемых выборок, применением современных научных принципов, средств и методов исследований, использованием адекватных методов математического анализа. Положения, представленные в работе, основываются на полученных результатах и соответствуют материалу в публикациях.

Материалы диссертации были представлены на VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (г. Донецк, 2022); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2023); IV конгрессе

«ОРТОБИОЛОГИЯ 2023. Patient cases – от теории к практике» (г. Москва, 2023); V конгрессе «ОРТОБИОЛОГИЯ 2024. Консенсусы в клинической практике» (г. Москва, 2024); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2024); Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2024); VIII Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (г. Донецк, 2024).

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседании Комитета по биоэтике при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (22.03.2025, протокол № 2), на расширенном заседании кафедры патологической физиологии имени профессора Н. Н. Транквилилати ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (23.04.2025 года, протокол № 17).

Публикации по теме диссертации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 25 научных работах. Из них 13 статей опубликовано в журналах, включённых в список ведущих рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 298 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. Работа иллюстрирована 70 таблицами на 28 страницах и 37 рисунками на 20 страницах. Список использованной литературы содержит 370 научных источников, из них 16 – изложены кириллицей, 344 – латиницей и занимает 43 страницы.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространённость, медико-социальная и экономическая значимость остеоартроза

Остеоартрит (ОА, остеоартроз, гонартрит, гонартроз) представляет собой сложное и многофакторное заболевание всего сустава, характеризующееся дегенеративной утратой суставного хряща, образованием остеофитов, ремоделированием и склерозом субхондральной кости, воспалением и фиброзом интрапателлярной жировой ткани сустава, синовиальным воспалением и структурными изменениями капсулы сустава, связок и связанных с ними мышц (Рисунок 1.1).

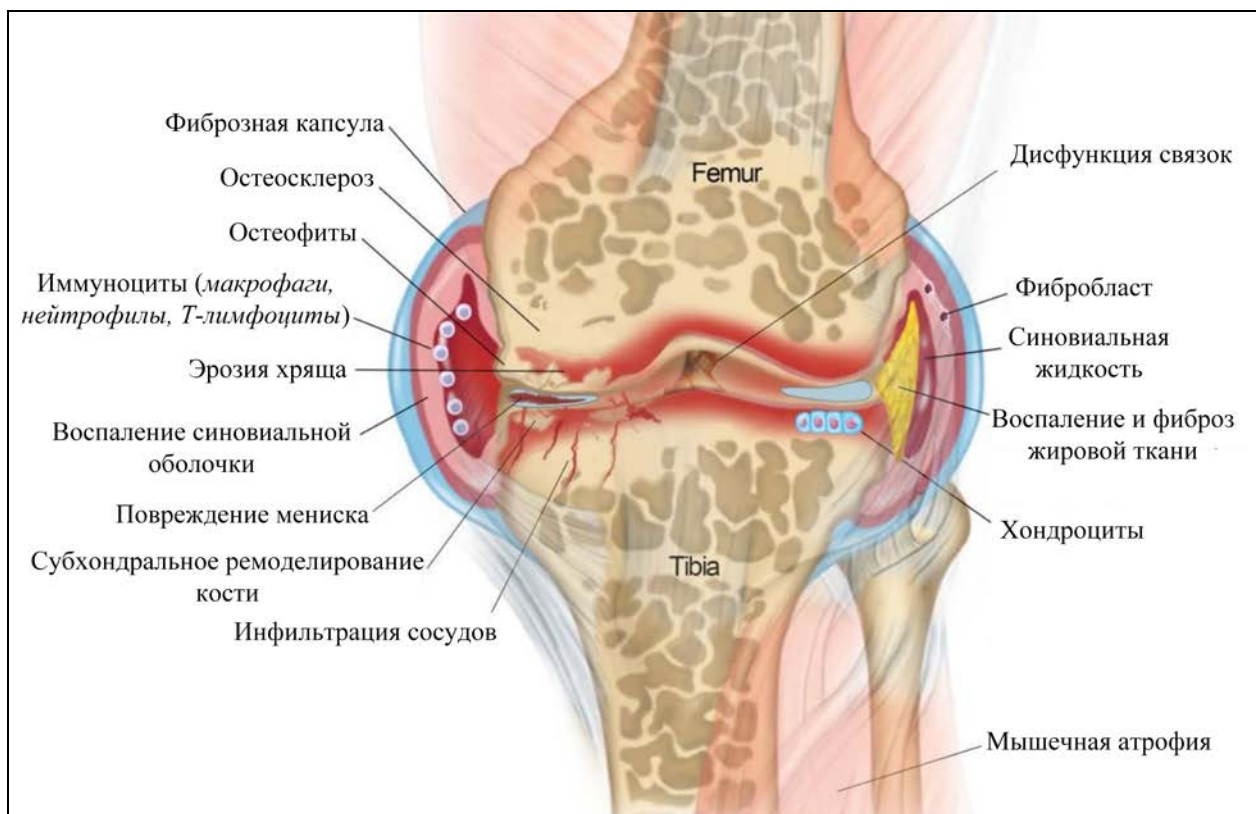


Рисунок 1.1 – Схема сустава при ОА (адаптировано по Ma L. и соавт. [193])

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, во всём мире 9,6% мужчин и 18,0% женщин старше 60 лет страдают симптоматическим ОА [367]. Выводы эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте заболеваемости ОА не только у лиц старших возрастных групп, но и в молодом возрасте. Причинами этого является нарастание проблемы ожирения у молодых, увеличение числа случаев посттравматического ОА и улучшение качества диагностики на более ранней стадии заболевания. По состоянию на 2019 год остеоартрозом страдало 528 миллионов человек во всём мире, заболевание занимало 15-е место среди основных причин инвалидности [133].

Распространённость ОА характеризуется ежегодным глобальным ростом на 0,32% при стандартизации уровня заболеваемости по возрасту или приблизительно на 9% за 28-летний период с 1990 по 2017 год [171]. Авторы указывают, что без стандартизации по возрасту, с учётом старения населения мира, реальные цифры увеличения абсолютного числа новых случаев ОА за указанный период составляют 102%.

В США по данным на 2018 год остеоартритом страдало 30 миллионов взрослых [235]. В 2019 г. стандартизованная по возрасту распространённость ОА в регионе Ближнего Востока и Северной Африки составила 5342,8 на 100 000 населения, что на 9,3% выше, чем в 1990 г. Стандартизованная по возрасту годовая заболеваемость ОА на 100 000 населения составила 430,4, что свидетельствует о росте на 9,4% с 1990 г. ОА был причиной 185,4 стандартизованных по возрасту случаев инвалидности на 100 000 населения в 2019 г., что на 10% выше, чем в 1990 г. Саудовская Аравия, Кувейт и Иран имели самые высокие показатели заболеваемости ОА в регионе, в то время как для Йемена, Афганистана и Судана были характерны самые низкие показатели заболеваемости. Во всех странах Ближнего Востока и Северной Африки ОА чаще поражает женщин, чем мужчин, регистрация его увеличивается с возрастом. При этом в наибольшей степени страдают коленные, тазобедренные суставы и суставы кистей [315]. Сходная картина распространённости и динамики заболеваемости

остеоартрозом наблюдается в Китае и Индии [236, 289]. Распространённость ОА среди жителей Российской Федерации в возрасте 18 лет и старше составляет 13%.

Снижение физической активности, связанное с остеоартрозом, приводит к стандартизованному коэффициенту смертности от всех причин, равному 1,55 для страдающих остеоартрозом по сравнению с общей популяцией [28].

Сообщается, что ОА является основной причиной инвалидности и социально-экономических потерь во всём мире, которые оцениваются в диапазоне 0,25% – 0,50% валового внутреннего продукта государства [236]. Медикаментозное лечение, госпитализация и операции на суставах у пациентов ОА, ежегодно обходятся системе здравоохранения в миллиарды долларов. В частности, расходы в США, связанные с ОА, достигают почти 200 миллиардов долларов в год [83]. В Австралии ОА обходится системе здравоохранения более чем в 2,1 миллиарда долларов, причём прогнозируется увеличение затрат к 2030 г. на 39% [106].

Развитие ОА формируется в первую очередь поражением коленного сустава. Так, в Российской Федерации, среди всех случаев остеоартроза поражение коленных суставов встречается у 92% пациентов, тазобедренных – у 42%, суставов кистей – у 38%. Следует отметить, что в настоящее время не существует эффективных специфических методов лечения ОА и стратегии терапии заболевания сосредоточены на облегчении симптомов и улучшения качества жизни пациентов за счёт обезболивания и эндопротезирования. Так, в США в 2010 году 4,7 миллиона человек перенесли операцию по замене коленного сустава при средней стоимости операции 29 488 долларов США [319]. В то же время приводятся данные, что доля пациентов, не удовлетворённых исходом тотального эндопротезирования коленного сустава, достигает 17–25%, а частота ревизионных вмешательств в течение первых 2–5 лет после первичного эндопротезирования достигает 60–80% случаев [8].

Таким образом, остеоартроз является широко распространённым заболеванием, а показатели заболеваемости продолжают неуклонно расти. Необходимо отметить, что наиболее актуальной локализацией патологии является

остеоартрит коленных суставов, который отличается высокими показателями медико-социальной и экономической значимости. Это свидетельствует о необходимости совершенствования подходов как в профилактике, так и в лечении вышеуказанной патологии.

1.2. Традиционные факторы риска в развитии остеоартроза

В настоящее время считается, что остеоартрит является результатом комбинированного воздействия ряда факторов, которые можно разделить на 3 группы: экзогенные, эндогенные и локальные (Рисунок 1.2).



Рисунок 1.2 – Факторы риска возникновения остеоартроза [10]

Ни один фактор риска в отдельности, как правило, не является единственным и решающим в возникновении или прогрессировании болезненного процесса. Чаще всего причиной развития ОА является совместное воздействие определённого множества факторов, таких как возраст, пол, этническая принадлежность, генетическая предрасположенность, гормональные факторы, минеральная плотность костей и т.д. Кроме того, биомеханические факторы, вызванные занятием спортом, связанные с профессиональной деятельностью, нарушением анатомии суставов, ожирением и т.д. способствуют травмам суставов, ведущим к ОА [55]. Остановимся подробнее на некоторых из них.

Возраст. У лиц старше 50 лет наблюдается экспоненциальный рост частоты ОА. Действительно, процесс старения приводит к снижению способности хондроцитов продуцировать протеогликаны для поддержания хрящевого матрикса, что отрицательно сказывается на гомеостазе ткани хряща, на его прочности. В результате хрящевая ткань восстанавливается после нагрузок с недостаточной интенсивностью, обуславливая дегенерацию суставного хряща. Это приводит к возникновению ОА. Однако остеоартроз не может быть обусловлен только возрастным изнашиванием суставов, поскольку не все суставы при заболевании поражаются в равной степени, а изменения, характерные для ОА, могут развиваться и в молодом возрасте. Так, лица со спортивными травмами подвергаются повышенному риску возникновения заболевания даже в возрасте моложе 30 лет.

Пол. Является одним из важных факторов риска в развитии ОА. Заболеваемость остеоартритом коленного, тазобедренного суставов и кистей выше у женщин, чем у мужчин, и резко возрастает у женщин во время менопаузы [135]. Поэтому отдельные авторы подозревают роль гормональных факторов в развитии ОА. Эстрогены обладают многими сложными эффектами, которые могут влиять как на возникновение патологии, так и на её прогрессирование. Однако данные о влиянии половых гормонов достаточно противоречивы, так как различия между течением ОА у лиц мужского и женского пола могут быть

объяснены не только гормональными вариациями, но и другими факторами (уменьшением объёма и толщины хряща, потерей костной массы или недостатком мышечной силы).

Этническая принадлежность. Факторами риска, которые, по-видимому, в значительной степени способствует боли и инвалидности при ОА, являются расовая и этническая принадлежность. Например, большая часть расовых/этнических меньшинств, особенно афроамериканцев, чаще страдают как рентгенологическим, так и симптоматическим ОА коленного сустава по сравнению с представителями европеоидной расы, а также характеризуются большей интенсивностью боли и большей частотой инвалидности вследствие ОА. Наряду с этим были получены и противоположные результаты. Некоторые авторы показали, что у представителей европеоидной расы выше как частота ОА кисти или тазобедренного сустава, так и выраженность боли по сравнению с афроамериканцами [33]. В то же время есть работы, в которых были обнаружены одинаковые болевые характеристики при ОА у представителей обеих рас.

Наследственная предрасположенность. Чаще выявляется при генерализованном ОА. В частности, по аутосомно-доминантному типу наследуются отдельные формы семейного ОА, в развитии которых играют роль хондродисплазии [9]. По оценкам различных авторов наследуемость остеоартрита колеблется от 37% (для ОА коленного сустава) до 53 – 68% (для ОА кисти) [324].

Травмы. Посттравматический остеоартроз составляет около 12% всех случаев симптоматического ОА. Показано, что у пациентов с внутрисуставными травмами колена, связанными с занятиями спортом, ОА развивается в течение 3-10 лет [38]. При обследовании пациентов, а также при экспериментальных исследованиях на животных установлено, что травмы суставов (менисков и связок, а также внутрисуставные переломы) приводят к развитию синовита [21].

Профессиональная деятельность. Ряд крупных исследований были посвящены изучению связи между профессией и возникновением ОА [229, 272, 273]. В частности, Wang X. и соавт. [229] в систематическом обзоре (80 исследований, 17 миллионов участников) приводят 9 конкретных профессий,

связанных с ОА коленных суставов: фермер, строитель, слесарь, укладчик полов, плотник, шахтёр, домработница, работник сферы услуг и ремесленник. Потенциальными механизмами возникновения и развития заболевания являются поднятие тяжестей, работа в положении на коленях, лазание, приседание и работа в положении стоя.

Занятия спортом. Встречаемость раннего ОА коленного сустава как у любителей, так и у профессиональных спортсменов широко описана в литературе. Поскольку предыдущие исследования показали, что активный образ жизни может оказывать протективное воздействие на сустав, в настоящее время бытует мнение, что риск ОА у лиц, занимающихся спортом, скорее связан со спортивной травмой, а не со спортивной активностью [184]. Передняя крестообразная связка и мениски являются двумя внутрисуставными структурами, наиболее часто повреждаемыми после спортивной травмы. В связи с этим их повреждение представляет собой фактор риска развития ОА колена. Хотя посттравматический остеоартроз после серьёзных острых травм хорошо известен, предполагается, что повторяющиеся микротравмы суставной поверхности, а также чрезмерная механическая нагрузка, способная непосредственно повредить суставной хрящ, также могут выступать в качестве фактора риска возникновения ОА.

Избыточная масса тела. Приводятся данные о выраженной роли ожирения в патогенезе ОА. У людей, живущих с ожирением, вероятность развития симптоматического остеоартрита коленного сустава составляет 66% по сравнению с 45% вероятностью заболевания у людей с нормальной массой тела [55]. Показано также, что у женщин, которые потеряли около 5 кг (2 единицы индекса массы тела), риск развития ОА коленного сустава снижается в 2 раза. Ожирение увеличивает риск развития ОА за счёт системных (влияние на обмен веществ и развитие воспаления в суставах, в том числе не испытывающих постоянную нагрузку суставов рук) и биомеханических (дополнительное напряжение испытывающих постоянную нагрузку суставов, таких как коленные и тазобедренные) факторов. Биомеханические факторы основаны на мультипликативном эффекте плеч рычагов за пределами центральной оси тела,

поэтому на колено во время стояния на одной ноге при ходьбе действует сила, в три-шесть раз превышающая вес тела. Таким образом, у человека, живущего с ожирением, увеличение веса повышает нагрузку на колено во время ходьбы, подвергая ткани сустава высокому риску повреждения. Кроме того, корреляция между ожирением и ОА ещё более усиливается за счёт развития жировой ткани, секретирующей адипокины – биологически активные соединения, которые способствуют развитию воспаления суставов. В результате увеличения продукции адипокинов изменяется гомеостаз хрящевой ткани и повышается риск возникновения ОА [26].

Локальные факторы риска возникновения остеоартрита. Нефизиологическое положение сустава (изменение геометрии сустава) снижает способность сустава адаптироваться к биомеханической среде, способствуя повреждению хряща или костной ткани. Установлено, что варусное смещение коленного сустава и динамические моменты приведения его вызывают ОА медиального отдела сустава из-за локального увеличения механического напряжения; обратное справедливо и для вальгусного смещения колена [291]. Кроме того, неравная длина ног приводит к асимметричной механике суставов при нагрузках, что способствует развитию ОА коленного или тазобедренного сустава. С целью компенсации разницы прибегают к сгибанию колена или приведению бедра более длинной конечности во время стояния, увеличивая нагрузку на эти суставы.

Таким образом, обобщая современные представления о развитии остеоартроза, необходимо выделить следующие основные факторы риска, ведущие к патологическому процессу: эндогенные (возраст, пол, этническая принадлежность, наследственность, метаболические нарушения), экзогенные (травмы, профессиональная деятельность, занятие спортом) и локальные (различные формы изменения геометрии сустава). При этом к наиболее значимым факторам относится возраст.

Знание роли всех вышеуказанных факторов риска остеоартрита позволяет проводить эффективные профилактические мероприятия, корректируя те из них,

которые относятся к модифицируемым факторам (ожирение, повышенный индекс массы тела и т.д.). Кроме того, открываются перспективы развития персонализированного подхода – составлению прогностических формул для количественного определения степени предрасположенности к заболеванию у каждого конкретного индивидуума задолго до манифестации заболевания с целью заблаговременного активного использования потенциально защитных средств и подходов, замедляющих дегенеративно-дистрофическое поражение суставов. При всём этом необходимо учитывать, что возникновение и прогрессирование патологии суставов зависит от одновременного сочетанного влияния комплекса вышеуказанных факторов риска заболевания. Как правило, один неблагоприятный фактор в отдельности играет малозаметную роль в возникновении или прогрессировании болезненного процесса, особенно если ему противостоят различные защитные факторы.

Таким образом, ОА коленных суставов характеризуется сочетанным воздействием широкого спектра факторов риска. Тем не менее, имеются противоречивые данные о роли тех или иных факторов в возникновении и прогрессировании заболевания. Кроме того, очень важно отметить, что не используется интегральный подход для анализа влияния комплекса клинико-анамнестических факторов в развитии ОА коленных суставов у женщин. Поэтому необходимы дополнительные исследования особенностей анамнеза женщин постменопаузального возраста с гонартрозом для уточнения вклада клинико-анамнестических факторов, в том числе их комбинаций, в развитие заболевания.

1.3. Роль генетических факторов в этиопатогенезе остеоартроза

Необходимо отметить важную роль в этиопатогенезе ОА генетических факторов. Исследования, связанные с генетикой, геномикой и эпигенетикой, за последние два десятилетия выявили множество новых локусов риска, связанных с остеоартритом. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что локусы генетического риска ОА играют важную роль в возникновении или

прогрессировании заболевания, связаны с клиническими симптомами и могут использоваться в качестве многообещающих биомаркеров.

Благодаря быстрому развитию передовых высокопроизводительных технологий секвенирования (например, секвенирование нового поколения и секвенирование отдельных клеток) и методов омики (например, геномики, транскриптомики и метиломики) было получено множество данных, связанных с возникновением ОА [260]. Кроме того, многие эффекторный гены были идентифицированы на основе анализа полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) [218]. При этом несмотря на впечатляющий объём данных о генетических вариантах, связанных с ОА, текущая доля наследуемости, обусловленная известными локусами риска ОА, составляет лишь чуть более 20% [160]. Это означает, что ещё предстоит выявить большое количество неизвестных пока локусов.

Исследователи, выполняющие GWAS, как правило, обращают внимание на случаи, когда диагностирована типичная возрастная форма заболевания, при которой дебют приходится на пятое десятилетие жизни. Кроме того, из анализа часто исключаются лица с посттравматическим ОА или другой явно негенетической природой заболевания. Логика здесь заключается в том, что группа будет состоять из лиц, у которых с большей вероятностью в основе заболевания будет лежать генетический компонент. Это наиболее распространённая форма ОА, которая, следовательно, представляет наибольшую актуальность. Отбор случаев ОА в GWAS включает ряд диагностических инструментов, в том числе рентгенологические признаки сужения суставной щели, боль в суставах или необходимость замены поражённого сустава из-за тяжёлого течения ОА. Случаи разделяются на подкатегории в зависимости от поражения конкретных участков скелета (в основном коленей, бёдер, суставов рук) и GWAS выполняется как путём стратификации совместных участков, так и путём объединения всех случаев. Исследования охватывают лиц европейского происхождения, азиатские когорты, афроамериканцев.

Чтобы повысить точность результатов GWAS, исследования проводятся совместно и обычно включают компонент открытия, за которым следует репликация и метаанализ. Такая строгость позволила генетикам идентифицировать на сегодняшний день 223 однонуклеотидных полиморфизма (SNP), связанных с ОА, из которых 100 присущи только определённым фенотипам заболевания (Рисунок 1.3).

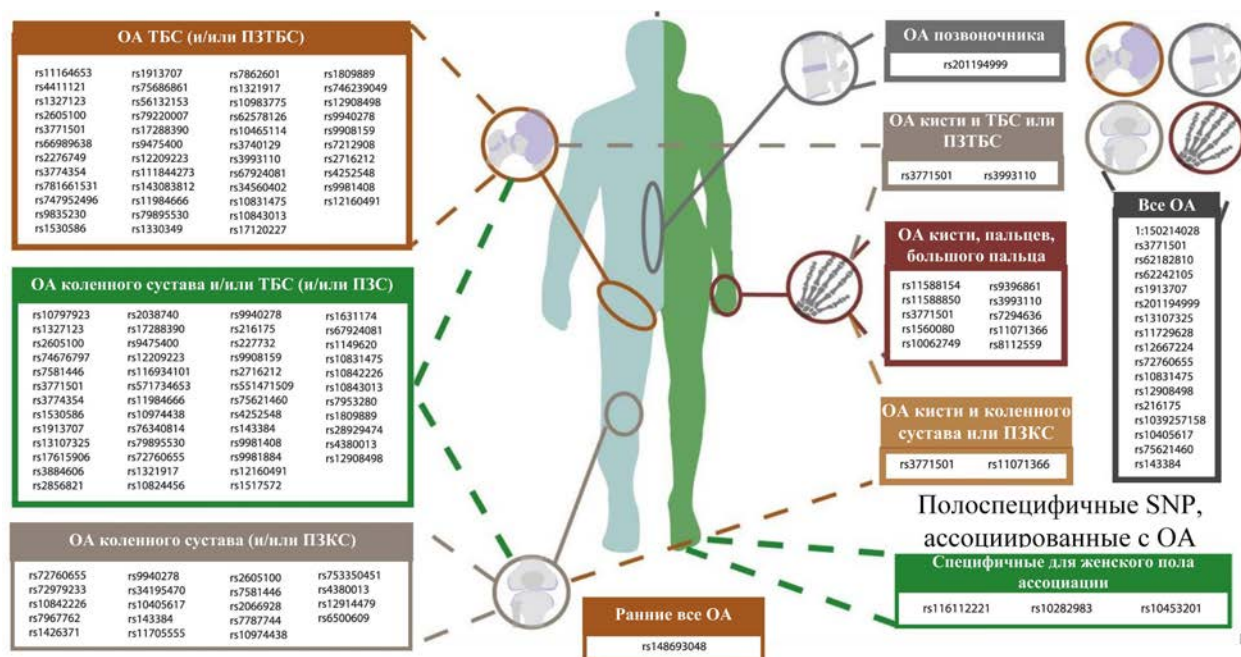


Рисунок 1.3 – Обзор всех значимых SNP, имеющих ассоциации с различными фенотипами остеоартрита (адаптировано по Voer C. G. и соавт. [96])

Примечание: ОА – остеоартрит; ТБС – тазобедренный сустав; ПЗТБС – полная замена тазобедренного сустава; ПЗС – полная замена сустава; ПЗКС – полная замена коленного сустава; SNP – однонуклеотидные полиморфизмы

Величины эффектов аллелей, связанных с риском ОА, невелики, при этом подавляющее большинство отношений шансов составляют $<1,5$. Причём отсутствуют генетические полиморфизмы с выраженным эффектом, наблюдаемые, например, при исследовании ассоциации генов HLA с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит [141]. Наибольшее отношение шансов, зарегистрированное на сегодняшний день для локуса ОА, составляет 16,70 для SNP в гене олигомерного матриксного белка

хряща (*COMP*), но данный полиморфизм ограничен обширной исландской родословной и отсутствует в других европейских популяциях.

В целом, ОА является примером распространённого полигенного заболевания, которое возникает из-за наследования множественных аллелей риска с умеренным индивидуальным воздействием. Это согласуется с моделью «порога ответственности» полигенных заболеваний. Эта модель предусматривает, что существует непрерывный нормально распределённый признак, выражающий риск возникновения заболевания, подверженный влиянию многих генов. При этом у лиц с силой влияющих факторов выше определённого значения развивается заболевание [140].

Существует два основных механизма, с помощью которых генетическая изменчивость может воздействовать на фенотип. Первый – это прямое влияние на структуру белка. Примером может служить результат генетического варианта, изменяющего код ДНК в кодирующей последовательности гена, что приводит к замене аминокислоты, в результате чего изменяется функция белка. Этот механизм характерен для многих менделевских заболеваний [231], однако он редко встречается при распространённых заболеваниях. Второй механизм заключается в изменении регуляции экспрессии генов, что приводит к увеличению или снижению уровня мРНК гена, а затем и уровня кодируемого белка. Этот механизм реализуется подавляющим большинством генетических вариантов при распространённых заболеваниях. Генетические локусы, в которых генотипы SNP связаны с такими изменениями уровней экспрессии генов, называются локусами количественных признаков экспрессии. Большинство генетических вариантов, которые до сих пор ассоциировались с распространёнными заболеваниями, расположены в некодирующих областях генома. В частности, менее чем 10% всех SNP, ассоциированных с остеоартритом, локализованы в последовательностях, кодирующих белок [140].

Boer C. G. и соавт. [96] в своём обзоре идентифицировали 637 генов с одной линией доказательств, указывающих на роль при остеоартрите. Из них было

выделено 77 генов, которые имеют как минимум 3 различных линии доказательств в поддержку их роли как эффекторных генов (Рисунок 1.4).



Рисунок 1.4 – Полиморфизмы эффекторных генов остеоартрита с высокой степенью достоверности (адаптировано по Воег С. Г. и соавт. [96])

Наивысшим уровнем достоверности характеризуются высокоэффекторные гены *CHST3*, *SMAD3* и *GDF5*, каждый из которых имеет 6 различных линий доказательств в поддержку их участия в развитии остеоартрита [96].

Ген *CHST3* (углеводная сульфотрансфераза 3) представляет собой недавно идентифицированный ген, который кодирует хондроитинсульфат, основной протеогликан, присутствующий в хрящах. Мутации в *CHST3* связаны с низким ростом, врождёнными вывихами суставов, косолапостью, синдромом Ларсена и дисплазией локтевых суставов. Также показано, что *CHST3* связан с дегенерацией дисков поясничного отдела [203].

Ген *SMAD3* кодирует одноимённый белок из семейства SMAD, который представляет собой ключевой внутриклеточный посредник передачи сигналов от

рецепторов трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor beta – TGF- β) в ядро хондроцита, что приводит к повышению синтеза коллагена II типа и протеогликана. Кроме того, данный фактор роста угнетает активность остеокластов, а также ферментов, вызывающих лизис хряща. В здоровом хряще характерна высокая степень экспрессии цитокина, в поражённой же при остеоартрите хрящевой ткани TGF- β практически отсутствует [2].

Ген *GDF5* кодирует одноимённый специфичный для хрящевой ткани фактор дифференцировки роста 5. Сообщалось об ассоциации между мутациями гена *GDF5* и многими скелетными дисплазиями, включая синдром Хантера-Томпсона, синдром Дюпана, хондродисплазию Греббе, брахидактилию [262].

Большинство эффекторных генов с высокой степенью достоверности связаны с развитием скелета (63 из 77) и деградацией суставов (50 из 77). Два из них кодируют структурные белки: *COL2A1* и *FBN2*. Ген *COL2A1* кодирует альфа-1 цепь коллагена II типа – важный структурный компонент хряща, играющий существенную роль в формировании суставов и росте костей. С нарушением функции гена *COL2A1* связан широкий спектр заболеваний, включая аномалии хрящей и костей, такие как спондилоэпиметафизарная дисплазия, дисплазия Книста и остеоартроз с ранним началом [142]. Ген *FBN2* кодирует фибриллин 2 – гликопротеин, который образует микрофибриллы во внеклеточном матриксе и играет главную роль во время раннего морфогенеза. Фибриллины обладают выраженным регулирующим эффектом иммунного ответа, воспаления и тканевого гомеостаза, играют важную роль в ремоделировании кости и регулируют локальную доступность костного морфогенетического белка (*bone morphogenetic protein* – BMP) и TGF- β .

Несколько генов связаны с сигнальными путями. Ген *VGLL4* кодирует один из белков рудиментарного семейства транскрипционных кофакторов, который функционирует во взаимодействии с транскрипционными факторами домена TEA (TEAD) [349], а снижение экспрессии *VGLL4* связано с активацией генов-мишеней канонического (β -катенин-зависимого) Wnt-сигнального пути [349].

Член семейства Wnt 1 (*WNT1*) и член семейства Wnt 10B (*WNT10B*) участвуют в Wnt-сигнальном пути, который играет установленную роль в патогенезе остеоартрита. Выявлена значимость мутаций в *WNT10B* в развитии дефектов конечностей и аномалий зубов, а мутации в *WNT1* связаны с незавершённым остеогенезом.

Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (ген *IGF1R*) обладает тирозинкиназной активностью, опосредует действие инсулиноподобного фактора роста и регулирует минерализацию хряща [149].

Синтаза оксида азота 3 (ген *NOS3*) кодирует изоформу синтазы оксида азота эндотелия сосудов. Продукт гена *NOS3* участвует в ремоделировании костей у крыс, а мутации данного гена ассоциированы со спорадическими дефектами конечностей у мышей.

Ген *LMX1B* кодирует LIM гомеобокс транскрипционный фактор 1 бета. Мутации в *LMX1B* вызывают редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся дистрофией ногтей, гипоплазией или отсутствием надколенников и дисплазией локтей и подвздошных рогов.

Ген *PTCH1* кодирует одноимённый белок-рецептор, являющийся компонентом пути передачи внутриклеточного сигнала *Hedgehog* и играющий важную роль в контроле пролиферации хондроцитов, а также в стимуляции остеогенеза во время формирования эндохондральной кости и продольного роста.

Ещё несколько недавно идентифицированных эффекторных генов с высокой степенью достоверности имеют связь с нейронами. Аугурин, белок, кодируемый геном *C2orf40* (также называемый *ECRG4*), участвует в развитии центральной нервной системы и демонстрирует связь с нейропатологическими особенностями болезни Альцгеймера и деменцией [29].

SNV вблизи гена *TSEN15* тесно связаны с антропометрическими признаками, которые имеют эпидемиологическую связь с остеоартрозом, такими как рост, распределение жира в организме и скорректированная окружность талии [143].

Гомеодоменный белок *Cux1* (*CUX1*) является транскрипционным фактором, участвующим в дифференцировке и синаптогенезе нейронов головного мозга. Экспрессия *Cux1* наблюдается в хондрогенных интерзонах во время развития конечностей, что подтверждает также регуляторную роль в формировании суставов.

Ген *TRIO* и f-актин-связывающего белка (*TRIOBP*) кодирует несколько изоформ белка через 2 промотора. *TRIOBP-1* повсеместно экспрессируется и взаимодействует с *TRIO* и f-актин-связывающим белком, которые вместе играют решающую роль в морфогенезе нейронов [285] и контролируют организацию актинового цитоскелета, подвижность и рост клеток [370].

Белок 2, родственник миотубуларину (ген *MTMR2*), играет важную роль в обеспечении контакта с клеточной мембраной, везикулярном транспорте и регуляции путей передачи сигнала. Мутации в *MTMR2* вызывают болезнь Шарко-Мари-Тута типа 4В, которая характеризуется генерализованной потерей крупных миелиновых нервных волокон и фокально складчатыми миелиновыми оболочками, что приводит к неадекватной передаче нервных сигналов к мышцам, и, как следствие, мышечной слабости и атрофии [323].

Повсеместно экспрессируемый CREB-связывающий белок (ген *CREBBP*), играет критическую роль во время развития нервной ткани, в частности, в регуляции размера мозга, правильной дифференцировке нервных клеток и миграции нервных клеток-предшественников [336].

Холинергический мускариновый рецептор 2 (ген *CHRM2*) участвует в опосредовании клеточных ответов. Анализ тканей крыс выявил его экспрессию во всех отделах мозга и в клетках нейробластомы человека. Изменения функции гена *CHRM2* предрасполагают к различным психоневрологическим заболеваниям и болезни Альцгеймера [74].

Синаптосомный-ассоциированный белок, 47 kDa (ген *SNAP47*) представляет собой один из компонентов белков прикрепления (SNARE), участвующих в слиянии внутриклеточных транспортных везикул с клеточной мембраной или органеллой-мишенью, такой как лизосома. Слияние,

опосредованное SNARE, является важным механизмом, который управляет синаптической передачей, развитием и ростом нейронов. SNAP47 играет роль в экзоцитарном режиме и морфогенезе нейронов [343].

Некоторые эффекторные гены играют иммунную или воспалительную роль. Например, ген *TLR4* кодирует toll-like рецептор 4 (TLR4), который играет фундаментальную роль в распознавании патогенов и активации врождённого иммунного ответа. TLR4 также активируется собственными молекулами организма-хозяина, в том числе генерируемыми повреждёнными тканями при различной скелетно-мышечной патологии. Это наряду с экспрессией генов в хондроцитах, остеобластах и синовиоцитах связывает *TLR4* с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, остеоартрит и остеопороз, где в качестве лечения предлагается модуляция или ингибирование *TLR4* [339].

Активация Т-лимфоцитов может привести к усиленному остеокластогенезу и резорбции кости путём влияния на экспрессию члена суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли 11 (*TNFSF11*). Ген *TNFSF11* кодирует лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-β (RANKL), цитокина, который связан с воспалительным ремоделированием костей. Его роль хорошо известна в остеокластогенезе. С повышенными уровнями RANKL также связана тяжесть ОА [220].

Первый член С-группы ядерных рецепторов третьего подсемейства (ген *NR3C1*) представляет собой глюкокортикоидный рецептор, который циркулирует в цитоплазме и участвует в воспалительной реакции. При остеоартрозе эндогенная передача сигналов глюкокортикоидов в остеобластах и хондроцитах отрицательно влияет на течение заболевания [205].

Фосфофруктокиназа (ген *PFKM*) играет важную роль в функционировании мышечной ткани. *PFKM* кодирует мышечный изофермент, который катализирует фосфорилирование фруктозо-6-фосфата во время гликолиза. Мутации в этом гене приводят к болезни Таруи (болезнь накопления гликогена 7 типа), которая представляет собой аутосомно-рецессивное нарушение обмена веществ, клинически характеризующееся непереносимостью физической нагрузки,

мышечными спазмами, миопатией физической нагрузки и компенсированным гемолизом.

Таким образом, обобщая современные представления о генетике остеоартрита, необходимо отметить, что благодаря достаточно строгому в плане критериев включения и исключения анализу полногеномных ассоциативных исследований, накоплен большой объём знаний о роли генетических факторов в развитии и прогрессировании ОА. На данный момент идентифицировано 223 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с ОА, из которых 100 присущи только определённым фенотипам заболевания. Также идентифицировано 637 генов, по крайней мере, с одной линией доказательств, указывающих на предполагаемый эффекторный ген при остеоартрозе. 77 генов имеют как минимум 3 различных линии доказательств в поддержку их роли эффекторного гена при ОА. При этом акцентируется внимание, что ОА является примером распространённого полигенного заболевания, которое возникает из-за наследования множественных аллелей риска с умеренным индивидуальным воздействием. Наивысшим уровнем достоверности в развитии остеоартроза характеризуются высокоэффекторные гены *CHST3*, *SMAD3* и *GDF5*. Большинство эффекторных генов с высокой степенью достоверности связаны с развитием скелета (63 из 77) и деградацией суставов (50 из 77). В целом, эффекторные гены, участвующие в развитии ОА, кодируют широкий спектр молекул, включающий структурные белки, сигнальные пептиды, ферменты, рецепторы, регуляторы иммунного ответа и воспаления.

Знание роли генетических маркеров ОА открывает перспективы развития персонализированного подхода – математическому прогнозированию степени предрасположенности к заболеванию у конкретного индивидуума задолго до манифестации заболевания, что даёт возможность заблаговременно и активно использовать потенциально защитные средства и подходы, ведущие к предупреждению или замедлению дегенеративно-дистрофического поражения суставов. В то же время, необходимо учитывать, что возникновение и прогрессирование патологии суставов обусловлено одновременным сочетанным

влиянием как генетических особенностей, так и ряда триггерных факторов риска заболевания.

Таким образом, к настоящему времени накоплен большой объём знаний об ОА как мультифакторном заболевании, в этиопатогенезе которого важную роль отводят взаимовлияющим друг на друга генетическим и триггерным (экзогенным) факторам. При этом необходимо учитывать, что роль не всех генетических полиморфизмов была исследована. Кроме того, результаты изучения тех генетических маркеров при ОА, которые анализировались в исследованиях, не всегда согласуются между собой. Это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований для расширения наших знаний о роли генетической предрасположенности при ОА. В связи с вышеизложенным, целесообразным является изучение вклада в этиопатогенез полиморфных вариантов таких генов, как *VDR*, *TNFRSF11B*, *TNFSF11*, *IL-6*, *CYP19A1*, *ESR1*, *COL1A1*, *LRP5*, функция которых имеет значение в патогенезе костной ткани и суставов. Тем более, что в отношении части из них не была проведена оценка их роли при ОА.

Несмотря на мультифакторность этиопатогенеза заболевания, тем не менее, к настоящему времени не была проведена комплексная оценка генетических и анамнестических факторов, взаимодействие которых между собой обуславливает риск развития ОА. И не рассматривалась на основании вышеуказанных показателей возможность создания математической модели, программы для расчёта риска развития ОА коленных суставов. Поэтому целесообразно проведение комплексного исследования с одновременным изучением как генетических факторов, так и широкого спектра данных анамнеза для выявления предикторов гонартроза. Именно такой подход позволит, используя современные методы математической обработки результатов, выявить наиболее сильные предикторы заболевания и создать формулу для определения риска развития ОА коленных суставов у женщин задолго до манифестации патологии. А практическое использование такой формулы даст возможность выделять группы

риска по заболеванию и своевременно проводить женщинам профилактические мероприятия.

1.4. Роль витамина D при остеоартрозе

Витамин D является стероидным гормоном, ответственным за регуляцию метаболизма кальция и фосфатов, а также за поддержание минерализации скелета. Кроме того, известно, что он обладает различными нескелетными эффектами из-за присутствия рецептора витамина D (VDR) в большинстве тканей. Экспрессия VDR обнаружена в иммунокомпетентных клетках, клетках скелетных мышц, кровеносных сосудов, кожи, нервной и жировой ткани и т.д.

Источником витамина D в организме являются пищевые продукты, такие как жирная рыба, грибы и продукты, обогащённые витамином D. Поступающий с пищей витамин обозначается витамином D₂, эргокальциферолом, который производится преимущественно растениями и грибами. Большая же часть витамина (витамин D₃) образуется в организме вследствие воздействия ультрафиолетовых лучей (Рисунок 1.5). Витамин D₃ представляет собой эндогенную форму, вырабатываемую в коже.

Биосинтез начинается с фотоизомеризации 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетового излучения с образованием превитамина D в тканях кожи. Затем превитамин D подвергается термозависимой изомеризации с образованием витамина D₃ (холекальциферола). Липофильный холекальциферол биологически неактивен и требует двух последовательных гидроксирования для достижения его наиболее активной формы. Чтобы это произошло, холекальциферол в комплексе с белком, связывающим витамин D (DBP), транспортируется в печень. Гидроксирование холекальциферола в печени с участием 25-гидроксилазы обуславливает образование 25-гидроксивитамина D₃ (кальцидиол, 25(OH)D₃). Именно эта форма витамина (кальцидиол) используется для определения насыщения организма витамином, так как имеет длительный период полувыведения (3-4 недели). В проксимальных канальцах почек с

помощью D-1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) вышеуказанный метаболит преобразуется в активную форму витамина D – 1 α ,25-дигидроксивитамин D3 (кальцитриол; 1,25(OH) $_2$ D3). Благодаря наличию фермента CYP27B1 образование кальцитриола может происходить не только в проксимальных канальцах почек, но и в макрофагах, остеобластах и остеокластах.

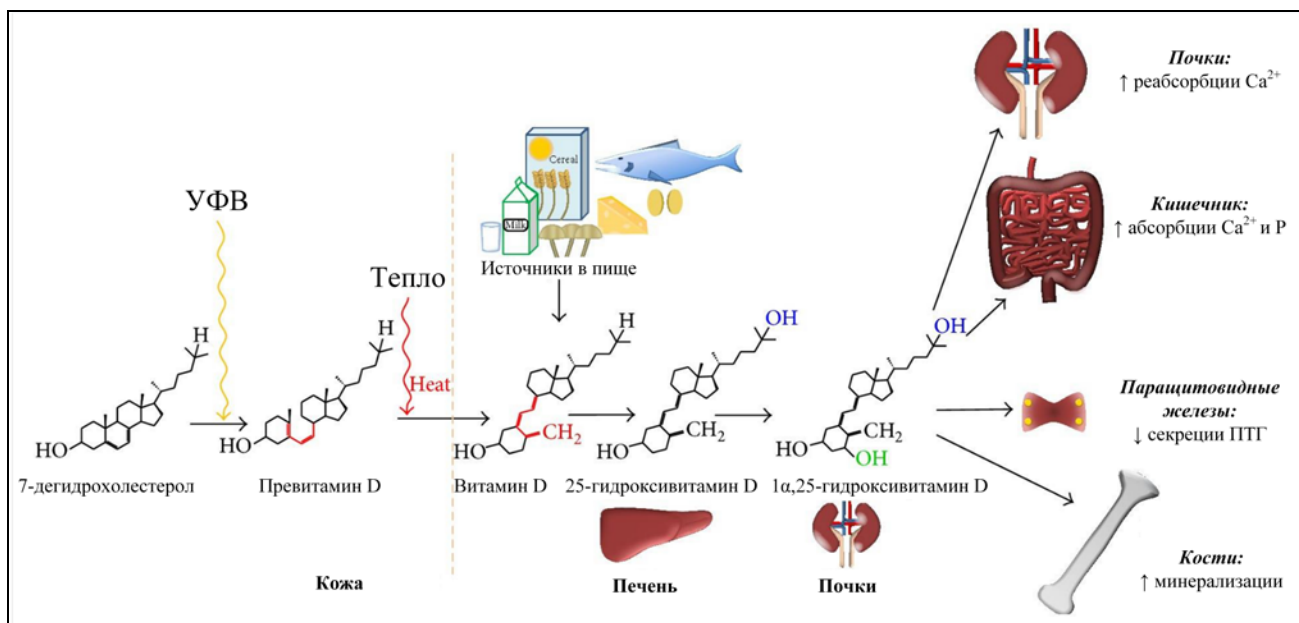


Рисунок 1.5 – Биосинтез витамина D и основные эффекты 1,25(OH) $_2$ D3 на различные органы (адаптировано по Mabey T. и соавт. [204])

Примечание: УФВ – ультрафиолетовое излучение В, ПТГ – паратиреоидный гормон, Са – кальций, Р – неорганический фосфор.

Оказывая выраженное влияние на минеральный гомеостаз, кальцитриол также обладает и прямыми эффектами на гомеостаз кости и суставов, так как такие клетки как хондроциты, остеобласты, остециты и остеокласты экспрессируют рецептор витамина D – VDR. Поскольку VDR наиболее обильно экспрессируется в остеобластах и остеоцитах, эти клетки считаются основными медиаторами сигналов 1,25(OH) $_2$ D3 в костях.

Хондроциты развиваются из мезенхимальных клеток-предшественников, обладающих многолинейным потенциалом. Эти предшественники дают начало гемопоэтическим стромальным клеткам костного мозга, хондроцитам,

остеобластам и адипоцитам [338]. Длинные кости развиваются посредством эндохондральной оссификации и хондроциты в ростовой пластинке ответственны за их удлинение не только за счёт пролиферации, но и за счёт увеличения объёма во время их дифференцировки в гипертрофические хондроциты. Во время этой дифференцировки хондроциты экспрессируют белки внеклеточного матрикса, включая различные типы коллагенов.

Существуют данные, указывающие на способность $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ модулировать в суставном хряще синтез внеклеточного матрикса посредством активации синтеза коллагена и активности мембранных АТФаз в хондроцитах. Также отмечается, что кальцитриол способен ингибировать активность MMP, предупреждать апоптоз хондроцитов и повышать синтез этими клетками сульфатированного глюкозаминогликана внеклеточного матрикса хрящевой ткани.

С другой стороны, ряд исследователей приводят данные, что витамин D оказывает негативное влияние на состояние хряща при ОА. Отмечается, что наличие экспрессии VDR на данных клетках связано с экспрессией матриксных металлопротеиназ, в частности, MMP-1, MMP-3 и MMP-9. MMPs ферментативно разрушают кость и хрящ, играя неблагоприятную роль в патогенезе ОА. Также хондроциты способны индуцировать экспрессию RANKL, оказывая влияние на остеокластогенез через VDR [358]. Кроме того, витамин D может приводить к гипертрофии и нарушению минерализации хондроцитов [17].

Остеобласты представляют собой одноядерные клетки, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток, причём данный процесс может стимулироваться $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Основной функцией остеобластов является формирование кости и минерализация. Данные клетки, особенно незрелые, экспрессируют VDR, являясь мишенями для передачи сигналов витамина D. При этом наблюдается изменённая фенотипическая экспрессия остеобластов при ОА. Corrado A. и соавт. [259] получили ряд интересных результатов при исследовании остеобластов, выделенных у пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава, а также у здоровых людей и пациентов с остеопорозом. Остеобласты пациентов с

ОА экспрессировали значительно более низкое соотношение RANKL/остеопротегерин (OPG) по сравнению с клетками здоровых и больных остеопорозом лиц, а экспрессия OPG в остеобластах пациентов с ОА была значительно выше, чем в контрольной группе и у пациентов с остеопорозом. В то же время, эти данные противоречат результатам Giner M. и соавт. [258], которые обнаружили, что секреция OPG выше в остеобластах лиц с остеопорозом по сравнению с больными ОА.

Витамин D, как известно, оказывает благоприятное действие на костную ткань путём стимуляции остеобластов через рецепторы VDR. Однако, как предполагается, в отдельных случаях его назначение может вызывать чрезмерную активность остеобластов. Отмечено, что при ОА приём витамина D вызывает усиление пролиферации остеобластов [259]. При этом на фоне лечения витамином D значительно нарастает продукция остеокальцина и щелочной фосфатазы, которые обеспечивают минерализацию кости [259]. По всей видимости эти эффекты витамина D могут быть, по крайней мере, отчасти, причиной субхондрального склероза и образования остеофитов, которые являются типичными признаками распространённого ОА.

Кроме того, установлено, что витамин D при остеоартрите усиливает продукцию остеобластами сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF. VEGF является цитокином, который обладает мощным ангиогенным действием. Причём отмечено, что увеличение его уровней имеет корреляцию с тяжестью ОА [264]. С одной стороны, увеличение кровоснабжения тканей сустава является положительным эффектом витамина D, который реализует своё действие через усиление образования VEGF, так как улучшается снабжение тканей сустава питательными веществами. С другой же стороны, рост сосудов в тканях сустава при ОА сопровождается расширением сети чувствительных нервов, что приводит к усилению болевых ощущений.

Остеокласты представляют собой крупные многоядерные специализированные макрофаги. Основная функция их заключается в резорбции минерализованной кости. Это происходит в лакуне резорбции в кислых условиях

под действием протеаз, таких как катепсин К, ММР-9 и устойчивая к тартрату кислая фосфатаза. Установлено, что высокие дозы витамина D могут усиливать резорбцию кости. Большей частью активация остеокластов при приёме витамина D может быть обусловлена не прямым его действием на остеокласты, а опосредованно через остеобласты, в которых усиливается экспрессия RANKL – важного остеокластогенного цитокина [365].

Исследования взаимосвязи ОА и витамина D достаточно противоречивы. Ряд авторов указывают на наличие связи между дефицитом витамина D и высокой вероятностью возникновения заболевания и прогрессирования ОА коленного и тазового суставов. Кроме того, приводятся данные, что дефицит витамина D в сыворотке крови вызывает деградацию суставной щели и повышенный рост остеофитов при ОА коленного сустава. Было также высказано предположение, что добавки могут замедлить прогрессирование заболевания у пациентов с дефицитом витамина D, но не имеют никаких дополнительных преимуществ у пациентов с оптимальным уровнем витамина. В качестве альтернативы приводятся данные об отсутствии деградации хряща при магнитно-резонансной томографии у людей с дефицитом витамина D. Также ряд исследований показал, что низкий уровень витамина D не связан с риском развития ОА коленного сустава, но ассоциирован, возможно, с интенсивностью прогрессирования уже имеющегося гонартроза [42]. В других работах показано, что добавка витамина D не эффективна для снижения болевых ощущений или замедления прогрессирования заболевания [42, 361]. Результаты клинического исследования установили, что добавки витамина D не оказывают никакого влияния на деградацию суставного хряща. Тем не менее, ряд исследований с участием пациентов, имеющих ОА, показал взаимосвязь между дефицитом витамина D и усилением развития симптомов заболевания, а также уменьшением суставной щели [232].

В исследовании Askari A. и соавт. [364] установлена связь между низким уровнем витамина D и повышенным риском ОА. Эта связь может быть объяснена несколькими механизмами. Предполагается, что инициировать развитие ОА

может дисбаланс субхондральной кости. Дефицит витамина D, вероятно, связан с дегенеративными изменениями, поскольку снижение уровня его в сыворотке приводит к ускорению процесса остеокластогенеза, резорбции кости и развитию ОА.

Второй механизм связан с наличием взаимосвязи между витамином D и мышечной слабостью. Результаты исследований показывают, что добавка витамина D снижает риск падений, что свидетельствует о положительном влиянии витамина на мышечную силу, костный баланс и здоровье пожилых людей. Эти результаты подтверждаются другими исследованиями, в которых наблюдались пациенты с ОА коленных суставов [353], свидетельствующими о том, что люди с дефицитом витамина D сталкиваются с большими проблемами при передвижении и повседневной деятельности, чем группа с нормальным уровнем витамина. Это указывает на то, что дефицит витамина D связан с мышечной слабостью, снижением качества жизни и усугублением течения ОА.

Третий механизм заключается в эффекте лечения ОА витамином D. Через рецепторы VDR в хондроцитах витамин D может регулировать активность матриксных металлопротеиназ. Однако ряд авторов показали, что витамин D не оказывает такого влияния, а использование добавок витамина D для улучшения течения ОА не обладает эффектом [361]. Причина этого, вероятно, связана с различиями в количестве или дозе принимаемого витамина или в различии исходного уровня витамина D в крови. Поэтому для изучения терапевтического воздействия витамина D на течение ОА требуются дополнительные исследования.

Четвёртый механизм основан на знании регулирующей роли витамина D в обмене кальция при ОА. Дефицит витамина D приводит к нарушению абсорбции кальция и гипокальциемии. Это вызывает вторичный гиперпаратиреоз. На этом фоне усиливается резорбция кости, снижается её минеральная плотность. А сочетание дефицита витамина D с высоким уровнем паратгормона сопровождается повышением риска ОА.

Витамин D известен не только своими функциями в поддержании кальциевого и фосфорного гомеостаза, но и своим иммуномодулирующим

действием на некоторые компоненты врождённой и адаптивной иммунной систем [69, 363]. Влияние витамина через активацию VDR на пролиферацию, дифференцировку и функцию разных типов иммунных клеток представлено на рисунке 1.6.

Активированные макрофаги и моноциты, индуцированные воздействием воспалительных цитокинов, например, ИФН- γ и передачей сигналов TLR, экспрессируют CYP27B1 и превращает 25(OH)D в 1,25(OH) $_2$ D3, который аутокринно и паракринно регулирует иммунную систему.

1,25(OH) $_2$ D3 оказывает существенное действие на факторы врождённого иммунитета, стимулируя пролиферацию макрофагов и продукцию провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β , а также эндогенных антимикробных пептидов, кателицидинов и дефенсинов. При наличии гранулематозного воспаления (например, туберкулёза, саркоидоза, грибковых инфекций и некоторых лимфом) избыточное количество 1,25(OH) $_2$ D3 может продуцироваться макрофагами, вызывая нерегулируемое повышение уровня 1,25(OH) $_2$ D3 в системном кровотоке, что приводит к гиперкальциемии и гиперкальциурии.

Витамин D оказывает регулирующее воздействие на активность и функцию антигенпрезентирующих клеток (АПК). Витамин подавляет выработку этими клетками ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23, экспрессию рецепторов TLR, антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II и, наоборот, усиливает продукцию ИЛ-10 с толерогенными свойствами [363]. В результате АПК утрачивают чрезмерную активность и становятся более толерогенными.

Благодаря своим свойствам влиять на АПК, а также Т- и В-лимфоциты, витамин D оказывает многогранное модулирующее действие и на адаптивный иммунитет. При этом эффектом витамина D является перестройка иммунной реактивности от воспалительной на толерогенную.

Известно, что витамин D оказывает влияние на дифференцировку Т-хелперов (Th), усиливая созревание регуляторных Т-клеток и подавляя – воспалительных Th1, Th9, Th17 лимфоцитов.

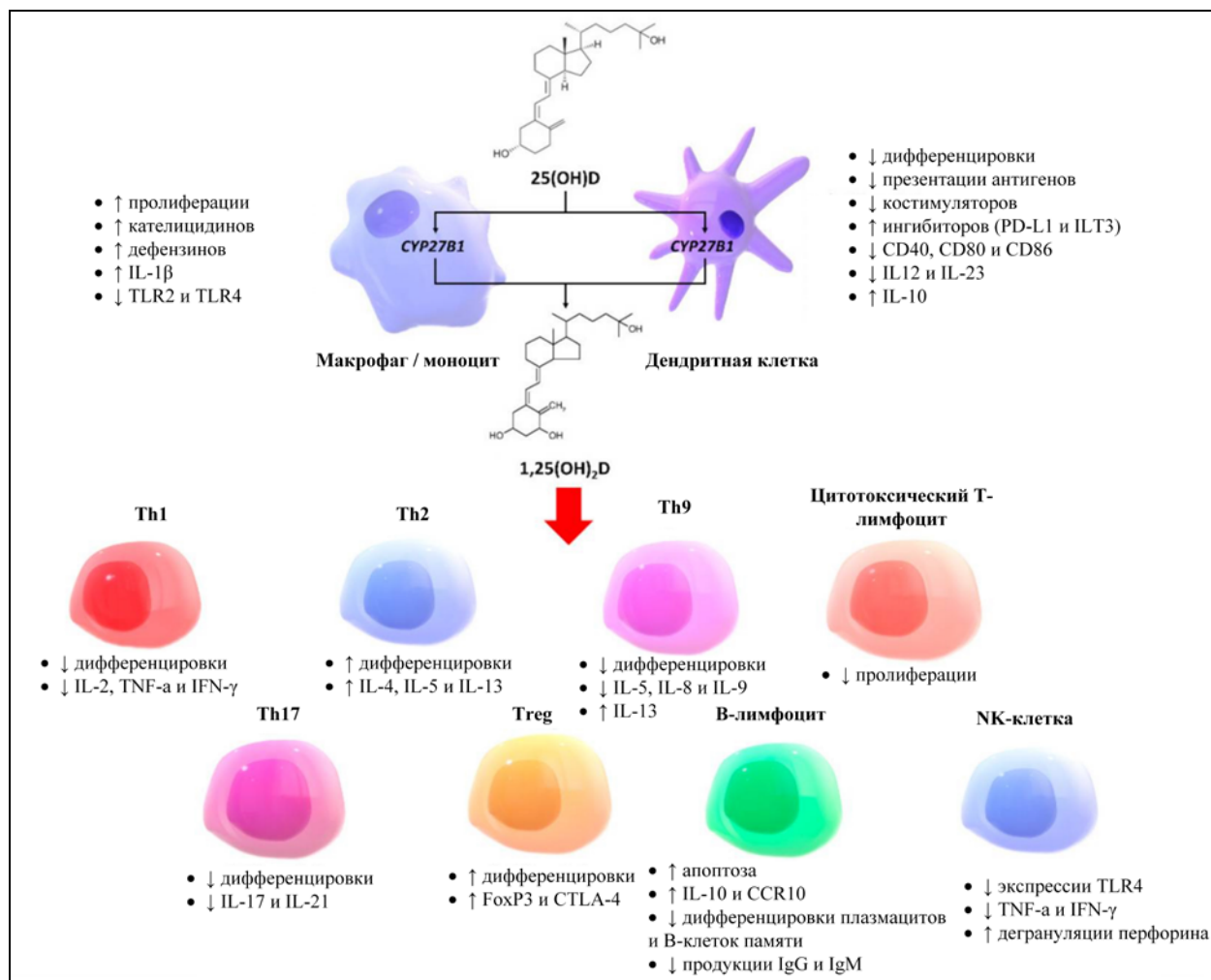


Рисунок 1.6 – Влияние витамина D на различные типы клеток врождённой и адаптивной иммунной систем (адаптировано по Charoenngam N., 2021 [70])

Примечание: ↑ – увеличение; ↓ – снижение; CCR10 – CC хемокиновый лиганд типа 10; CTLA-4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4; CYP27B1 – почечная 25-гидроксивитамин D-1-альфа-гидроксилаза; FoxP3 – член семейства FOX-белков, регулятор (транскрипционный фактор) развития и функционирования регуляторных Т-клеток; IFN-γ – интерферон-γ; IgG – иммуноглобулин G; IgM – иммуноглобулин M; IL – интерлейкин; ILT3 – иммуноглобулиноподобный транскрипт-3; NK-клетка – натуральная киллерная клетка; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1; Th – хелперная Т-клетка; Treg – регуляторная Т-клетка; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; TLR – toll-like рецептор.

Наряду с этим витамин D демонстрирует своё влияние и на функцию цитотоксических лимфоцитов, подавляя их пролиферацию. Установлено нарастание соотношения CD4/CD8 под влиянием высоких доз витамина D [360].

Помимо воздействия на Т-лимфоциты, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ оказывает ингибирующее влияние на выработку антител плазматическими клетками посредством нескольких механизмов. Витамин D вызывает апоптоз активированных В-лимфоцитов, тем самым подавляя гуморальный иммунный ответ. Витамин D индуцирует продукцию интерлейкина-10, который является противовоспалительным цитокином, а также СС хемокинового лиганда типа 10, тем самым подавляя образование В-клеток памяти и плазматических клеток. Эти эффекты, по всей видимости, и лежат в основе свойства витамина D снижать риск и тяжесть системной красной волчанки, диабета 1 типа и других аутоиммунных заболеваний [202].

Важно учитывать, что добавление витамина D или повышение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке не всегда эквивалентно активации VDR в иммунных клетках, поскольку циркулирующий $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ регулируется паратиреоидным гормоном и фактором роста фибробластов-23, а пациенты с низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ могут иметь нормальный или даже высокий уровень циркулирующего $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать наличие большого количества свидетельств, доказывающих участие витамина D в различных звеньях патогенеза ОА. Во-первых, влияние $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на развитие патологии обусловлено воздействием непосредственно на клетки сустава – хондроциты, остециты, остеобласты и остеокласты, как прямо через соответствующие рецепторы, так и опосредованно. В результате наблюдается изменение хондро- и остеогенеза суставных структур. Кроме того, витамин D стимулирует ангиогенез, что ведёт к увеличению кровоснабжения тканей в суставе и положительно сказывается на восстановлении хряща при ОА.

Немаловажную роль также играет способность витамина D снижать интенсивность воспаления в суставе, оказывая регулирующее влияние на различные факторы врождённого и адаптивного иммунитета. При этом дефицит витамина обуславливает нарушения функции различных типов иммунокомпетентных клеток, увеличение продукции провоспалительных и

снижение – противовоспалительных цитокинов. Всё это сопровождается нарастанием воспалительного компонента при ОА.

Исходя из этого, роль дефицита кальцитриола в развитии ОА, по всей вероятности, не ограничена только лишь нарушением абсорбции кальция и фосфора и снижением выраженности прямых благоприятных эффектов $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на клетки сустава. Скорее всего, развитие ОА является также результатом и вызванных дефицитом витамина D иммунных, воспалительных нарушений.

Таким образом, предполагается, что дефицит витамина D может быть одним из факторов развития и прогрессирования ОА. Основанием для такого суждения являются благоприятные эффекты витамина на ткани сустава, а также его иммуностропные свойства, в том числе противовоспалительные эффекты на системном и локальном уровнях. Однако выводы ряда исследований носят противоречивый характер. Кроме того, не исследован статус витамина D в зависимости от полиморфизмов генов, имеющих связи с развитием гонартроза.

Поэтому необходимы дополнительные исследования для определения роли витамина D в патогенезе ОА коленных суставов на генетическом, молекулярном и клиническом уровнях, в частности изучение показателей витамина в зависимости от клинических характеристик заболевания, особенностей его течения, генетических полиморфизмов. А патогенетическое и клиническое обоснование благоприятных эффектов препаратов витамина D в лечении женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов позволит более широко использовать холекальциферол в комплексной терапии заболевания.

1.5. Клеточные и гуморальные факторы патогенеза остеоартроза

1.5.1. Характеристика клеточного состава синовиальной оболочки при остеоартрозе

ОА – сложное заболевание, характеризующееся патологическими изменениями во всех тканях сустава, включая хрящи, субхондральную кость, связки, мениски, суставную капсулу и синовиальную оболочку. Широко распространённая гипотеза патогенеза ОА предполагает первоначальное повреждение, часто биомеханическое, любой из этих структур, что приводит к высвобождению медиаторов, активирующих различные пути воспаления, повреждающие хрящ. Тем не менее, всё больше данных указывает на то, что незначительное синовиальное воспаление (синовит) способствует рентгенологическому прогрессированию и прогрессированию боли при ОА.

Оценка подмножеств воспалительных клеток синовиальной оболочки у пациентов с ОА, перенёсших эндопротезирование коленного сустава, показала крайне гетерогенные клеточные популяции. Выявлено 12 различных профилей экспрессии в клетках синовиальной оболочки, включая синовиальные субинтимальные фибробласты, синовиальные интимальные фибробласты, клетки *HLA-DRA*⁺ (иммунорегуляторные макрофаги и воспалительные макрофаги, дендритные клетки, активированные провоспалительные моноциты) и др. [128].

Синовиальные макрофаги при ОА. Макрофаги являются наиболее распространёнными иммунными клетками в синовиальной оболочке, составляя 12–40% синовиальных иммунцитов, они управляют фазами воспаления и разрешения после повреждения ткани [304]. Макрофаги также являются основной популяцией лейкоцитов в синовиальной жидкости при ОА коленных суставов (36,5% лейкоцитов), за которыми следуют Т-лимфоциты (25%) [308]. В частности, субпопуляция *CD14*⁺*CD16*⁺ макрофагов (35% от общей популяции макрофагов в синовиальной жидкости) экспрессирует маркер зрелых макрофагов 25F9 (17,3% *CD14*⁺ *CD16*⁺ макрофагов), что указывает на их активацию [308]. При этом

отношение макрофагов CD14⁺ к общему количеству макрофагов является предиктором оценки исхода травмы колена и остеоартроза и оценки WOMAC, независимо от экспрессии CD16 этой подгруппой макрофагов [308]. Показано, что 12,8% клеток синовиальной оболочки относится к HLA-DRA⁺, и включает иммунорегуляторные и провоспалительные макрофаги, дендритные клетки, провоспалительные фибробласты и В-клетки [304]. Количество активированных макрофагов в коленных суставах при ОА коррелирует с рентгенологической тяжестью и симптомами ОА, включая боль и скованность.

Исходя из вышеизложенного, с целью разработки нового метода лечения больных с ОА были предприняты попытки подавить инфильтрацию провоспалительных макрофагов в синовиальную оболочку. В экспериментальной работе на мышах с индуцированным ОА было достигнуто снижение выраженности синовита и дегенерации хряща путём ингибирования СС-хемокинового лиганда типа 2 (CCR2), функция которого направлена на привлечение в очаг воспаления моноцитов крови [63]. Истощение синовиальных макрофагов путём внутрисуставной инъекции анти-CD14-конъюгированных магнитных шариков или липосом, нагруженных клодронатом, снижало выработку ИЛ-1 β , ФНО- α и матриксных металлопротеиназ синовиальными фибробластами. Это сопровождалось уменьшением интенсивности повреждения хряща и образования остеофитов.

Провоспалительная или противовоспалительная способность макрофагов определяется на основе их эффекторной функции, программы транскрипции и метаболизма, а также экспрессии поверхностных маркеров. Установлено, что концентрация маркеров макрофагов CD14 и CD163 в синовиальной жидкости, крови и синовиальной оболочке связана с фенотипическими исходами ОА [95]. При этом уровни CD14 и CD163 в синовиальной жидкости также связаны с выраженностью развития остеофитов, тогда как уровни CD14 в синовиальной жидкости и CD163 в сыворотке – с выраженностью сужения суставной щели. Тяжесть симптомов ОА коленного сустава имеет ассоциацию с уровнями CD14 в синовиальной жидкости [95]. Провоспалительные макрофаги в синовиальной

оболочке демонстрируют повышенную продукцию матриксных металлопротеиназ (включая MMP1, MMP3, MMP13 и MMP9), агреканиз (включая ADAMTS4 и ADAMTS5) и циклооксигеназы 2 (COX-2), что приводит к суставной дегенерации. Кроме того, секреция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и онкостатина М стимулирует деструктивные процессы в хондроцитах и мезенхимальных клетках, подавляет синтез коллагена II типа (незаменимого компонента здорового суставного хряща) и агрекана, ограничивая хондрогенез [155].

Противовоспалительные макрофаги экспрессируют рецепторы маннозы MRC1 и MRC2, которые связываются с коллагеном и способствуют его интернализации и лизосомальной деградации. Улучшение метаболизма коллагена сопровождается восстановлением гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса в суставе и уменьшением разрушения хряща. Важно отметить, что коллаген II типа участвует в поддержании экспрессии противовоспалительных генов в макрофагах, а также прохондрогенных цитокинов.

Фенотипирование макрофагов также идентифицировало подмножества альтернативно активированных макрофагов (т.е. макрофагов, которые не обладают ни провоспалительными, ни противовоспалительными поверхностными маркерами), которые с большей долей вероятности участвуют в снижении воспаления [151]. Синовиальные макрофаги при ОА, которые не полностью совпадают с профилями экспрессии поверхностных маркеров, соответствующими классическим провоспалительным или противовоспалительным фенотипам, демонстрируют профиль экспрессии генов, свидетельствующий об усиленной фагоцитарной и иммуносупрессивной активности.

Эти результаты свидетельствуют о том, что смещение макрофагов в сторону фенотипов, которые могут способствовать восстановлению повреждённого суставного хряща, может представлять собой интерес в плане лечения ОА. В частности, ряд терапевтических вмешательств способен модифицировать фенотипы макрофагов в синовиальной оболочке. Например, глюкокортикостероиды увеличивают долю CD163⁺ FR β ⁺ макрофагов и снижают

долю CD68⁺ макрофагов в синовиальной оболочке у пациентов с ОА, что приводит к уменьшению образования остеофитов [342]. Аналогичным образом, клеточно-опосредованная генная терапия, которая позволяет локализовать доставку TGF- β 1, приводит к снижению тяжести течения ОА и уменьшению боли, снижению повышенных уровней воспалительных маркеров в суставах и потенцированию продукции противовоспалительного ИЛ-10 [244].

Фибробластоподобные синовиоциты (ФПС) при ОА. ФПС представляют собой специализированные мезенхимальные клетки, которые вырабатывают синовиальную жидкость, богатую лубрицином и гиалуроновой кислотой, концентрация которых снижается в синовиальной жидкости при ОА. Вязкость синовиальной жидкости также снижается при ОА и может усиливать боль в суставах, так как поддерживающая вязкость терапия внутрисуставным введением гиалуроновой кислоты снижает выраженность боли у пациентов с ОА. Трансформация здоровых ФПС в активированные и патологические клетки широко изучалась при ревматоидном артрите и в меньшей степени при ОА. Среди многих факторов, которые активируют ФПС при ОА, стоит отметить фоллистатин-подобный белок 1 (FSTL1), избыточно экспрессируемый в синовиальной оболочке при ОА, уровень которого коррелирует с тяжестью течения заболевания. Активированные ФПС секретируют провоспалительные цитокины, хемокины и протеолитические ферменты (металлопротеиназы и аггреканы), тем самым способствуя распространению воспаления и разрушению хрящевого матрикса.

Различные фенотипы ФПС и их роль в патогенезе ОА были описаны в исследованиях последних нескольких лет. Установлено, что транскриптомные профили синовии и ФПС, выделенных у пациентов с ОА, различались в зависимости от стадии ОА, а также от наличия или отсутствия болевых ощущений в конкретной зоне сустава [309]. Транскриптом синовиальной оболочки из зон боли у пациентов с ранним ОА характеризовался повышенной экспрессией профибротических и провоспалительных генов, тогда как транскриптом как ранней, так и конечной стадии ОА показал повышенную

регуляцию нескольких ноцицептивных сигнальных путей и генов роста нейронов [309]. Анализ синовиального эксплантата ФПС показал, что профиль экспрессии генов кластера ФПС, представляющего зону боли при ОА на конечной стадии, был связан с передачей сигналов эйкозаноидов. Наиболее активными функциями этих клеток были «миграция клеток» и «жизнеспособность клеток» [309].

Другие синовиальные клетки при ОА. Нейтрофилы являются ещё одним типом клеток, которые обнаруживаются в коленном суставе при остеоартрите и значительно преобладают в синовиальной жидкости по сравнению с синовиальной тканью [303]. Секреция этими клетками ключевых протеолитических ферментов эластазы и липокалина, коррелирует с повреждением хряща и рентгенологическим прогрессированием ОА [303].

Тучные клетки также присутствуют в синовиальной оболочке и связаны с воспалением и разрушением хряща при ОА. Синовиальная жидкость у людей с ОА обогащена триптазой – специфичным для тучных клеток ферментом, который высвобождается во время их дегрануляции [162]. Дефицит тучных клеток снижает потерю хряща, образование остеофитов и синовита у мышей с ОА [162]. Кроме того, зависимость от тучных клеток продукция простагландина D2 в ответ на повышение уровня фактора роста нервов (NGF) приводит к увеличению передачи ноцицептивных сигналов в суставах при ОА [277].

В суставных структурах присутствуют также эндотелиальные клетки, а ангиогенез вовлечён в патогенез ОА. Гистологический анализ синовиальной оболочки при ОА выявил перициты во всех кровеносных сосудах, что позволяет предположить, что эти сосуды зрелые и стабильные. Это может объяснить персистирующее воспаление при ОА. Важную роль в патогенезе ОА играет эндотелиально-клеточный VEGF, поскольку концентрация его в сыворотке и синовиальной жидкости положительно коррелирует с WOMAC, рентгенологической тяжестью ОА, наличием остеофитов и мощностью доплеровского ультразвукового сигнала синовита.

Исследователи, изучающие состав синовиальной оболочки, также сообщают о присутствии Т-лимфоцитов, в том числе Th1, Th2, Th9, Th17, Th22,

регуляторных Т-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов даже на самых ранних стадиях заболевания [253]. Хотя было описано, что изменение профиля подтипов Т-лимфоцитов коррелирует с активностью заболевания и болью, роль данных клеток в развитии и прогрессировании ОА ещё предстоит определить [311].

Присутствие различных клеточных элементов в синовиальной ткани может усложнить гистологическую оценку синовиальной оболочки ОА. Однако мы должны учитывать, что именно нарушение равновесия и взаимодействия между этими типами клеток формируют прогрессирование и симптоматику ОА. Поэтому понимание клеточного состава и клеточных медиаторов в этой сложной сети имеет решающее значение в патогенезе ОА.

Таким образом, обобщая современные представления о роли различных клеточных факторов в патогенезе остеоартрита, необходимо отметить наличие синовиального воспаления, ключевую роль в развитии которого отводят макрофагам. При этом пациенты с ОА характеризуются преобладанием фенотипа М1 – классически активированных макрофагов с выраженным провоспалительным эффектом. Данные клетки демонстрируют повышенную продукцию матриксных металлопротеиназ, аггреканиз и циклооксигеназы 2, усиливающих дегенерацию хрящевой ткани. Кроме того, в патогенезе поражения суставов при ОА немаловажное участие принимают также Т-лимфоциты. Среди них особая роль отводится Т-хелперным клеткам, цитотоксическим Т-лимфоцитам и Т-клеткам памяти. В свою очередь, среди Т-хелперных клеток при ОА регистрируется рост числа Т-хелперов I типа, Th9-клеток, Th17-клеток и фолликулярных хелперных Т-клеток на фоне отсутствия динамики числа Th2- и Th22-клеток или снижения числа Treg-клеток. Нарушение баланса цитокинов и хемокинов, вырабатываемых указанными субпопуляциями Т-лимфоцитов, является причиной запуска ряда механизмов возникновения и прогрессирования воспалительного процесса и поражения суставов. Немаловажная роль в развитии и прогрессировании ОА отводится также нейтрофилам. Данные клетки рекрутируются в синовиальной капсуле и способствуют секреции ряда цитокинов

и хемокинов в синовиальной жидкости, которые способствуют развитию воспаления. Кроме того, продуцируемая нейтрофилами эластаза усиливает деградацию хряща, апоптоз хондроцитов, несбалансированное ремоделирование субхондральной кости и образование остеофитов.

1.5.2. Молекулярные маркеры воспаления при остеоартрозе

Синовиальная оболочка при ОА представляет собой богатую среду, содержащую широкий спектр метаболитов и растворимых факторов, которые способствуют как воспалению, так и повреждению хряща.

Активные формы кислорода. Нарушение функции митохондрий сопряжено с увеличением продукции активных форм кислорода (АФК) [210]. Одной из причин развития дисфункции митохондрий является старение организма. С возрастом снижается их целостность, нарушается митохондриальное дыхание. Это один из механизмов, объясняющих прямую корреляцию возраста с развитием ОА. Например, у преждевременно стареющих мышей чаще обнаруживается остеопения и изменения в эпифизарной трабекулярной кости и субхондральной кортикальной пластинке, а также повышается количество гипертрофических хондроцитов в суставном кальцинированном хряще [245]. Важно отметить, что при оценке однонуклеотидных полиморфизмов митохондриальной ДНК были определены гаплогруппы ДНК как потенциальные биомаркеры для диагностики или прогноза ОА.

Старение также связано с хроническим воспалением слабой интенсивности. Это может быть ещё одним объяснением связи между возрастом и патологией суставов. Доказано, что нарушение функции митохондрий и увеличение продукции активных форм кислорода вызывает усиление экспрессии провоспалительных цитокинов. При этом сохраняется и провоспалительный фенотип макрофагов. Всё это в совокупности влияет на развитие и прогрессирование ОА.

Оксид азота. Хондроцитами в поражённом ОА суставе отмечается чрезмерная продукция оксида азота (NO). NO опосредует продукцию медиаторов воспаления, ангиогенез и разрушение хряща. Кроме хондроцитов, важным источником NO в поражённом суставе при ОА могут выступать провоспалительные макрофаги [326]. Установлено, что ингибирование индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) резко снижает выработку катаболических и провоспалительных факторов и риск ОА у животных. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, полученные на моделях у животных, тем не менее, аналогичных выводов при клинических испытаниях пока ещё не сообщалось.

Сукцинат. Провоспалительные макрофаги при ОА демонстрируют дисфункциональный цикл Кребса. Это приводит к накоплению сукцината, который перемещается из митохондрий в цитозоль для предотвращения гидроксирования и деградации фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (HIF1 α). HIF1 α является ключевым транскрипционным фактором, участвующим в продукции ИЛ-1 β , основного провоспалительного цитокина в патогенезе ОА. При этом повышается и экспрессия ИЛ-4 [297], цитокина, который индуцирует поляризацию макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа.

Простагландины и другие биоактивные липиды. Как ИЛ-1 β , так и ИЛ-18 значительно увеличивают продукцию простагландина E2 (PGE-2) в синовиальной оболочке после повреждения суставного хряща [366]. В синовиальной жидкости пациентов с ОА коленного сустава отмечается выраженная корреляция уровней ИЛ-18 и PGE-2. PGE-2 является важным участником воспалительного процесса при ОА, участвуя в усилении продукции аггреканаз, MMP13, iNOS и ИЛ-6, что способствует синовиту и усилению гипералгезии. В синовиальной жидкости пациентов с ОА также в достаточно высокой концентрации обнаруживается PGE-2 [230], который, как предполагается, потенцирует ноцицепцию [277].

DAMP и алармины. Чрезмерное механическое напряжение или травма приводит к высвобождению молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP). DAMP взаимодействуют со специфическими рецепторами

распознавания паттернов (PRR), включая TLR, и активируют факторы врождённого иммунитета с развитием воспаления. DAMP, участвующие в ОА, очень гетерогенны и включают фрагменты хрящей, белки ЭПР, секретируемые внутриклеточные белки, белки плазмы и др. [320].

Белок группы высокой мобильности В1 (HMGB1) представляет собой негистоновый ядерный белок, который обеспечивает стабильность фактора транскрипции и нуклеосом. HMGB1 действует как эндогенный медиатор и высвобождается из активированных цитокинами клеток и повреждённых или некротизированных клеток, поддерживающих воспалительную реакцию. В суставах при ОА HMGB1 секретируется повреждёнными и некротизированными хондроцитами. В синовиальной оболочке и синовиальной жидкости при ОА уровни HMGB1 увеличены и коррелируют с тяжестью течения заболевания [307].

Белки теплового шока (HSPs) – это белки, синтез которых усиливается при клеточном стрессе. Они действуют как шапероны, обеспечивая правильную нативную структуру других белков клетки. Тем самым HSPs способствуют выживаемости клеток и сохранению их функции. Наиболее многочисленными представителями семейства HSP в синовиальной оболочке при ОА являются HSP60, HSP70 и HSP90. Уровни HSP70 в сыворотке и синовиальной жидкости у пациентов с ОА коленного сустава выше, чем у здоровых лиц, и коррелируют с рентгенологической тяжестью заболевания [77].

Члены семейства белков S100 представляют собой внутриклеточные кальций-связывающие белки, которые участвуют в регуляции цитоскелета и миграции клеток. В том числе изменение их продукции и их биологические эффекты свойственны остеоартрозу. В частности, повышение экспрессии S100A9 при ОА в синовиальной ткани приводит как к повреждению хряща, так и появлению остеофитов [27]. При этом показатели S100A8 или S100A9 в сыворотке крови имеют корреляцию с тяжестью клинических проявлений заболевания [116].

В патогенезе ОА также установлена роль Nod-подобного рецептора NLRP3, который участвует в механизмах врождённого иммунитета. В частности, *NLRP3*

участвует в процессе образования провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18. Синтез этих цитокинов происходит в 2 этапа. На первом этапе происходит активация NF- κ B-зависимой транскрипции генов *NLRP3*, *IL1B*, *p62*, *SLC44A1* и синтез митохондриальной ДНК [73, 221]. На втором этапе выполняется сборка инфламмасы NLRP3, активация каспазы 1 и процессинг pro-IL-1 β и pro-IL-18 до зрелых цитокинов. В синовиальной оболочке при ОА эктопическое отложение кристаллов гидроксиапатита, микрокристаллов дигидрата пирофосфата кальция и кристаллов моносодийурата и АТФ, высвобождаемого из некротизируемых клеток, выявляется макрофагами и активизируется NLRP3 с последующим усилением экспрессии ИЛ-1 β и ИЛ-18. Учитывая вышеизложенные эффекты NLRP3 в патогенезе остеоартрита, этот фактор был предложен в качестве биомаркера для диагностики ОА [224].

Следует отметить, что наличие кристаллов моноурата натрия в суставе связано с повышением уровня ИЛ-1 β в синовиальной жидкости, тяжестью ОА, рентгенологическим прогрессированием и образованием остеофитов. ИЛ-1 β индуцирует катаболизм хондроцитов, повышает активность матриксных металлопротеиназ и агреканы ADAMTS5, подавляет синтез протеогликанов [366]. Патогенетическая роль ИЛ-1 β в синовиальной оболочке ОА также может быть частично обусловлена отсутствием продукции хондроцитами природного антагониста ИЛ-1 β – антагониста рецептора ИЛ-1 (IL-1Ra) [304].

Доклинические исследования с использованием рекомбинантного IL-1Ra (анакинра) продемонстрировали выраженный терапевтический эффект на животных моделях за счёт улучшения экспрессии лубрицина, сохранения целостности хряща и уменьшения синовиальной гиперплазии, воспалительной клеточной инфильтрации при ОА. Кроме того, в предварительном анализе рандомизированного контролируемого исследования по профилактике сердечно-сосудистых событий, лечение канакинумабом (анти-ИЛ-1 β) было связано со снижением частоты эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [107, 195]. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании внутрисуставная инъекция анакинры не улучшала симптомы ОА по сравнению с

плацебо [181]. Эти несопоставимые результаты привели к отсутствию консенсуса в отношении использования данной терапии при ОА, на основании вывода о том, что ингибирования одного только ИЛ-1 β недостаточно для блокирования патогенеза заболевания. В этом смысле ингибиторы воспаления NLRP3, которые блокируют не только продукцию ИЛ-1 β , но также продукцию ИЛ-18 и активной каспазы 1, могут быть более эффективным вмешательством. В синовиальной оболочке при ОА ИЛ-18 способствует пролиферации хондроцитов и экспрессии COX-2, iNOS и матриксных металлопротеиназ, а также повышает продукцию ИЛ-6, дополнительно поддерживая прокатаболическую среду. Важно отметить, что активная каспаза 1 также расщепляет гасдермин D, высвобождая активную аминоконцевую часть, которая обладает пиропототической активностью (путём образования пор). Это может способствовать поддержанию персистирующего воспаления в синовиальной оболочке [292].

Комплемент. Факторы комплемента более активно экспрессируются в основных тканях, вовлечённых в ОА, включая хрящи, кости и синовиальную оболочку, у пациентов с ОА по сравнению со здоровыми лицами [88]. Более того, экспрессия эффекторов комплемента выше, а экспрессия ингибиторов комплемента ниже в синовиальной оболочке пациентов с ОА, чем у здоровых доноров. Кроме того, дефицит компонентов комплемента C5 и C6 защищает от развития синовита и повреждения хряща на животных моделях, а активация комплемента связана с повышенной продукцией белков, разрушающих внутриклеточный матрикс, и медиаторов воспаления при ОА.

1.5.3. Цитокины и хемокины, участвующие в патогенезе остеоартроза

Одним из важнейших факторов патогенеза ОА является нарушение баланса цитокинов в пользу провоспалительных цитокинов, которые своим действием инициируют порочный круг, приводящий к конечным эффектам в виде повреждения хряща и других внутрисуставных структур за счёт активации катаболических ферментов, матриксных металлопротеиназ и аггреканиз ADAMTS

(дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом) (Рисунок 1.7). Наиболее важными медиаторами воспаления в патогенезе ОА являются ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, активирующие множество различных сигнальных путей. Частью этого каскадного процесса являются хемокины, которые привлекают воспалительные клетки в сустав, что дополнительно способствует секреции воспалительных факторов и прогрессированию заболевания.

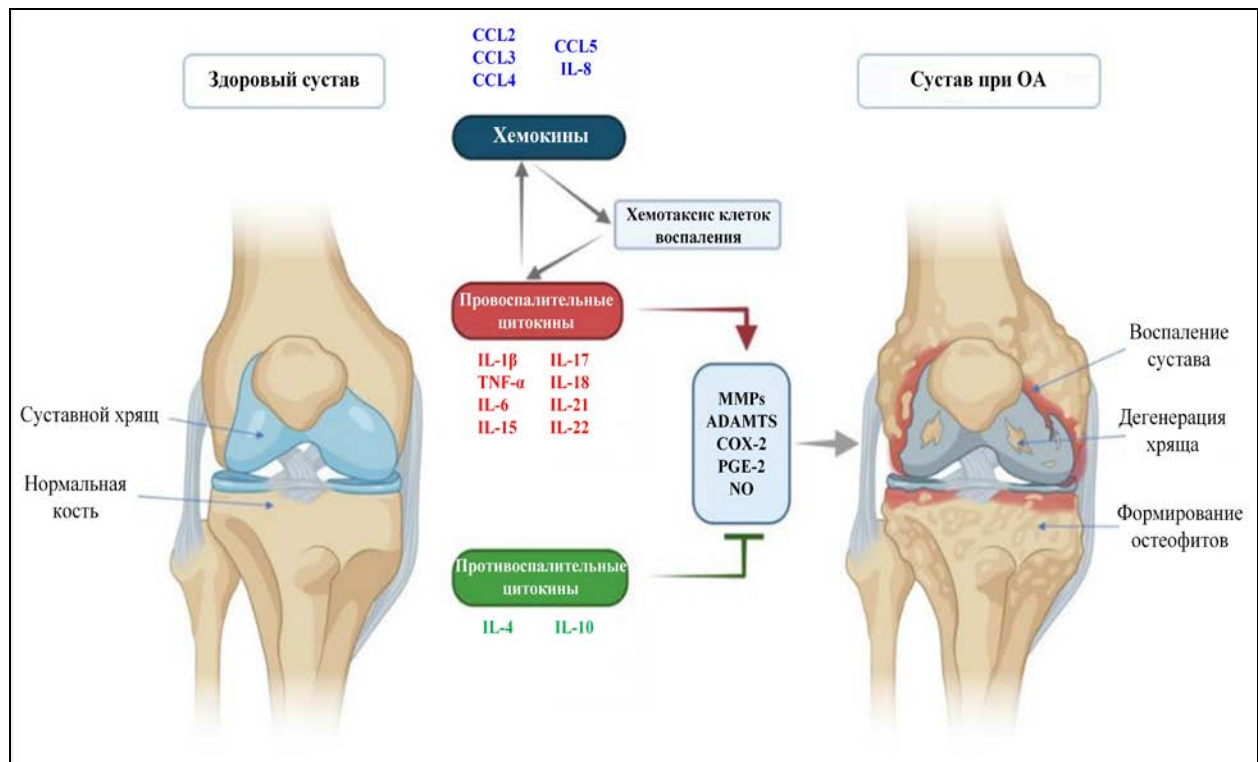


Рисунок 1.7 – Основные воспалительные факторы в патогенезе остеоартрита
(адаптировано по Molnar V. и соавт. [94])

Примечание: IL – интерлейкин; CCL-CC – хемокиновый лиганд; TNF- α – фактор некроза опухоли α ; MMPs – матриксные металлопротеиназы; ADAMTS – дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом; COX-2 - циклооксигеназа-2; PGE-2 – простагландин E2; NO – оксид азота.

Провоспалительные цитокины. ИЛ-1 β – является одним из основных провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе многочисленных заболеваний. Он относится к суперсемейству ИЛ-1, в которое входят также ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-36 α , ИЛ-36 β , ИЛ-36 γ , ИЛ-36RA, ИЛ-37, ИЛ-38 и IL-1Ra. Цитокин

достигает своих эффектов за счёт связывания с рецептором, называемым рецептором ИЛ-1 типа I (IL-1RI), трансмембранным белком, который также является сайтом связывания ИЛ-1 α и IL-1Ra [129]. IL-1Ra конкурирует за сайт связывания IL-1RI с ИЛ-1 β с антагонистической активностью. Эти рецепторы экспрессируются на ряде типов клеток коленного сустава, включая хондроциты, синовиоциты, остеобласты, остеокласты и воспалительные клетки, такие как макрофаги. Кроме того, было замечено, что при ОА количество IL-1RI увеличивается в изолированных хондроцитах человека *in vitro*.

Связываясь с рецептором, ИЛ-1 β активирует несколько сигнальных путей, которые в совокупности приводят к прогрессированию ОА. IL-1Ra связывается с теми же рецепторами, что и ИЛ-1 β , и действует как его конкурентный антагонист, блокируя провоспалительные эффекты ИЛ-1 β . Хотя IL-1Ra является противовоспалительным медиатором, было обнаружено, что его уровни в плазме коррелируют с рентгенологической стадией симптоматического ОА и его прогрессированием. Причём эти корреляции не зависели от факторов риска, таких как возраст, пол и индекс массы тела, что подтверждает идею о наличии постоянной конкуренции провоспалительных и противовоспалительных факторов при ОА [238].

Посредством передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) ИЛ-1 β индуцирует катаболические события, в том числе деградацию хряща, как доминирующий процесс при ОА. МАРК состоит из трёх семейств: киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK), c-Jun N-терминальных киназ (JNK) и МАРК-p38. Подавляя экспрессию генов коллагена II типа и агреккана, активация ERK с помощью ИЛ-1 β снижает продукцию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) хряща. Передача сигналов JNK также ингибирует синтез коллагена посредством подавления фактора транскрипции SOX-9. Кроме того, ИЛ-1 β приводит к деградации ЭЦМ, индуцируя коллагеназы и агрекканазы, такие как MMP-1 (через ERK, p38, JNK), MMP-3 (через ERK), MMP-13 (через ERK, p38, JNK), ADAMTS4 (через ERK, p38, JNK) и ADAMTS5 (через JNK). Эти катаболические события приводят к гипертрофии хондроцитов,

дифференцировке и, наконец, к апоптозу. Через все три сигнальных пути MAPK цитокин ИЛ-1 β стимулирует секрецию ИЛ-6, ингибирующего фактора лейкемии и других провоспалительных цитокинов, которые потенцируют катаболические эффекты ИЛ-1 β и в то же время сами по себе служат катаболическими медиаторами. Таким образом, ИЛ-1 β может усиливать свою регуляцию посредством механизма положительной обратной связи. ERK-опосредованные эффекты также могут быть активированы PGE-2, NO и COX-2, медиаторами воспаления, которые, опять же, индуцируются ИЛ-1 β . Эти медиаторы также способствуют синовиальному воспалению, которое дополнительно усиливает секрецию ИЛ-1 β и других цитокинов и усугубляет порочный круг прогрессирования ОА [76].

Другим важным сигнальным путём в опосредованном ИЛ-1 β прогрессировании ОА является транскрипционный фактор NF-kB, активация которого приводит к ингибированию экспрессии коллагена II типа, повышению продукции матриксных металлопротеиназ (MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9 и -13) и аггреканызы (ADAMTS4 и ADAMTS5), а также COX-2, iNOS, PGE-2 и NO [222]. Кроме того, ИЛ-1 β -активируемый путь NF-kB поддерживает синтез и секрецию других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α [222].

Кроме того, ИЛ-1 β -опосредованная активация NF-kB стимулирует выработку различных хемокинов, включая ИЛ-8, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1 или CCL2), CCL5, также известный как RANTES (регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами) и макрофагальный воспалительный белок-1a (MIP-1a), которые, привлекая дополнительные воспалительные клетки, потенцируют воспалительный процесс в суставе. Кроме того, активированные макрофаги, привлечённые в синовиальные ткани за счёт воздействия хемокинов, являются первичным источником секреции ИЛ-1 β в синовиальную оболочку, что ещё раз подтверждает сложность порочного воспалительного цикла при ОА [190].

ФНО- α является мощным провоспалительным цитокином, который играет важную роль в воспалительной реакции. Участвует в дифференцировке,

пролиферации и апоптозе клеток. Наряду с ИЛ-1 β данный цитокин считается ключевым провоспалительным цитокином в патогенезе ОА.

Он является частью суперсемейства факторов некроза опухоли вместе с 18 другими лигандами. Члены суперсемейства ФНО представляют собой трансмембранные белки типа II, которые могут экспрессироваться в растворимых и мембраносвязанных формах. ФНО- α представляет собой гомотримерный конусообразный белок, также секретируемый в двух формах. Мембраносвязанная форма (tmTNF- α) отличается от растворимой формы (sTNF- α) своей биологической активностью и считается более активной [34].

ФНО- α связывается с двумя изотипами мембранных рецепторов, присутствующих почти на всех известных типах клеток, за исключением эритроцитов и нестимулированных Т-лимфоцитов. Рецептор фактора некроза опухоли 1 (TNFR-1) может активироваться обеими формами ФНО- α , в то время как TNFR-2 в основном активируется мембранной формой. Установлено, что оба рецептора участвуют в передаче сигнала, связанного с патогенезом ОА. Однако рецепторы TNFR-1 оказывают большее влияние на локальную потерю хрящевой ткани. Благодаря своим различиям и уникальным структурным особенностям, оба рецептора способны участвовать в разных сигнальных путях [366]. Лиганды могут индуцировать два различных сигнальных комплекса, связываясь с рецепторами TNFR-1. Комплекс 1 приводит к стимуляции выживания клеток и экспрессии провоспалительных генов, а комплекс 2 – к апоптозу клеток [366].

Не так давно передача сигналов, инициируемая TNRF-2, считалась менее изученной, чем передача сигналов, инициируемая активацией рецепторов TNRF-1. Утверждается, что стимуляция TNRF-2 в значительной степени поддерживает активацию, миграцию и пролиферацию клеток. TNRF-2 активирует киназу JNK и фактор транскрипции NF- κ B. Следует отметить, что полиморфизм в гене *M196R*, кодирующем TNFR-2, может предопределять развитие ОА за счёт увеличения количества рецепторных белков на поверхности хондроцитов [366].

Активация тех же сигнальных путей, что и ИЛ-1 β , приводит к синергизму между этими двумя цитокинами. Синтез хондроцитами протеогликановых

компонентов и коллагена II типа блокируется ФНО- α . ФНО- α также приводит к деградации ЭЦМ, индуцируя коллагеназы и агреканы, включая MMP-1, -3, -13 и ADAMTS4, что совпадает с действием ИЛ-1 β [344]. Возможность восстановления хряща значительно снижается из-за ранее упомянутого сигнального пути комплекса 2 и последующего клеточного апоптоза. Кроме того, ФНО- α увеличивает синтез ИЛ-6, ИЛ-8, RANTES и VEGF. Вместе с уже упомянутым ИЛ-1 β , ФНО- α индуцирует выработку iNOS, COX-2 и PGE-2, что дополнительно увеличивает продукцию ИЛ-1 β [366].

Учитывая провоспалительные свойства ФНО- α , важно отметить, что его ингибирование может быть важным терапевтическим вариантом лечения больных с ОА. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что моноклональные антитела могут демонстрировать благоприятное соотношение риска и пользы, учитывая будущие таргетные терапевтические методы. Однако современные моноклональные антитела, нацеленные на ФНО- α , такие как адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт, показали неудовлетворительные результаты в клинических исследованиях пациентов с ОА. Они продемонстрировали лишь ограниченные преимущества в уменьшении боли и не показали существенного влияния на течение заболевания [101].

ИЛ-6 обычно описывается как провоспалительный цитокин, играющий важную роль при многих воспалительных заболеваниях. Однако, биологическая роль ИЛ-6 намного сложнее.

ИЛ-6 является членом суперсемейства ИЛ-6 (ИЛ-11, цилиарный нейротрофический фактор, фактор, ингибирующий лейкемию, онкостатин М, кардиотрофин 1, кардиотрофиноподобный цитокин и ИЛ-27) – группы цитокинов, которые имеют общий сигнал-трансдуцирующий белок gp130, передающий сигналы через различные сигнальные пути. Хотя ИЛ-6 чаще всего упоминается в контексте функционирования иммунной системы, он необходим для различных систем организма, включая кроветворную, эндокринную и нервную системы, и классифицируется как адипокин и миокин. Он продуцируется рядом клеток, включая Т-, В-лимфоциты, гранулоциты, гладкомышечные клетки, эозинофилы,

тучные клетки, глиальные клетки, кератиноциты. В патогенезе ОА важными его источниками являются хондроциты, остеобласты и синовиоциты.

ИЛ-6 действует путём связывания с рецепторами ИЛ-6, либо связанными с мембраной (mbIL-6R), либо растворимыми (sIL-6R). Комплекс ИЛ-6 с sIL-6R связывается с повсеместно экспрессируемым белком gp130 и активирует транс-сигнализацию, ответственную за провоспалительное действие ИЛ-6 [328]. Комплекс же ИЛ-6 с селективно экспрессируемым mbIL-6R активирует классический сигнальный путь, отвечающий за противовоспалительные и регенеративные свойства ИЛ-6 [328]. Транс-сигнализация влияет практически на все типы клеток, поскольку gp130 экспрессируется повсеместно, в то время как классическая передача сигналов влияет только на клетки, которые экспрессируют mbIL-6R, а именно на гепатоциты, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, остециты, хондроциты и некоторые лимфоциты [166]. Концентрация sIL-6R считается определяющим фактором доминирования транс- или классической передачи сигналов [269]. Считается, что sIL-6R продуцируется в результате альтернативного сплайсинга мРНК и, в большей степени, протеолитического расщепления mbIL-6R, опосредованного протеазами метцинцинового типа (дезинтегрин и металлопротеиназы 10 и 17), которые, как известно, имеют повышенную экспрессию при ОА [368]. Кроме того, эндогенная растворимая форма gp130 (sgp130) обладает способностью связывать и стабилизировать ИЛ-6 и sIL-6R. Первоначально утверждалось, что это может подавлять транс-сигнализацию, не влияя на классическую передачу сигналов. Однако последние исследования показали, что ингибирование классической передачи сигналов может происходить и при молярном избытке sIL-6R над ИЛ-6.

Точную роль ИЛ-6 при ОА определить трудно, поскольку существуют положительные и отрицательные эффекты данного цитокина. Исследование хондроцитов *in vitro* показало, что ИЛ-6 сам по себе может индуцировать ингибиторы матриксных металлопротеиназ TIMP-1 с эффектом, даже более выраженным, чем совместно с sIL-6R [310]. Некоторые исследования показали, что ИЛ-6 с sIL-6R и без него увеличивает экспрессию коллагена II типа, в то

время как другие продемонстрировали, что введение ИЛ-6 или ИЛ-6+sIL-6R ингибирует продукцию коллагена II типа посредством контроля транскрипции. Комбинация ИЛ-6 и sIL-6R индуцирует экспрессию MMP-1, -3 и -13 и ADAMTS4, -5, -11 [310]. Исследования на животных показали, что у мышей с ОА внутрисуставная инъекция ИЛ-6 индуцирует остеоартритоподобные поражения хряща. Системное же лечение с использованием анти-IL-6 или STAT-3, наоборот, облегчает экспериментальный ОА у мышей [310].

По сравнению со здоровым контролем у пациентов с терминальной стадией ОА концентрация ИЛ-6 в синовиальной жидкости значительно повышена и коррелирует с выраженностью болевых ощущений [252]. Кроме того, ИЛ-6, по-видимому, также имеет прогностическое значение. В проспективном когортном исследовании, проведенном с участием 163 человек в возрасте 50–79 лет, оценивали тяжесть заболевания и определяли уровни ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови исходно и через 3 года наблюдения. Результаты как одномерного, так и многомерного анализа позволяют предположить, что повышенная концентрация ИЛ-6 и ФНО-α связана с повышенной потерей объема хряща [79].

Снижение врожденной продукции ИЛ-6 связано с уменьшением риска развития ОА кистей, и тенденцией к уменьшению риска ОА коленного и тазобедренного суставов.

ИЛ-6 также может быть важным связующим звеном между ожирением и ОА. Было показано, что поднадколенниковый жир и, в меньшей степени, подкожная жировая ткань могут индуцировать экспрессию ИЛ-6 в ФПС [174]. Кроме того, известно, что пациенты с ОА и ожирением имеют более высокие уровни ИЛ-6 и sIL-6R, чем пациенты с ОА без ожирения [167].

Таким образом, интерпретация роли ИЛ-6 при ОА должна основываться не только на концентрации ИЛ-6, но и на концентрации sIL-6R и gp130, а также на оценке транс- и классических сигнальных путей ИЛ-6. Это часто упускается из виду в исследованиях, что затрудняет демистификацию патофизиологической роли ИЛ-6 при ОА.

ИЛ-15 представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый различными типами клеток, такими как фибробласты, синовиоциты, фагоциты, клетки скелетных мышц и др.. ИЛ-15 больше изучен в патогенезе РА из-за его влияния на активацию, дифференцировку и пролиферацию Т-лимфоцитов и НК-клеток при этом заболевании. Исследование, сравнивающее экспрессию цитокинов в синовиальной жидкости коленных суставов у пациентов с ОА и РА, не показало существенной разницы в концентрации ИЛ-15 между данными заболеваниями [100]. Кроме того, согласно исследованию Scanzello C. R. и соавт. [199], более высокие концентрации ИЛ-15 обнаруживаются в синовиальной жидкости пациентов с ранней стадией ОА по сравнению с пациентами с поздней стадией заболевания независимо от возраста, пола и индекса массы тела (ИМТ). Причём ИЛ-15 выявляется у всех пациентов на ранней стадии ОА, что указывает на его важность в прогрессировании заболевания [199]. Другие исследования показали повышенный уровень ИЛ-15 и в сыворотке пациентов с ОА [125]. При этом сывороточный ИЛ-15 коррелирует с выраженностью боли, измеряемой по шкале боли WOMAC, независимо от возраста, пола и ИМТ.

Точный механизм, с помощью которого ИЛ-15 влияет на начало и прогрессирование ОА, пока неизвестен, но установлено, что ИЛ-15 усиливает выработку матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-9. Также было показано, что концентрации ИЛ-15 в синовиальной жидкости коленного сустава коррелируют с уровнями MMP-1 и MMP-3, а концентрации ИЛ-15 в сыворотке крови – с сывороточными показателями MMP-7 [125]. Несмотря на связь ИЛ-15 с повышенной продукцией ферментов, разрушающих матрикс, связь данного цитокина с рентгенологической тяжестью ОА не установлена [163]. Именно из-за неясного механизма действия необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли ИЛ-15 в развитии ОА. Повышенные концентрации на начальных стадиях заболевания указывают на потенциальную роль ИЛ-15 в качестве биомаркера для ранней диагностики заболевания.

ИЛ-17А считается провоспалительным цитокином и членом семейства цитокинов ИЛ-17, которое включает также ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D и ИЛ-17Е.

ИЛ-17А является наиболее изученным цитокином из этого семейства. Установлено, что он индуцирует наиболее сильные изменения среди всех цитокинов семейства ИЛ-17 в транскриптоме синовиальной оболочки и хондроцитах пациентов с ОА [179].

Несколько типов клеток секретируют ИЛ-17, но мало что известно об особой роли этих клеток при ОА и их вкладе в продукцию ИЛ-17 при заболевании. В целом, ИЛ-17 преимущественно продуцируется подтипом Th17. Эти клетки могут действовать как патогенные (отвечающие за развитие аутовоспалительных заболеваний, в т.ч. суставов), так и непатогенные (протективные) в зависимости от стимулирующей их цитокиновой среды. Наиболее заметное влияние на них оказывает ИЛ-23, который у больных РА индуцируется интерлейкином-17 в ФПС [302].

Важным источником ИЛ-17 являются $\gamma\delta$ Т-клетки. Эти клетки в основном представлены в слизистых оболочках и задействованы в противомикробном иммунитете, но также, по-видимому, участвуют и в регенерации костей [270]. Тем не менее, на данный момент отсутствуют данные о роли $\gamma\delta$ Т-клеток и их вкладе в продукцию ИЛ-17 при ОА.

Другие известные источники ИЛ-17 включают НК-клетки и макрофаги. В синовиальной оболочке и синовиальной жидкости пациентов с ОА отмечается обилие НК-клеток [67]. Кроме того, количество CD56^{bright} CD16(-) подтипа НК-клеток в синовиальной жидкости коррелируют с концентрацией ИЛ-6 [67]. Эти же клетки накапливаются в воспалённых тканях, где на них оказывают стимулирующее действие ИЛ-12, ИЛ-15 и ИЛ-18, секретируемые моноцитами, что приводит к рекуррентной стимуляции секреции ФНО- α в моноцитах.

ИЛ-17, связываясь с гетеродимерными рецепторами IL-17RA и IL-17RC, активирует нижестоящие пути NF- κ B, MAPK и индуцируемый повреждением ДНК Транскрипт 3 (C/EBP). Хотя ИЛ-17 является слабым активатором NF- κ B, опосредованная ИЛ-17 передача сигналов через фактор, связанный с рецептором ФНО (TRAF) может стабилизировать мРНК провоспалительных цитокинов. IL-17RA и IL-17RC, основные мишени для ИЛ-17, обнаруживаются в хондроцитах и

синовиальных фибробластах. При этом IL-17RA в большей степени экспрессируется на синовиальных фибробластах пациентов с ОА с выраженным воспалением синовиальной оболочки [176]. Кроме того, обнаружено, что ИЛ-17 активирует катаболические факторы (MMP -1, -3 и -13) и подавляет анаболические факторы (TIMP3, COL2A1 и SOX9) в хондроцитах, выделенных из хряща пациентов с ОА, и вызывает деградацию хряща в бычьих эксплантатах полной глубины [68]. Приводятся данные, что однократная внутрисуставная инъекция ИЛ-17 вызывает истощение протеогликанов без признаков воспаления, тогда как повторная инъекция вызывает как воспаление, так и деградацию протеогликанов. Также было показано, что ИЛ-17 при ОА может увеличивать продукцию ИЛ-6 и ФНО- α [176].

Существует множество исследований с противоречивыми результатами по изучению содержания ИЛ-17 в сыворотке и синовиальной жидкости пациентов с ОА. Ряд исследований не продемонстрировал разницу в концентрации ИЛ-17 и наличии клеток Th17 в крови пациентов с ОА и здоровых лиц. Другие авторы выявили статистически значимое повышение концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови больных ОА [37]. Также есть данные, свидетельствующие о более выраженном повышении уровня цитокина у пациентов с более тяжёлым течением ОА [41]. Кроме того, ИЛ-17, по-видимому, отрицательно связан с объёмом поднадколенниковой жировой ткани [288].

Вышеприведённые результаты изучения уровней цитокина в сыворотке демонстрируют высокую дисперсию и на данный момент недостаточно данных, подтверждающих изменение системной продукции ИЛ-17 у пациентов с ОА. Что ещё более важно, значимость небольшого изменения уровня ИЛ-17 в сыворотке, наблюдаемого в большинстве исследований, сомнительна, особенно когда неизвестны изменения в рецепторах-мишенях ИЛ-17 и других молекулах, влияющих на передачу сигналов ИЛ-17.

Что касается ИЛ-17 в синовиальной жидкости, Chen В. и соавт. [41] сообщили, что концентрация ИЛ-17 в синовиальной жидкости коррелирует с тяжестью ОА коленного сустава. При этом, как оказалось, концентрация

цитокина в синовиальной жидкости незначительно превышает концентрацию в сыворотке. В двух исследованиях также сообщалось об отсутствии различий в уровне ИЛ-17 в синовиальной жидкости и периферической крови [67]. В недавнем исследовании были проведены измерения нескольких цитокинов в синовиальной жидкости пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. ИЛ-17 был обнаружен только у 14 из 152 обследованных (9,6%). Тем не менее, авторы предполагают, что ИЛ-17 идентифицирует воспалительный тип ОА на основании наблюдаемого повышения ИЛ-6, лептина, резистина, хемокинового лиганда 7 (CCL7) и NGF у пациентов с обнаруживаемым ИЛ-17 [247]. Точно так же сообщалось, что уровни ИЛ-17 в сыворотке не были значимо связаны с дефектами хрящей. Исключением была подгруппа пациентов с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка >2,45 мг/л, в которой была продемонстрирована умеренная связь [290].

На сегодняшний день есть работы, направленные на изучение связи между полиморфизмами гена *IL-17* и ОА. Предполагается, что полиморфизмы rs2275913 и rs763780 вышеуказанного гена являются факторами риска развития остеоартроза [196, 278].

ИЛ-18 – цитокин, который первоначально был идентифицирован как фактор, индуцирующий IFN- γ . Он продуцируется в виде биологически неактивного предшественника (pro-IL-18) различными клетками, включая хондроциты, остеобласты, синовиоциты, макрофаги, кератиноциты, дендритные клетки, астроциты, микроглию, респираторные эпителиальные клетки и остеобласты [90]. Ферментом, ответственным за получение активной формы ИЛ-18, является каспаза I.

ИЛ-18 был обнаружен в повышенных концентрациях в плазме, синовиальной жидкости и суставном хряще у пациентов с ОА, что указывает на повышенную местную и системную продукцию ИЛ-18 при ОА [90]. Причём уровни ИЛ-18 в плазме, синовиальной жидкости или суставном хряще значительно выше при распространённом ОА, чем при ранней стадии болезни, и при этом коррелируют с рентгенологической тяжестью заболевания [90]. Также

показано, что уровни ИЛ-18 в синовиальной жидкости имеют корреляцию с тяжестью посттравматического ОА.

ИЛ-18 достигает своих эффектов с помощью различных механизмов, которые запускаются, когда цитокин связывается со своими рецепторами, IL-18R α и IL-18R β , оба из которых экспрессируются в хондроцитах. ИЛ-18 индуцирует увеличение количества рецепторов на поверхности хондроцитов и синтез металлопротеиназ, MMP-1, MMP-3 и MMP-13, ключевых ферментов, ответственных за деградацию хряща [170]. Подобно ИЛ-1 β , ИЛ-18 запускает передачу сигнала через сигнальные пути NF-kB и MAPK-p38-AP1 и, таким образом, повышает экспрессию COX-2, тем самым увеличивая синтез PGE-2 в хондроцитах. Следствием этого является ингибирование продукции протеогликанов и синтеза агреканов, активация MMP и деградация хряща. Кроме того, ИЛ-18 увеличивает продукцию NO, цитотоксического свободного радикала, который является независимым фактором деградации хряща и, в отличие от механизма PGE-2, не ингибируется применением противовоспалительных препаратов.

Наряду с этим ИЛ-18 индуцирует усиленную экспрессию генов синтеза ИЛ-6 и ФНО- α в хондроцитах и синовиоцитах, потенцируя сложный порочный круг провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления в патогенезе ОА.

ИЛ-21 – это цитокин, продуцируемый NK-клетками, Th17 и фолликулярными Т-лимфоцитами. Относится к плеiotропным цитокинам, участвует в иммунных процессах, включая патогенез ОА. Сигнал ИЛ-21 передаётся, когда он связывается со своим рецептором (IL-21R) и общей γ -цепью рецептора цитокинов (совместно с рецепторами ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9 и ИЛ-15), которые обнаруживаются в различных типах клеток [295].

Эффект ИЛ-21 был тщательно изучен в исследованиях РА, где его иммунологическая функция используется в качестве потенциальной мишени для лекарственной терапии. При РА уровни ИЛ-21 коррелируют с уровнями ИЛ-17 в сыворотке и синовиальной жидкости пациентов, усиливая биологические

эффекты клеток Th17. Уровни ИЛ-21 также коррелируют с показателями ИЛ-6. Причём ингибирование ИЛ-6 приводит к снижению концентрации ИЛ-21 [295].

В патогенезе ОА место ИЛ-21 в основном иммунологическом механизме ещё предстоит определить. В исследовании Scanzello C. R. и соавт. [199] ИЛ-21 был обнаружен в большинстве образцов синовиальной жидкости пациентов с дегенерацией хряща. Повышенные уровни ИЛ-21, а также ИЛ-21-фолликулярных Th-лимфоцитов коррелировали с тяжестью ОА по шкале WOMAC и значениями С-реактивного белка, что указывает на потенциальную роль ИЛ-21 в качестве биомаркера ОА [172].

ИЛ-22 – является членом семейства ИЛ-10, продуцируемого главным образом Th17 и NK-клетками, а также макрофагами, нейтрофилами и фибробластами. При РА и ОА обнаружена повышенная продукция ИЛ-22 в суставах на фоне активного синовиального воспаления. У больных ОА уровень ИЛ-22 повышен в синовиальной жидкости и ФПС, а экспрессия рецепторов ИЛ-22 хондроцитами увеличена почти в 10 раз. При этом повышения концентрации ИЛ-22 в сыворотке больных ОА не наблюдается [313].

ИЛ-22 играет важную роль в патофизиологическом механизме ОА, стимулируя активность MMP-1. Потенциальная терапевтическая стратегия включает блокирование этого сигнального пути, поскольку было показано, что блокирование JAK2 и JAK3 снижает эффект ИЛ-22 на алармины S100A8 и S100A9. Действительно, в экспериментальной модели ОА нейтрализующие антитела к IL-22R обусловили положительный эффект [313].

Противовоспалительные цитокины. ИЛ-4 является мощным регулятором иммунной системы и часто называется прототипом иммунорегуляторного цитокина. Он секретируется клетками Th2, эозинофилами, базофилами, тучными клетками. ИЛ-4 представляет собой белок, состоящий из 129 аминокислот, имеющий форму пучка из четырёх спиралей [366].

Его биологический эффект достигается за счёт связывания с мультимерной системой рецепторов, общей с некоторыми другими цитокинами, такими как ИЛ-2 и ИЛ-13. Существуют два различных типа рецепторных комплексов. Комплекс

1 типа образуется путём димеризации IL-4R α и IL-2R γ c и делает возможным присоединение ИЛ-4. Взаимодействие между IL-4R α и IL-13R α 1 образует комплекс 2 типа, который делает возможным присоединение и ИЛ-4, и ИЛ-13 [366]. Точный сигнальный путь ИЛ-4 до сих пор чётко не описан, хотя имеется некоторая информация о начальных внутриклеточных событиях. Известно, что постепенное фосфорилирование каскада IL-4R α /JAK1/STAT3/STAT6 приводит к экспрессии нескольких провоспалительных генов [165].

Имеются данные о том, что полиморфизм функционального гена-кандидата *IL4R* связан с ОА кисти, колена и бедра. Установлено, что концентрация растворимого рецептора интерлейкина-4 (sIL-4R) в сыворотке была значительно выше у всех пациентов с ОА по сравнению со здоровой контрольной группой. Также при ОА увеличена и концентрация ИЛ-4 в синовиальной жидкости и синовиальных клетках [121]. Th2-лимфоциты обнаружены в подслизистом слое синовиальной оболочки больных ОА. И их количество значительно выше, чем в том же слое здорового контроля. Это говорит о том, что продукция ИЛ-4, в первую очередь, определяется Th2, инфильтрирующими синовиальную оболочку сустава.

Стоит отметить, что ИЛ-4 обладает заметным хондропротективным действием. Он ингибирует секрецию металлопротеиназ, снижает вариабельность продукции протеогликанов, наблюдаемую при ОА, и, следовательно, оказывает ингибирующее действие на деградацию протеогликанов в суставном хряще. Кроме того, ИЛ-4 сам по себе или в комбинации с ИЛ-10 защищает от повреждения хрящей при гомартрозе, ингибирует апоптоз как хондроцитов, так и ФПС [366]. Учитывая его хондропротективный эффект и влияние на другие клеточные линии, неудивительно, что ИЛ-4 снижает синтез воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6. Кроме того, ИЛ-4 также подавляет секрецию других медиаторов воспаления, таких как PGE-2, COX-2 и iNOS [366].

ИЛ-10 – это цитокин с плейотропными противовоспалительными свойствами. ИЛ-10, структурно связанный с интерферонами, инициирует своё действие путём связывания со своим рецептором IL-10R – гетеродимером,

состоящим из субъединиц IL-10R1 и IL-10R2. В основном продуцируемый иммунными клетками. ИЛ-10 также синтезируется хондроцитами и играет роль в сложном механизме транспорта внеклеточного матрикса хряща. При связывании с IL-10R цитокин активирует внутриклеточный путь киназы JAK/STAT и стимулирует экспрессию генов, зависящих от ИЛ-10 [366]. Конечным продуктом такой стимуляции являются хондропротективный, антиапоптотический и противовоспалительный эффекты, обусловленные стимуляцией синтеза коллагена II типа и агрекана, а также ингибированием синтеза матриксных металлопротеиназ. С другой стороны, ИЛ-10 проявляет свои свойства путём стимуляции синтеза антагониста ИЛ-1 β макрофагами и ингибирования ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-12, таким образом существенно противодействуя их воспалительному действию [366].

Внесение ИЛ-10 в модель с повреждённым хрящом *in vitro* продемонстрировало хондропротективный эффект и увеличение содержания гликозаминогликанов. Трансплантаты аутологичных хондроцитов, обработанные ИЛ-10, также продемонстрировали улучшение дифференцировки хондроцитов и формирования хрящевой матрицы [75]. В недавнем исследовании наблюдалось снижение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови и снижение отношения ИЛ-10/ФНО- α у пациентов с тяжёлой стадией ОА коленного сустава по сравнению с пациентами с умеренной стадией, что потенциально указывает на его прогностическое значение [78].

Терапевтический эффект физической активности часто принимается в современной медицине за аксиому. Клиническое исследование влияния физической активности на уровни интерлейкинов у пациентов с ОА выявило повышение уровней ИЛ-10 внутри- и периапартулярно через 3 часа после тренировки, в то время как уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 оставались стабильными на протяжении всего периода. Этим авторы исследования обосновали целесообразность физической активности для пациентов с ОА [122]. Также установлено, что физическая активность способствует дифференцировке фенотипа противовоспалительных макрофагов, которые, в свою очередь,

продуцируют ИЛ-10 и другие противовоспалительные хемокины и помогают в достижении хондропротективной анаболической среды в суставах [207].

Хемокины. Хемокины, также известные как хемотаксические цитокины, представляют собой небольшие молекулы, способные вызывать хемотаксис в различных тканях. Они наиболее известны своим влиянием на перенос и направление иммунных эффекторных клеток к местам локализации инфекционных патогенов или воспаления. Их широкий спектр действия влияет на пролиферацию, дифференцировку и активацию клеточных ответов. Таким образом, хемокины играют важную роль в персистирующем и продолжающемся воспалении в суставах при ОА.

Эти небольшие (8-12 кДа) белковые лиганды делятся на четыре семейства на основании расположения N-концевых остатков цистеина: C, CC, CXC и CX3C. В семействе CC остатки цистеина расположены рядом друг с другом. Напротив, семейство CXC характеризуется разделением двух остатков цистеина аминокислотой. Подавляющее большинство известных хемокинов принадлежит к этим двум семействам. Третьим идентифицированным семейством хемокинов является семейство C, содержащее единственный остаток цистеина в консервативном положении. Наконец, в семействе CX3C остатки цистеина разделены так же, как в семействе CXC, но тремя переменными аминокислотами вместо одной.

Хемокины достигают своих эффектов за счёт контакта с рецепторами поверхности клетки, связанными с G-белком. Эти рецепторы демонстрируют разные уровни специфичности связывания, но они не связывают разные группы хемокинов. Например, рецепторы CCR связывают только лиганды хемокинов CCL, а рецепторы CXCR связывают лиганды CXCL.

Чтобы понять важность хемокинов при ОА, необходимо упомянуть об их роли в управлении клеточной подвижностью во время воспалительной реакции. Лейкоциты экспрессируют специфический набор хемокиновых рецепторов и мигрируют к местам инфекции или повреждения тканей по градиентам родственных им хемокиновых лигандов. Более того, хемокины организуют

рекрутирование плюрипотентных типов клеток в места репарации тканей. Помимо хемотаксиса, они выполняют множество функций.

Наиболее важными хемокинами семейства CC, связанными с ОА, являются CCL2, CCL3, CCL4 и CCL5. CCL2 (MCP-1) представляет собой мощный хемотаксический фактор для моноцитов, который также рекрутирует Т-лимфоциты памяти и NK-клетки. Его эффекты в первую очередь обусловлены связыванием с рецептором CCR2 [215].

Повышенные уровни CCL2 обнаружены в синовиальной жидкости пациентов как с травмами колена, так и с ОА коленного сустава [161]. Установлено, что как CCL2, так и CCR2 активируются в иннервирующих ганглиях задних корешков коленного сустава через 8 недель после хирургической травмы в модели на мышах [66]. При этом продукция CCL2 мышечными нейронами ганглиев задних корешков коленного сустава индуцируется алармином S100A8 и плазменным белком $\alpha 2$ -макроглобулином, которые являются молекулярными «сигналами опасности» и активно участвуют в патогенезе ОА. Продукция MCP-1 зависит от передачи сигналов TLR-4. Эти данные указывают на то, что продукты повреждения тканей и воспаления при ОА могут стимулировать ноцицептивные пути. Также, CCL2 увеличивает экспрессию MMP-3, что приводит к потере протеогликанов и деградации хрящевой ткани. Необходимо отметить, ОА коленного сустава имеет связь с генетической изменчивостью гена CCL2 [153].

CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) и CCL5 (RANTES) являются другими членами семейства CC, которые также активируются при ОА. Показано, что CCL3 в плазме демонстрирует наибольшую способность дифференцировать пациентов с ОА коленного сустава до рентгенографии от здоровых лиц, а уровни его увеличиваются с рентгенологической тяжестью заболевания [64]. Установлено, что уровни CCL5 являются одними из наиболее значительно повышенных медиаторов в синовиальной жидкости пациентов с ОА по сравнению с здоровыми [161]. В моделях на животных обнаружено, что мыши с дефицитом CCR5 частично защищены от посттравматической эрозии хряща [316]. Также известно,

что обработанные ИЛ-1 β хондроциты человека демонстрируют значительную активацию CCL3, CCL4 и CCL5 [127].

Хемокины из семейства СХС, играющие значительную роль в патогенезе ОА – это CXCL8 (ИЛ-8) и CXCL12. ИЛ-8 представляет собой молекулу хемокина, впервые описанную как хемоаттрактант нейтрофилов. Сегодня известно, что ИЛ-8 оказывает влияние на множество различных клеток, поэтому его исследуют при многих заболеваниях. Он экспрессируется клетками иммунной системы, в первую очередь CD8⁺ Т-лимфоцитами, макрофагами и моноцитами, а также кератиноцитами, фибробластами, эпителиальными клетками, гепатоцитами и синовиальными клетками. Он действует на рецепторы CXCR1 и CXCR2, которые экспрессируются не только лейкоцитами, но и хондроцитами, остеокластами, фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, клетками нервной системы.

На клеточной линии хондроцитов человека (CHON-002) было показано, что продукция ИЛ-8 может повышаться под влиянием TNF- α [298]. Кроме того, синтез ИЛ-8 стимулируется конечными продуктами гликирования посредством передачи сигналов NF- κ B, которые, как известно, накапливаются в хрящах с возрастом и стимулируют катаболический метаболизм в хондроцитах. Кроме того, было показано, что в хондроцитах человека с ОА ИЛ-8 регулируется деметилизацией ДНК, на которое влияет передача сигналов ИЛ-1 β [119]. Свободные жирные кислоты также увеличивают продукцию ИЛ-8 в остеобластах пациентов с ОА, но мало влияют на секрецию ИЛ-8 в остеокластах [131]. Остеопонтин является ещё одной молекулой, участвующей в регуляции экспрессии ИЛ-8. Известно, что он стимулирует ИЛ-8 в хондроцитах. Увеличивает секрецию ИЛ-8 в хондроцитах пациентов с ОА и механическая нагрузка.

У пациентов с ОА, перенёсших операцию, экспрессия ИЛ-8 в хондроцитах в 37 раз выше, чем у пациентов, перенёсших операцию из-за перелома шейки бедренной кости [119]. Показано, что уровень ИЛ-8 в синовиальной жидкости выше у больных с ОА, чем у пациентов с повреждением связок [114].

Аналогичные данные получены и при обследовании собак с ОА, которые демонстрируют повышенный уровень ИЛ-8 в синовиальной жидкости [117]. Исследование сыворотки крови также показывает увеличение уровня ИЛ-8 у больных ОА [114].

Установлено, что показатели ИЛ-8 в синовиальной жидкости коррелирует с клинической тяжестью ОА, а ИЛ-8 в сыворотке – нет [306]. В то же время, ряд авторов продемонстрировал наличие корреляции сывороточных уровней ИЛ-8 с клинической и рентгенологической оценкой тяжести ОА.

Также известно, что ИЛ-8 увеличивает концентрацию коллагена I типа, MMP-1 и MMP-13 и усиливает фосфорилирование STAT3 и субъединицы NF- κ B p65 [298]. Установлено, что с уровнем ИЛ-8 в синовиальной жидкости отрицательно коррелирует концентрация гиалуроновой кислоты, а у пациентов с хорошим ответом на лечение гиалуронатом натрия с точки зрения улучшения гидрартроза после лечения наблюдается заметное снижение концентрации ИЛ-8 и ИЛ-6. ИЛ-8 также стимулирует гипертрофию хондроцитов и кальцификацию матрикса. Кроме того, исследования показали, что ИЛ-8 увеличивает экспрессию гипофизарного фактора транскрипции Pit-1 и стимулирует поглощение неорганического фосфата хондроцитами [276].

CXCL12, также известный как фактор стромальных клеток 1 (SDF-1), представляет собой хемокин, играющий ключевую роль в регенерации тканей. Он мобилизует мезенхимальные стволовые клетки в места повреждения путём связывания с рецептором CXCR4. Есть доказательства, что суставные хондроциты экспрессируют CXCR4, а CXCL12 индуцирует MMP-13 и некоторые другие катаболические медиаторы. Подавление этих катаболических процессов может быть достигнуто фармакологической блокадой передачи сигналов CXCL2/CXCR4, что можно использовать в качестве терапевтического подхода для ослабления дегенерации хряща при ОА [54]. Принимая во внимание всё вышеизложенное, очевидно, что CXCL12 обладает разнообразными эффектами, зависящими от клеточных мишеней.

Таким образом, в патогенезе ОА задействован широкий спектр клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, в том числе про- и противовоспалительных цитокинов. Знание роли тех или иных иммунных факторов в патогенезе остеоартроза и путей реализации их эффектов обуславливает перспективность использования наряду со стандартной терапией иммуотропных средств. Использование противовоспалительных и иммуотропных препаратов должно быть частью широкого комплекса консервативных и хирургических мероприятий, воздействующих на различные звенья патогенеза ОА, в том числе на его иммунные механизмы.

Необходимо отметить отсутствие данных об ассоциациях клинических характеристик ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе с отдельными иммунными факторами, определяющими интенсивность системного воспаления при заболевании. Практически не исследованы особенности содержания цитокинов в зависимости от генетических полиморфизмов генов, имеющих связи с развитием ОА коленных суставов, уровней витамина D. Требуются более расширенные и глубокие комплексные исследования для изучения связей между показателями иммунной/воспалительной реакции, уровнем витамина D, клинико-анамнестическими и генетическими характеристиками пациенток.

1.6. Биомаркеры остеоартроза

В настоящее время не существует надёжных, поддающихся количественному определению и легко измеряемых биохимических маркеров, способных обеспечить более раннюю диагностику ОА, дать информацию о прогнозе заболевания и критерии контроля эффективности терапии [118].

Поскольку ОА является заболеванием, поражающим ткани суставов, поиск биомаркеров, естественно, сосредоточился на молекулах, в основном связанных с хрящевым и костным метаболизмом, а также воспалением.

Наиболее распространёнными белками в матриксе хряща являются коллаген II типа и агрекан, поэтому продукты деградации их синтеза были в течение многих лет в центре внимания исследователей при поиске биомаркеров ОА.

Что касается метаболизма коллагена, то биомаркеры подразделяются на связанные с его синтезом, такие как пропептиды коллагена типа II (CPII и PIIANP), либо с его деградацией. К второй группе относятся карбоксиконцевые телопептиды коллагена типов I (CTX-I) и II (CTX-II), N-концевые телопептиды коллагена I типа (NTX-I) и эпитоп коллагена II типа, как продукт расщепления коллагена коллагеназами (C2C). Также к биохимическим маркерам ОА можно отнести показатели синтеза агрекана, в частности уровень эпитопа 846 хондроитинсульфата (CS 846), и маркеры деградации агрекана, к которым относятся хондроитинсульфат и кератансульфат.

Другая группа биомаркеров – это неколлагеновые белки, обнаруженные в хрящевой ткани [56]. К ним относятся хрящевой олигомерный матричный белок (COMP), который поддерживает стабильность сети коллагена II, гиалуроновая кислота, высокомолекулярный гликозаминогликан и основной компонент соединительной ткани хрящевой гликопротеин 39 (HC gp39), играющий роль в процессе воспаления и ремоделировании тканей, гликопротеиновый белок промежуточного слоя хряща 2 (CILP2), присутствующий в каркасе хряща, и матриксные металлопротеазы -1, -3, -9, а также дезинтегрин и ADAMTS4.

К воспалительным факторам, как потенциальным биомаркерам ОА относятся С-реактивный белок, интерлейкины -1, -6 и -8, антагонист рецептора ИЛ-1, растворимый рецептор ИЛ-6, ФНО- α .

В ряде исследований установлено, что сывороточные уровни маркеров синтеза коллагена CPII и PIIANP снижаются при ОА [265], а снижение CPII также наблюдается *in situ* в ткани хряща коленного сустава. Сывороточная концентрация C2C и CTX-II у пациентов с ранним остеоартритом либо повышена [89], либо не изменяется [265], а уровни NTX-I в сыворотке и моче положительно связаны с прогрессированием ОА [226]. В совокупности эти данные

свидетельствуют о том, что на ранних стадиях ОА происходит снижение синтеза коллагена II типа и повышенная деградация коллагена I типа.

Существует относительно немного исследований участия маркера синтеза агрекана – эпитопа CS846 при раннем ОА. В одном исследовании [43] уровни данного эпитопа в сыворотке не были изменёнными на ранней стадии ОА. С другой стороны, сообщалось о снижении экспрессии эпитопа CS846 в ткани хряща коленного сустава у лиц с ранним ОА. Что касается других продуктов агрекана, есть данные о повышении уровней как хондроитина, так и кератансульфата на ранних стадиях ОА [287]. На сегодняшний день увеличение уровней агрекан-хондроитина и кератансульфата, по-видимому, связано главным образом с ранним ОА.

Содержание гиалуроновой кислоты и особенно COMP при ОА было в центре внимания нескольких исследований с неоднозначными результатами. Так, в одном исследовании было показано, что уровень COMP при ОА не изменяется [43], а в ряде других – было выявлено его увеличение [287]. В исследовании Van Spil W. E. и соавт. [314] установлена отрицательная связь уровня COMP в сыворотке с частотой ОА коленного сустава. При этом систематический обзор Ren G. и соавт. [266] дал основания считать, что уровень COMP в сыворотке не может быть надёжным диагностическим биомаркером раннего ОА, поскольку у пациентов ещё не развилось значительное повреждение хряща. Авторы считают, что на уровни COMP в сыворотке может влиять обмен хрящевой ткани другой локализации (например, рёберного хряща), а не повреждение хряща поражённого ОА сустава.

Противоречивы результаты исследования роли при ОА гиалуроновой кислоты. О её повышенных уровнях при раннем ОА сообщалось в ряде исследований [293]. Однако другие авторы указывают на отсутствие изменений концентраций данного маркера [43, 287].

Что касается показателей НС gp39 в сыворотке при раннем ОА, то было зарегистрировано как повышение их, так и отсутствие изменений. CILP2 не изучался на ранней стадии ОА, но он в высокой степени гомологичен белку 1

промежуточного слоя хряща (CILP-1), который, как было показано, увеличивается у пациентов с ранней стадией заболевания [201].

MMP и ADAMTS принадлежат к суперсемейству метцинцинов, характеризующихся как цинк-зависимые ферменты, ответственные за обмен белка внеклеточного матрикса, деградацию коллагена II типа и агреканов. Их действие регулируется ингибиторами эндогенов, тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP -1-4). В то время как TIMP-1 и TIMP-2 являются основными ингибиторами действия MMP, TIMP-3 в основном участвует в ингибировании агреканиз. У пациентов с ОА описаны изменённые уровни MMP, ADAMTS и TIMP [219].

Впервые описанные в 1962 г. из-за их коллагенолитического действия при метаморфозе головастика, семейство MMP состоит из 25 членов, которые участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса, а также в процессинге других протеиназ и их ингибиторов, рецепторов клеточной поверхности и факторов роста. Кроме того, они участвуют в нескольких физиологических процессах, включая клеточную адгезию, пролиферацию, миграцию, апоптоз и заживление [346].

MMP подразделяются на пять основных групп в зависимости от их субстрата, структуры и расположения в клетке: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и MT-MMP [346].

MMP состоят из сигнального пептида, необходимого для созревания и высвобождения фермента из клетки, продомена, ответственного за поддержание фермента в неактивном состоянии, каталитического домена, содержащего атом Zn^{2+} , который обеспечивает ферментативную активность, связывающего домена, варибельного диапазона, утраченного в некоторых MMP, и гемопексинового домена, отвечающего за субстратную специфичность, который также утрачен в некоторых MMP. Благодаря своей протеолитической активности MMP строго регулируются и требуют действия других ферментов для удаления продомена и активации, включая матриксные металлопротеиназы мембранного типа (MT-MMP), катепсин В, плазмин, uPA и tPA. Эта активация обычно внеклеточная, но

может также происходить на клеточной поверхности, например, для MMP-13 и MMP-2, или внутриклеточно в комплексе Гольджи, как в случае MMP-11 и MT-MMP.

Повышенная активация MMP может привести к развитию ряда патологий, включая рак, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные и/или аутоиммунные заболевания, такие как ОА и РА. В связи с этим в синовиальной ткани и хрящах больных ОА и РА выявлено повышение уровня MMP [208].

Среди MMP, вовлечённых в ОА, коллагеназы играют ключевую роль в деградации коллагена из экстрацеллюлярного матрикса хряща. В эту группу входят MMP-1 (коллагеназа-1), MMP-8 (коллагеназа-2), MMP-13 (коллагеназа-3) и MMP-18, которые могут высвобождаться хондроцитами, а также синовиальными фибробластами и синовиальными макрофагами. И MMP-1, и MMP-13 играют центральную роль в патологии ОА. В то время как MMP-1 преимущественно продуцируется синовиальными фибробластами и участвует на ранних стадиях заболевания, способствуя разрушению поверхности хряща, MMP-13, в основном высвобождаемая хондроцитами, необходима в последующих фазах патологического процесса [208].

Роль MMP-13 имеет решающее значение для развития и прогрессирования ОА, поскольку она является основным фактором, участвующим в деградации коллагена II типа, наряду с другими компонентами экстрацеллюлярного матрикса, включая аггреканы [208]. Помимо деградации суставного хряща, MMP-13 также вызывает его эрозию и изъязвление. Кроме того, она участвует в синовиальном воспалении, вызывая синовиальную гиперплазию с моноклеарной клеточной инфильтрацией в суставе.

Повышенные уровни MMP-13 обнаруживаются в хрящах пациентов с ОА, где наблюдается выраженная деструкция [211]. MMP-13 также присутствует в синовиальной жидкости пациентов с ОА, где цитокины, такие как ИЛ-1 β , и другие медиаторы воспаления участвуют в индукции её экспрессии.

Повышенная экспрессия других MMP, включая MMP-2 и MMP-9, также зарегистрирована при ОА и других ревматических заболеваниях [208]. MMP-2 и

ММР-9 принадлежат к группе желатиназ, обладающих широким диапазоном субстратной специфичности. Желатиназы разрушают не только желатины, но и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, включая различные типы коллагена. ММР-2 способна разрушать коллагены I, II и III типов, но с не такой высокой активностью, как коллагеназы. Желатиназы продуцируются мезенхимальными клетками, макрофагами и мононуклеарными клетками периферической крови [219].

ММР-9, или желатиназа В, участвует в ряде физиологических и патологических процессов, включая сердечно-сосудистые, дегенеративные, аутоиммунные и воспалительные заболевания, способствуя активации провоспалительных медиаторов. Уровни ММР-9 в синовиальной жидкости больных ОА связаны с ММР-13.

Стромелизины проявляют широкий спектр субстратной специфичности, включая протеогликаны, эластин и ламинин, среди других компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Среди стромелизинов одной из наиболее экспрессируемых в хрящах при ОА является ММР-3, причём активность её снижается на поздних стадиях заболевания. Повышение показателей ММР-3 при артритах [208] свидетельствует о важной роли данной ММР в высвобождении протеогликанов из хряща.

ММР-7 является матрилизином и способна разрушать различные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, в том числе протеогликаны. Повышенные уровни ММР-7 наблюдаются в синовиоцитах в крысиной модели ОА коленного сустава [175]. Также избыточная экспрессия данной ММР обнаружена в поражённом остеоартритом хряще человека.

Подсемейство МТ-ММР действуют на клеточной поверхности и способны активировать другие ММР, что также указывает на их роль в деградации экстрацеллюлярного матрикса. Среди них МТ1-ММР, который обладает коллагенолитической активностью и экспрессируется в суставном хряще человека, синовиальной мембране и остеокластоподобных клетках при резорбции кости. Также высоко экспрессируется в синовиальной оболочке при ОА МТ3-

ММР. Необходимо отметить, что МТ2- и МТ4-ММР, по-видимому, не участвуют в разрушении сустава.

Таким образом, результаты молекулярных исследований свидетельствуют о широком спектре биологических маркеров ОА. Однако, использование каждого из этих маркеров по отдельности для диагностики и прогноза заболевания, мониторинга течения патологии имеет ограничения. Это свидетельствует о необходимости комплексной оценки патогенетических механизмов заболевания. В частности, при оценке иммунной/воспалительной составляющей патогенеза ОА целесообразно использовать оценку комплекса как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, что позволит не только оценить вклад каждого из них в иммунопатогенез заболевания, но и изучить баланс между ними.

1.7. Клинические и патогенетические ассоциации между остеоартрозом и остеопорозом

Остеоартроз и остеопороз (ОП) являются двумя распространёнными заболеваниями в ортопедии. Поскольку эти два заболевания имеют общие этиопатогенетические факторы [144], они часто сосуществуют у одного и того же пациента, особенно у женщин среднего и пожилого возраста в постменопаузе [144], существенно влияя на качество жизни. Длительный болевой синдром и ограниченная активность приводят к снижению возможности заниматься трудовой деятельностью, что ложится дополнительным экономическим бременем как на семью, так и на общество [327].

В то же время, ОА и ОП представляют собой разные клинические диагнозы. ОА тесно связан с деградацией хряща, а ОП – с изменениями минеральной плотности кости. При этом оба заболевания обладают не только уникальными факторами риска, но и общими (рисунок 1.8). Среди общих факторов риска выделяют воспаление и метаболические изменения, дефицит эстрогенов, отсутствие физической активности, чрезмерное употребление алкоголя, женский пол, механический стресс, старение [339].



Рисунок 1.8 – Уникальные и общие факторы риска остеоартрита и остеопороза
(адаптировано по Franco-Trepat E. и соавт. [350])

О роли воспаления в патогенезе ОА было сказано выше. Стоит отметить, что на молекулярном уровне многие химические мессенджеры и системы являются общими как для остеоартроза, так и для остеопороза. К ним можно отнести инсулиноподобный фактор роста 1, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и систему OPG/RANK/RANKL, участвующие в патогенезе обоих заболеваний [92]. Также участвуют в развитии этих заболеваний и другие воспалительные факторы и медиаторы, включая различные цитокины [312].

Примечательно, что ОА и ОП связаны с несколькими метаболическими нарушениями, большинство из которых является частью метаболического синдрома [339]. К общим метаболическим изменениям при ОА и ОП можно отнести сердечно-сосудистую гипертензию и ожирение, резистентность к инсулину и сахарный диабет 1 и 2 типа.

В пользу общих метаболических нарушений при ОА и ОП свидетельствуют, в том числе, данные об изменении уровня адипокина висфатина, ранее известного как пре-В-колониестимулирующий фактор. Висфатин широко и по-разному

экспрессируется во многих тканях, в том числе в костно-мышечной системе (мышцах, костях, синовиальной оболочке и хрящах) [93]. Тем не менее, наиболее важным источником висфатина является жировая ткань, включая висцеральный и подкожный жир. Установлено повышение его концентрации у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2 типа [352].

Кроме того, висфатин также участвует в стимуляции некоторых воспалительных процессов. Отмечается, что висфатин, напрямую связываясь с рецептором TLR4, активирует воспалительный ответ в клетках лёгких, при этом уровни висфатина в сыворотке положительно коррелируют с повышенной экспрессией провоспалительных факторов, таких как ИЛ-6, ФНО- α и С-реактивный белок [225].

Установлено, что у пациентов с ОА достоверно повышены уровни висфатина, особенно в сыворотке и синовиальной жидкости [173]. Также экспрессия висфатина при ОА увеличена и в хрящевой ткани [93], а экспрессия висфатина в синовиальной оболочке пациентов с ОА коррелирует с биомаркерами деградации хряща, такими как CTX-II, ADAMTS4 и ADAMTS5 [173].

Висфатин активно транскрибируется в костном мозге человека, что предполагает его участие в гомеостазе костей. Уровни висфатина в сыворотке отрицательно коррелируют с показателями МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра у пациентов с ОП, связанным с кардиореспираторным заболеванием [25]. Аналогичная картина наблюдалась и у пациентов с акромегалией [18]. В поддержку связи между висфатином и катаболизмом костей приводятся данные, что уровни висфатина в сыворотке крови быстро увеличиваются при воздействии на здоровых добровольцев механической разгрузки, что является известным прокатаболическим состоянием костей [109].

Дефицит эстрогенов играет ведущую роль в развитии постменопаузального ОП. В то же время, распространённость ОА также демонстрирует рост с наступлением менопаузы, сопровождающейся дефицитом эстрогенов. При этом наблюдается достоверное повышение риска развития переломов у женщин в

менопаузе с наличием ОА. Предполагается, что снижение подвижности при ОА, вызванное болью, может увеличить потерю костной массы и снижение минеральной плотности костной ткани, что приводит к остеопорозу [330]. В ряде работ установлено, что большинство женщин в постменопаузе с низкой МПК страдают от остеоартрита с обратной связью между тяжестью его и средним Т-показателем шейки бедра. При этом остеопороз встречается чаще, чем остеопения (57% против 43%) [81]. Согласно исследованию Mäkinen T. J. и соавт. [325], остеопенией или остеопорозом с признаками повышенного метаболизма костной ткани характеризуется большинство (74%) женщин с ОА тазобедренного сустава. Значительная распространённость сопутствующего остеопороза (31%) также обнаруживается у пациентов с ОА, после эндопротезирования коленного сустава.

Раннее исследования были направлены на изучение склероза субхондральной пластинки и образования остеофитов при ОА, в частности, коленного сустава, предполагая, что заболевание связано с высокой МПК. Отрицательная корреляция между ОА и ОП традиционно наблюдалась во многих исследованиях, особенно в европеоидной популяции. Поскольку оба они являются возрастными расстройствами, предполагалось, что с возрастом заболеваемость ОА также увеличивается, а МПК снижается. Женщины с ОП, как правило, имеют низкий ИМТ и низкую МПК, в то время как женщины с ОА обычно страдают ожирением и имеют нормальную или высокую МПК. Это позволяет предположить, что наличие ОА является защитным фактором против ОП и остеопоротических переломов [144]. Однако в последние годы результаты исследований показывают, что на ранней стадии ОА увеличивается резорбция субхондральной кости и снижается её прочность, что, в свою очередь, вызывает дегенерацию хряща [35]. Это согласуется с результатами исследования, демонстрирующими снижение МПК и увеличение биомаркеров ремоделирования кости при тяжёлой форме гонартроза [59].

В последнее время получены убедительные доказательства того, что субхондральная кость и хрящ представляют собой тесно связанную интегрированную и взаимно адаптируемую структуру. На ранней стадии ОА

резорбция субхондральной кости усиливается, а механическая её прочность снижается. Стрессовая стимуляция также вызывает субхондральные микропереломы, которые вызывают локальный отёк, а затем дегенерацию суставного хряща [301]. Локальное remodelирование кости и структурные изменения в области кист ускоряют деструкцию хряща. Фактически субхондральная кость обеспечивает структурную поддержку суставного хряща и играет роль в амортизации нагрузки, а изменения её механической структуры тесно связаны с дегенерацией хряща. Учитывая повышенную хрупкость субхондральной кости у пациентов с ОП, резорбция её на ранней стадии ОА будет ещё больше усиливаться. Поэтому высказывается предположение, что сочетание ОА с ОП сопровождается снижением субхондральных механических свойств кости, что ускоряет прогрессирование остеоартроза коленного сустава и варусной деформации [233]. В одном исследовании также сообщалось, что остеопороз вызывает истирание костной структуры при прогрессирующем ОА коленного сустава, усугубляя деформацию суставов [59]. Zhu S. и соавт. [296] показали, что источник боли при ОА коленного сустава может быть связан с аномальной активностью субхондральных остеокластов, которые секретируют Netrin-1 и индуцируют рост аксонов нейронов.

В то же время, существуют уникальные генетические профили для ОА [160] и ОП [159]. Кроме того, деформация скелета является специфическим фактором риска ОА, в то время как низкое потребление кальция, курение и приём кортикостероидов являются специфическими для ОП. Поэтому взаимосвязь между остеопорозом и ОА всё ещё остаётся спорной [46]. Частично это можно объяснить тем, что пациенты в разных исследованиях находились на разных стадиях заболевания и имели разные показатели для измерения для оценки ОА и ОП.

Таким образом, остеопороз и ОА характеризуются рядом общих факторов риска, метаболических нарушений, иммунных и воспалительных изменений. При этом в исследованиях недостаточное внимание уделяется особенностям костного remodelирования при ОА. Есть лишь единичные работы по изучению системной

продукции висфатина. Поэтому важным представляется более глубокое изучение у женщин с гонартрозом системной продукции RANKL, OPG, висфатина, в том числе в зависимости от особенностей течения заболевания, генетических полиморфизмов, интенсивности системного воспаления и уровня витамина D.

1.8. Принципы профилактики и лечения остеоартроза

Несмотря на то, что ОА является одним из наиболее распространённых заболеваний опорно-двигательного аппарата, для него до сих пор не существует эффективного лечения из-за сложности патологии и побочных эффектов лекарственных препаратов.

Лечение ОА включает фармакологические и немедикаментозные подходы, а когда они себя исчерпывают и не облегчают симптомы заболевания, рассматривается вопрос об операции по замене сустава. Немедикаментозные варианты часто используются недостаточно, а фармакологические варианты терапии не претерпели значительного развития в течение десятилетий [145].

К физиотерапевтическим вмешательствам относят диатермию или тепловую терапию, которая используется в качестве метода лечения широкого спектра заболеваний опорно-двигательного аппарата. Основана она на её способности повышать температуру подлежащих тканей, что сопровождается вазодилатацией, повышением клеточной активности, болевого порога, растяжимости мягких тканей и снижением мышечного спазма. Часто используются две формы диатермии: коротковолновая диатермия и микроволновая диатермия. Коротковолновая диатермия использует высокочастотную электромагнитную энергию для генерации тепла в определённой зоне в виде импульсной или непрерывной волны. Микроволновая диатермия использует микроволны для нагревания поверхностных тканей, поскольку низкочастотные волны не проникают глубоко в мышцы [97]. Считается, что микроволновая диатермия увеличивает местный кровоток и позволяет доставлять питательные вещества и кислород для содействия восстановлению тканей [97]. Действительно,

повышенная проницаемость капилляров, вызванная глубокой микроволновой диатермией, позволяет макрофагам и гранулоцитам достигать поражённого участка, тем самым удаляя токсины и продукты некроза. Гипертермия может воздействовать на ферменты, участвующие в воспалительном процессе, а локальная микроволновая диатермия может индуцировать экспрессию белков теплового шока, которые необходимы для корректного фолдинга белков и удаления продуктов некроза [97]. Показано, что глубокая микроволновая диатермия уменьшает толщину синовиальной оболочки у пациентов с ОА коленного сустава, что, в свою очередь, снижает интенсивность боли, связанной с синовитом, и останавливает прогрессирование заболевания [97]. Многочисленные исследования выявили снижение интенсивности боли от 8% до 45% баллов WOMAC для различных видов диатермии.

В лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата широко используется лечебная физкультура. Слабость четырёхглавой мышцы и подколенного сухожилия усугубляет эффекты остеоартроза коленного сустава за счёт уменьшения динамического действия мышц, потери подвижности суставов и снижения нервно-мышечного (проприоцептивного) контроля [108]. Доказано, что лечебная физкультура является эффективным нехирургическим и немедикаментозным вмешательством при ОА коленного сустава. Наиболее эффективные программы интервенционных упражнений, в частности статические упражнения на четырёхглавую мышцу и упражнения с поднятием прямой ноги, сопровождаются статистически значимым снижением интенсивности боли, увеличением диапазона движений уже после 6 упражнений [108].

Одним из физиотерапевтических методов является ультразвуковая терапия, которая преобразует электрическую энергию в тепло при её прохождении через ткани. Благодаря своим тепловым и акустическим свойствам ультразвуковая терапия может повышать болевой порог, влиять на нервно-мышечную активность, способствуя расслаблению мышц, а также способствует регенерации тканей и снижению интенсивности воспаления. Исследования, изучающие эффект ультразвуковой терапии при ОА, выявили выраженное снижение боли и

улучшение функционирования суставов у пациентов с ОА коленного сустава от умеренной до тяжёлой степени [105]. В большинстве исследований использовалось всего 10 сеансов ультразвукового лечения, по 5 процедур в неделю в течение 2 недель.

Коленный бандаж также может способствовать нормализации геометрии коленного сустава, уменьшая нагрузку на определённые отделы его [58]. Разгружающий бандаж при медиальном остеоартрозе коленного сустава создаёт внешнее вальгусное усилие, обеспечивая тибioфemorальное выравнивание, смещая нагрузку тела с дегенеративного отдела и снижая механическое напряжение.

Электрическая стимуляция четырёхглавой мышцы была предложена для снижения мышечной слабости и снижения выраженности симптомов гонартроза. В настоящее время используется несколько видов электростимуляции: высокочастотная чрескожная электронейростимуляция, низкочастотная чрескожная электронейростимуляция, нервно-мышечная электростимуляция, интерференционный ток, импульсная электростимуляция и неинвазивная интерактивная нейростимуляция [112].

Лекарственная терапия. Лекарственные средства, доступные для лечения ОА [31], включают препараты для местного применения при болях в суставах и мышцах [340]. Наиболее часто с этой целью используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В последнее время фармакологическая терапия была расширена за счёт так называемых модифицирующих заболевание препаратов для лечения остеоартрита (DMOAD) и симптоматических медленно действующих препаратов для лечения ОА (SYSADOA) [341].

Конечной целью лечения больных с ОА является остановка прогрессирования заболевания, восстановление целостности хряща и облегчение болевых ощущений. Однако, учитывая сложность этиопатогенеза ОА, воздействие только на один из механизмов развития заболевания не приводит к ожидаемому эффекту.

НПВС проявляют противовоспалительное и обезболивающее действие, в связи с чем назначаются для купирования проявлений местного воспалительного процесса. Все НПВС одинаково эффективны при введении в высоких дозах. Однако они не могут предотвратить развитие эрозий или повлиять на прогрессирование ОА. Механизм их действия в основном включает ингибирование циклооксигеназы, в результате чего снижается содержание простагландинов, и подавляется воспалительный процесс. Основные недостатки НПВС связаны с их сердечно-сосудистыми, нефротоксическими и желудочно-кишечными побочными эффектами, поэтому при лечении ОА рекомендуется приём парацетамола в дозировке до 4 г/день [32]. В терапевтических дозах парацетамол достаточно хорошо переносится и метаболизируется, а продукты метаболизма выводятся с мочой. Хотя парацетамол оказывает минимальное влияние на симптомы, он широко рекомендуется в качестве перорального анальгетика первой линии, предположительно из-за его доступности, низкой стоимости и предполагаемой безопасности [123].

Сальсалат [282] – это НПВС, относящийся к группе салицилатов. Структурно сальсалат представляет собой димер салициловой кислоты и обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, сходным с аспирином [282]. Противовоспалительное и обезболивающее действие сальсалата, вероятно, опосредовано ингибированием синтеза простагландинов. Показания к применению включают лечение, направленное на уменьшение боли, отёка и тугоподвижности суставов, вызванных ОА или другими ревматическими заболеваниями [102, 348]. Предполагается также, что высокие дозы салицилатов проявляют противовоспалительный эффект за счёт ингибирования активации NF-κB в моноцитарных, лимфоцитарных и эндотелиальных клетках. Блокируя сигнальный путь NF-κB в клетках, салицилаты ингибируют ИЛ-1β- и ФНО-α-индуцированную экспрессию провоспалительных цитокинов [369].

Если парацетамол не эффективен в контроле симптомов или сохраняются признаки воспаления, рекомендуется использование других НПВС в минимальной дозе в комплексе с гастропротекторным агентом.

Мелоксикам [31], предпочтительный ингибитор COX-2, обычно используется при симптоматическом лечении ОА. Исследования выявили эффективность и переносимость лечения мелоксикамом при ОА, сравнимые с таковыми у диклофенака. Внутрисуставное введение мелоксикама уменьшает дегенерацию хрящевого матрикса и синовиальное воспаление в моделях ОА на крысах.

Лекарства, модифицирующие течение остеоартрита (DMOAD), представляют собой класс препаратов, направленных на катаболические процессы, связанные с патогенезом ОА, структурными изменениями и последующими клиническими симптомами [145]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время пока ни одно лекарство из этой группы ещё не одобрено к использованию, поскольку потенциальный DMOAD должен демонстрировать замедление потери ширины коленного или тазобедренного сустава на рентгенограммах в комплексе с симптоматическим улучшением.

Диацереин представляет собой антрахинон, который взаимодействует с интерлейкином-1. Это НПВС с уникальными фармакологическими свойствами, такими как антиоксидант и антиапоптоз, который продемонстрировал высокую эффективность и профиль безопасности. Его биологическая активность охватывает противовоспалительные, антикатаболические, проанаболические свойства в отношении хрящей и синовиальной оболочки, а также защитное действие против ремоделирования субхондральной кости [99]. Сообщалось о значительных эффектах диацереина против трёх типов боли, а именно антиноцицептивных эффектов, нейропатической боли и воспалительной боли. Механизм, с помощью которого диацереин ингибирует воспаление и предотвращает деградацию внеклеточного матрикса хряща, потенциально связан с ингибированием фермента, участвующего в синтезе ИЛ-1 β , уменьшением количества рецепторов ИЛ-1 β на хондроцитах и увеличением количества антагонистов рецептора ИЛ-1. Также было показано, что диацереин влияет на биосинтез матрикса и ремоделирование субхондральной кости при артрите в моделях на животных [237].

Кверцетин облегчает течение остеоартроза за счёт снижения интенсивности воспаления и апоптоза в хондроцитах. Кроме того, он показал иммуномодулирующий эффект при модуляции поляризации синовиальных макрофагов на макрофаги типа M2, которые участвуют в создании прохондрогенного микроокружения хондроцитов, что, в свою очередь, увеличивает синтез хондроцитарных гликозаминогликанов и приводит к восстановлению повреждённого хряща [256].

В качестве потенциальных терапевтических мишеней при лечении ОА для препаратов DMOAD недавно были идентифицированы Wing-подобные гликопротеины (Wnt) и сигнальные пути трансформирующего фактора роста β . Wnt относятся к секретируемым гликопротеинам, которые активируют различные пути внутриклеточной передачи сигналов и участвуют в дифференцировке и созревании остеобластов. TGF- β является теоретической мишенью для лечения ОА из-за его способности оказывать протективное действие на хрящ в нормальных условиях. Он стимулирует синтез протеогликанов и ингибирует дифференцировку гипертрофических хондроцитов [91]. Подходы клеточной терапии с частично трансдуцированными хондроцитами для экспрессии TGF- β недавно продемонстрировали статистически значимое улучшение клинических показателей при ОА [72]. Сходным образом были установлены доказательства участия передачи сигналов Wnt в гомеостазе хряща.

Наиболее многообещающими лекарствами-кандидатами в данной группе DMOAD в настоящее время признаны сприфермин и лорецививинт [145].

Сприфермин является потенциальным DMOAD, который увеличивает толщину суставного хряща у пациентов с ОА коленного сустава и обладает хорошей переносимостью [322]. Лорецививинт представляет собой низкомолекулярный модулятор пути Wnt, который в настоящее время исследуется в качестве потенциального DMOAD для лечения ОА коленного сустава [200]. Он модулирует сигнальный путь Wnt путём ингибирования CDC-подобной киназы 2 и регулируемой фосфорилированием тирозина киназы 1A с

двойной специфичностью, которые являются молекулярными регуляторами передачи сигналов Wnt, хондрогенеза и воспаления [281].

Наиболее популярными из симптоматических препаратов медленного действия для лечения остеоартроза (SYSADOA) являются глюкозамин и хондроитин. На основании результатов рандомизированных контролируемых исследований считается, что потребление хондроитина в определённой дозировке положительно влияет на облегчение боли и улучшение функции сустава [120]. С другой стороны, многоцентровое рандомизированное клиническое исследование продемонстрировало отсутствие превосходства комбинированной терапии хондроитином и глюкозамином над плацебо в течение шести месяцев наблюдения [85].

При ОА назначается глюкокортикостероидная (ГКС) терапия, а также средства, улучшающие вязкоэластические свойства внутрисуставной среды. Пациентам, которые не могут принимать НПВС или не реагируют на НПВС, могут быть назначены внутрисуставные инъекции кортикостероидов [191]. Несмотря на разногласия по поводу долгосрочного воздействия ГКС на суставной хрящ, было показано, что они очень эффективны для краткосрочного облегчения боли и функционального улучшения у пациентов с ОА и имеют относительно низкий риск побочных эффектов. Благоприятный эффект использования инъекций стероидов начинался через 1 неделю после инъекции и продолжался от 3–4 недель до 6 месяцев после применения при ОА коленного сустава. Механизм, с помощью которого ГКС уменьшает воспалительный каскад в поражённом коленном суставе, до конца не ясен. Вероятно, это происходит за счёт снижения провоспалительного действия арахидоновой кислоты. Прямое действие на ядерные стероидные рецепторы приводит к изменению функции Т- и В-лимфоцитов, снижению уровня цитокинов и ингибированию фосфолипазы A2, что приводит к снижению продукции воспалительных производных арахидоновой кислоты. Наибольшее беспокойство во время ГКС терапии связано с потенциальными побочными эффектами, наиболее важными из которых является негативное воздействие длительного приёма стероидов на ткани сустава.

Результаты исследований позволяют предположить, что ГКС могут обладать хондротоксическим эффектом, который зависит в первую очередь от применяемой дозы и частоты введения. Ещё одним предметом споров, связанных с внутрисуставным введением глюкокортикостероидных препаратов, является потенциальный риск иммуносупрессии. Несколько исследований выявили повышенный риск периоперационной инфекции после операции по замене коленного сустава после предшествующих внутрисуставных инъекций стероидов [275].

Гиалуроновая кислота (ГК) является естественным компонентом хряща и синовиальной жидкости. Это полисахарид из группы гликозаминогликанов, который отвечает за реологические свойства синовиальной жидкости, уменьшая трение между суставными поверхностями, обеспечивая амортизацию нагрузок. Нормальное колено взрослого человека имеет около 2–4 мл синовиальной жидкости, а концентрация ГК колеблется от 2,5 до 4,0 мг/мл [157]. В здоровом суставе средний период полувыведения ГК составляет примерно 20 часов. При ОА период полувыведения сокращается почти на 50% – до 11–12 часов. Кроме того, при ОА наблюдается снижение вязкоупругих свойств ГК.

Целью внутрисуставных инъекций ГК при ОА является прежде всего улучшение вязкоэластических свойств внутрисуставной среды. По этой причине эту форму терапии называют «вискосупплементацией». ГК также оказывает противовоспалительное, обезболивающее и, возможно, хондропротекторное действие [157]. Относительно длительный период клинического улучшения после введения вязкостных добавок также обусловлен тем, что восстановление гомеостаза суставов путём введения экзогенной ГК приводит к увеличению её эндогенной продукции.

В настоящее время доступно множество препаратов ГК различной молекулярной массы. Существуют две основные технологии производства: синтез путём бактериальной ферментации или экстракция из тканей животных, например, петушиных гребней. Несмотря на большое разнообразие, до сих пор не доказано превосходство какого-либо препарата над другими. Также нет чётких

клинические критерии отбора пациентов, у которых после инъекции может наступить улучшение. В то же время показано, что эффективность вискосупплементации у пациентов с поздней стадией ОА и пациентов старше 65 лет ниже, чем у более молодых пациентов или пациентов на ранней стадии ОА.

Определённую эффективность даёт использование при ОА обогащённой тромбоцитами плазмы (PRP) и обогащённого тромбоцитами фибрина (PRF). Тромбоциты представляют собой небольшие цитоплазматические фрагменты диаметром от 2 до 3 мкм. Источником их происхождения являются мегакариоциты костного мозга.

Многочисленными исследованиями установлено, что тромбоциты содержат более 800 белковых и других молекул, к которым относятся факторы роста (также известные как остеоиндуктивные белки), цитокины, хемокины, мембранные белки, метаболиты, молекулы-мессенджеры и многочисленные растворимые белки [239]. PRP включает около 600 факторов роста, наиболее важными из которых являются: фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста- β , фактор роста эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, фактор роста соединительной ткани, костные морфогенетические белки и фактор роста нервов [283]. Цитокины, присутствующие в PRP, включают ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-13, IP-10 (интерферон- γ -индуцируемый белок 10, CXCL10), ФНО- α , MMP-9 и NF- κ B [240].

PRP представляет собой плазму крови с концентрацией тромбоцитов 10^6 /мкл, что превышает показатель периферической крови в 2-9 раз [239]. PRP получают из аутологичной крови, поэтому она безопасна и не вызывает трансмиссивных заболеваний. PRP успешно используется для регенерации тканей. История различных методов лечения на основе PRP насчитывает не менее 70 лет. Метод достаточно хорошо зарекомендовал себя, в том числе в спортивной медицине и ортопедии [216]. Установлено, что PRP является эффективным методом лечения, снижающим выраженность болевого синдрома и улучшающим функциональное состояние суставов при ОА [255]. Экспериментальные

исследования показали, что при ОА PRP влияет на синовиоциты, эндотелиальные клетки и макрофаги [98]. Кроме того, показано, что концентрация факторов роста увеличивается в различные моменты времени в течение 96 часов после инъекции PRP, то есть PRP не только содержит факторы роста в своём составе, но и активирует биологические процессы, ведущие к их высвобождению [335].

Патология субхондральной кости является неотъемлемой частью патологического процесса при ОА, поэтому ряд методов лечения остеопороза также рассматривался в качестве терапии ОА. Так, было продемонстрировано значительное снижение деградации ширины суставной щели при ОА коленного сустава и улучшение показателя WOMAC на фоне применения ранелата стронция. Что же касается бисфосфанатов, то их использование не привело к симптоматическому улучшению или уменьшению рентгенологической прогрессии ОА.

Следует отметить, что поиск новых эффективных средств консервативной терапии ОА ведётся в различных направлениях. К ним можно отнести использование мезенхимальных стволовых клеток [182], ингибирование ИЛ-1 β [107] или фактора роста нервов [110], блокирование рецепторов ИЛ-6 [111], снижение массы тела с помощью агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 [197] и др. Однако, эффективность перечисленных подходов требует дальнейшего изучения.

Целями хирургического лечения пациентов с ОА являются уменьшение выраженности боли, минимизация инвалидности и улучшение качества жизни. Лечение должно быть индивидуализированным в зависимости от функционального состояния пациента, тяжести и характера основного заболевания, а также локализации поражённого сустава. Хирургическое вмешательство у пациентов с ОА, как правило, проводят, когда менее инвазивное лечение оказывается безуспешным.

К хирургическому лечению относят различные артроскопические манипуляции, такие как лаваж коленных суставов для удаления детрита и кровяных сгустков из суставной полости, аутологичная трансплантация

хондроцитов и др. С целью устранения деформации или оптимизации функции опорно-двигательного аппарата проводят остеотомию, которая заключается в искусственном переломе кости. Для восстановления функции сустава используют также щелевую или интерпозиционную артропластику.

Наконец, наличие у больных ОА выраженных болей, не поддающихся консервативной терапии, серьёзное нарушение функции сустава (выраженная деформация, нестабильность сустава, контрактуры и мышечная атрофия) является показанием к тотальному или однокомпонентному эндопротезированию сустава [188].

Таким образом, терапия ОА коленных суставов представлена широким спектром консервативных подходов, а также хирургическим лечением. При этом практически не освещена тема использования в комплексном лечении гонартроза препаратов витамина D, а сведения о влиянии холекальциферола на интенсивность болевых ощущений и скорость прогрессирования заболевания отличаются противоречивостью. Поэтому необходимы дополнительные исследования для определения саногенетических эффектов холекальциферола в комплексном лечении ОА коленных суставов, в том числе при проведении эндопротезирования суставов у женщин постменопаузального возраста с гонартрозом, для оценки влияния его на выраженность системного воспаления, костного ремоделирования, продукцию висфатина.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и характеристика обследованных лиц

Работу выполняли в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М.Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все женщины, принимавшие участие в исследовании, предоставляли добровольное информированное согласие в письменной форме. На этапе предварительного отбора все обследованные женщины были проинформированы о целях и характере исследования, имели возможность задать вопросы по всем интересующим аспектам. Исследование проводили в соответствии с этическими требованиями, предъявляемыми к научным работам. На выполнение работы было получено разрешение комитета по биоэтике ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование; исследование «случай-контроль».

Достижение цели и решение поставленных задач реализовали в два этапа. Всего было обследовано 1652 женщины.

Отбор женщин в исследование производили с учётом критериев включения и исключения. Критерии включения: женский пол, постменопауза, остеоартроз коленных суставов, письменное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: мужской пол, травмы и заболевания суставов, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологическая патология, острые или хронические воспалительные заболевания.

На первом этапе на клиническом приёме были отобраны 525 женщин постменопаузального возраста. Из них 169 женщин характеризовались наличием остеоартроза коленных суставов. Они были включены в основную группу.

Остальные 356 женщин без указанной патологии составили контрольную группу. Возраст и длительность постменопаузального периода у женщин двух выделенных групп представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Возраст и длительность постменопаузального периода у лиц контрольной группы и у женщин с ОА коленных суставов

Показатели	Контрольная группа (n=356)	Основная группа (n=169)	P
Возраст, лет	62,0 [56,0; 68,0]	61,0 [56,0; 68,0]	0,980
Длительность постменопаузы	13,5 [7,0; 20,0]	12,0 [6,0; 19,0]	0,331

При клиническом обследовании кроме возраста и длительности постменопаузы у женщин выполнялась оценка роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), а также изучался анамнез. Для этого использовался структурированный вопросник, направленный на изучение анамнестических данных, которые могли бы стать причиной развития ОА коленных суставов.

Наряду с клиническим обследованием отобранные в исследование женщины были обследованы инструментально и лабораторно.

Инструментальное обследование включало выполнение остеоденситометрии методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), которое прошли все 525 женщин.

Большинству из них были проведены также молекулярно-генетические исследования, для чего использовали наборы реагентов и оборудование производства «ДНК-Технология» (РФ). На генетические полиморфизмы генов *VDR*, *TNFRSF11B*, *TNFSF11*, *IL-6*, *CYP19A1*, *ESR1*, *COL1A1*, *LRP5* были обследованы 326 представителей контрольной группы и 157 женщин с гонартрозом.

С помощью тест-систем для иммуноферментного анализа было проведено

определение сывороточных концентраций интерлейкинов -1 β , -4, -6, -8, -10, -17A, ИФН- γ и ФНО- α . С целью определения маркеров, характеризующих процессы ремоделирования костной ткани, в сыворотке крови женщин исследовали содержание RANKL, OPG и произвели расчёт соотношения OPG/RANKL.

Кроме того, у женщин определяли сывороточное содержание висфатина, а также концентрацию в сыворотке крови 25(OH)D в качестве маркера насыщенности организма витамином D.

Наряду с оценкой вышеперечисленных показателей у женщин с остеоартрозом коленных суставов также проводили анализ уровней вышеуказанных цитокинов, висфатина и витамина D в зависимости от наличия генетического предиктора заболевания (генотип GG полиморфизма rs1800795, генотипы CC и CT полиморфизма rs9594738, генотип GG полиморфизма rs1544410) как в общей группе обследованных, так и отдельно среди здоровых лиц и женщин, страдающих ОА коленных суставов.

Кроме определения медианы и первого-третьего квартилей сывороточного уровня вышеуказанных маркеров, в общей, контрольной и основной группах женщин выполняли корреляционный анализ. Исследовали корреляционные связи между сывороточными показателями витамина D, висфатина, всех перечисленных цитокинов, индексом массы тела, рентгенографической стадией остеоартроза по классификации Kellgren-Lawrence, степенью функциональной недостаточности суставов.

Математическая обработка результатов первого этапа позволила выявить генетические и анамнестические характеристики, особенности цитокинового статуса, уровней висфатина и витамина D у женщин с ОА коленных суставов, что дало возможность разработать методику прогноза развития гонартроза, определить ассоциации между клиническими и лабораторными данными, установить корреляции изученных показателей с насыщенностью организма женщин витамином D.

На втором этапе исследования была выполнена оценка патогенетической и клинической эффективности использования витамина D в комплексной терапии

женщин с гонартрозом после эндопротезирования коленных суставов. Для этого было обследовано 1127 пациентов женского пола в постменопаузе, имеющих ОА коленных суставов. Они были распределены в 2 группы, равноценные по возрасту. Представители группы сравнения и основной группы имели возраст 67 [62; 71] лет и 66 [61; 70] лет соответственно ($p=0,114$).

Кроме того, две группы женщин перед оперативным вмешательством были сопоставимы по изученным уровням витамина D, висфатина, RANKL, OPG, интерлейкинов -1 β , -6, -8, 17А (Таблица 2.2), а также по клиническим характеристикам (Таблица 2.3).

Таблица 2.2 – Лабораторные характеристики женщин группы сравнения и основной группы перед проведением эндопротезирования коленного сустава

Показатели	Группа сравнения, n=126	Основная группа, n=137	P
25(ОН)D, нг/мл	17,08 [12,36; 23,06]	17,54 [13,59; 22,21]	0,812
Висфатин, нг/мл	24,6 [15,9; 32,6]	23 [15,6; 31,9]	0,762
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	10,6 [6,2; 15,4]	10,3 [6,1; 14,6]	0,572
RANKL, пг/мл	9,5 [5,9; 13,0]	10,1 [6,3; 13,9]	0,794
Остеопротегерин, пг/мл	76,6 [59,2; 94,7]	76,1 [59,6; 92,3]	0,897
Индекс OPG/RANKL, пг/мл	7,7 [5,5; 11,5]	7,5 [5,0; 13,5]	0,669
Интерлейкин-1 β , пг/мл	13,4 [10,0; 18,1]	14,3 [9,3; 18,1]	0,849
Интерлейкин-6, пг/мл	12,1 [8,4; 16,7]	11,7 [8,6; 16,7]	0,963
Интерлейкин-8, пг/мл	17,1 [12,0; 22,0]	17,7 [12,5; 23,3]	0,743
Интерлейкин-17А, пг/мл	8,9 [4,5; 13,3]	9,4 [4,7; 13,0]	0,953

Таблица 2.3 – Частота (%) и тяжесть симптомов (Ме [Q1; Q3], баллы) по шкале оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена перед проведением эндопротезирования коленного сустава

Симптом	Группа сравнения, n=514		Основная группа, n=613	
	Частота признака, %	Тяжесть признака, баллы	Частота признака, %	Тяжесть признака, баллы
1. Боль или дискомфорт в течение ночи	85,2	1 [1; 2]	86,1	2 [1; 2]
2. Утренняя скованность или боль после подъёма	84,2	2 [1; 2]	85,0	2 [1; 2]
3. Усиление боли в положении стоя в течение 30 минут	64,6	1 [0; 1]	68,0	1 [0; 1]
4. Боль при ходьбе	87,9	2 [1; 2]	87,1	2 [1; 2]
5. Боль в положении сидя после 2 часов	71,0	1 [0; 1]	75,4	1 [1; 1]
6. Ограничение дистанции ходьбы	94,6	4 [2; 5]	95,3	4 [2; 5]
7. Потребность во вспомогательных средствах	89,1	1 [1; 2]	91,7	1 [1; 2]
8. Трудности при подъёме на один лестничный пролёт	90,3	1 [0,5; 1,5]	89,7	1 [0,5; 1,5]
9. Трудности при спуске на один лестничный пролёт	88,7	1 [0,5; 1,5]	86,9	1,5 [0,5; 1,5]
10. Трудности при сидении на корточках или на коленях	90,7	1,5 [1; 1,5]	91,8	1,5 [1; 1,5]
11. Трудности при ходьбе по пересечённой местности	87,9	1,5 [0,5; 1,5]	89,9	1,5 [0,5; 1,5]
Интегральная оценка (сумма баллов)	-	15,5 [13,5; 17,5]	-	15 [13,5; 17,5]

Всем женщинам выполняли эндопротезирование наиболее поражённого коленного сустава.

Операцию выполняли под спинномозговой анестезией в положении больной на спине. Производили разрез кожи по передней поверхности коленного сустава длиной до 14 см. При латеральной парапателлярной артротомии производили вывих надколенника, суставные поверхности сочленяющихся костей выводили в рану. При ревизии полости сустава у пациентов обнаруживали гипертрофированную синовиальную оболочку, массивные оссификаты бедренной, большеберцовой костей и надколенника, отсутствие суставного хряща в латеральном (медиальном) отделе сустава.

После удаления всех остеофитов в канал бедренной кости вводили интрамедуллярный направлятель. По направляющему блоку резецировали дистальный отдел бедренной кости. Подготовленный к резекции проксимальный отдел большеберцовой кости после установки направляющего блока резецировали по шаблону. Производили оценку разгибательного аппарата, промежутка и связочного баланса. Проводили заднемедиальный и заднелатеральный релиз до достижения равномерности суставной щели. При помощи направляющих выполняли окончательную резекцию бедренной кости, последовательно выполняли передний, задний и косые опиловы.

На обработанные поверхности устанавливали примерочные компоненты эндопротеза, которые после оценки оси конечности и объёма движений, удаляли. С учётом примерочных размеров и согласно оперируемой конечности (справа или слева) на дозу костного цемента (Simplex, США) имплантировали следующие компоненты эндопротеза фирмы «Zimmer» (США): бедренный компонент, большеберцовый компонент и вкладыш. Сустав вправляли, проверяли его стабильность. В конце оперативного вмешательства проводили контроль на наличие инородных тел, выполняли туалет раны, наносили послойные швы и накладывали асептическую повязку.

Участникам из первой группы (группа сравнения, n=514) проводили эндопротезирование коленного сустава со стандартным медикаментозным

сопровождением и медицинской реабилитацией. Во вторую группу вошли 613 женщин (основная группа), у которых предоперационный период (в течение 3-х месяцев), операция и восстановительный период после неё (в течение 6-ти месяцев) проходили на фоне приёма препарата холекальциферола. По истечении 6 месяцев после операции повторно было обследовано 1078 пациентов, из них 486 женщин относились к группе сравнения, а 592 женщины – к основной группе. Все женщины прошли повторное анкетирование с помощью шкалы оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена. Кроме того, с помощью гониометрии производили оценку амплитуды движений в прооперированном коленном суставе.

В сыворотке периферической крови, отобранной утром натощак, определяли содержание висфатина и 25(OH)D. Оценка цитокинового статуса включала определение интерлейкинов -1 β , -6, -8 и -17A, а также RANKL, OPG и ФНО- α . Рассчитывали соотношение OPG/RANKL. Контрольными были приняты результаты обследования 270 женщин аналогичного возраста (в постменопаузе) без патологии коленных суставов.

Холекальциферол женщины основной группы в течение 6 месяцев принимали в форме препарата Аквадетрим® (АО «АКРИХИН», РФ). В случае если сывороточное содержание 25(OH)D перед началом терапии оценивалось как нормальное (30 нг/мл и более), пациенты принимали ежедневно поддерживающую дозу холекальциферола по 1000 МЕ (2 капли). В случае наличия недостаточности содержания витамина D в сыворотке крови (от 20 до <30 нг/мл), женщины в течение 4 недель принимали по насыщающей схеме по 7000 МЕ (14 капель) ежедневно, а затем переходили на поддерживающую дозу [4]. В случае наличия дефицита содержания витамина D в сыворотке крови (<20 нг/мл), длительность приёма насыщающей дозы витамина по 7000 МЕ (14 капель) ежедневно составляла 8 недель, после чего продолжался приём препарата в поддерживающей дозировке.

2.2. Клинические методы исследования

Женщины группы сравнения и основной группы дважды, до выполнения операции эндопротезирования и по истечении 6 месяцев после неё, прошли анкетирование с помощью шкалы оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена [11], которая отражена в таблицах 2.4, 2.5 и 2.6.

Таблица 2.4 – Шкала Лекена (1-5 вопросы)

Параметр	Определение	Баллы
1. Боль или дискомфорт во время ночного отдыха	Нет	0
	Только при движении или в определённых положениях	1
	Без движения	2
2. Продолжительность утренней скованности или боли после вставания	Нет	0
	Менее 15 минут	1
	Больше или равно 15 минутам	2
3. Продолжительное стояние в течение 30 минут усиливает боль	Нет	0
	Да	1
4. Боль при ходьбе	Нет	0
	Только через какое-то время	1
	"Стартовая" боль	2
5. Боль или дискомфорт в положении сидя в течение двух часов	Нет	0
	Да	1

Таблица 2.5 – Шкала Лекена (6-8 вопросы)

Параметр	Определение	Баллы
6. Максимальная дистанция передвижения	Не ограничена	0
	Более 1 км, но ограничена	1
	Около 1 км (15 минут)	2
	Около 500 - 900 м (8 - 15 минут)	3
	От 300 до 500 м	4
	От 100 до 300 м	5
	Менее 100 м	6
7. Дополнительные средства опоры	Нет	0
	Одна трость опорная или костыль	1
	Две трости опорные или костыли	2
8. Можете ли Вы надеть носки, наклонившись вперёд?	Легко	0
	С небольшим трудом	0,5
	С трудом	1,0
	С большим трудом	1,5
	Невозможно	2,0

Данная шкала состоит из 11 вопросов, которые позволяют оценить состояние пациента по трём разделам: боль и дискомфорт (1–5-й вопросы), максимальную дистанцию передвижения (6–7-й вопросы) и повседневную активность (8–11-й вопросы). Степень тяжести каждого симптома шкалы оценивали в баллах.

Таблица 2.6 – Шкала Лекена (9-11 вопросы)

Параметр	Определение	Баллы
9. Можете ли Вы поднять предмет с пола?	Легко	0
	С небольшим трудом	0,5
	С трудом	1,0
	С большим трудом	1,5
	Невозможно	2,0
10. Можете ли Вы преодолеть вверх или вниз обычный пролёт лестницы?	Легко	0
	С небольшим трудом	0,5
	С трудом	1,0
	С большим трудом	1,5
	Невозможно	2,0
11. Можете ли Вы сесть или выйти из автомобиля?	Легко	0
	С небольшим трудом	0,5
	С трудом	1,0
	С большим трудом	1,5
	Невозможно	2,0

Индекс тяжести состояния определяется суммой баллов по всем признакам. 0 баллов соответствует отсутствию ограничения деятельности, 1–4 балла – лёгкому, 5–7 баллов – умеренному, 8–10 баллов – выраженному, 11–13 баллов – резко выраженному и 14 и более баллов – крайне выраженному ограничению деятельности.

Клиническое исследование включало также оценку возраста, роста, веса, ИМТ, длительности постменопаузального периода. С помощью структурированного вопросника устанавливали анамнестические данные женщин в фертильном и постменопаузальном возрасте: возраст менархе и наступления менопаузы, длительность периода постменопаузы, особенности менструального цикла, половой жизни, возраст вступления в брак, количество беременностей, число детей и длительность кормления грудью, количество абортов, длительность использования противозачаточных средств в репродуктивный период, уровень физической активности в прошлом и настоящем, частота и продолжительность инсоляции в репродуктивном и постменопаузальном периодах, пищевой рацион, вредные привычки. Также изучалось уменьшение роста с возрастом и наличие остеопоротических нарушений костной ткани.

Состояние костной ткани женщин определяли методом DEXA на рентгеновских денситометрах «Discovery» и «Prodigy» (США) согласно прилагающегося руководства по эксплуатации. Результаты исследования представлялись в 2-х показателях – МПК (г/см^3) и Т-критерий. Исследование проводили на уровне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей (Total Hip), в том числе зоны шеек левого и правого бедра (Neck).

2.3. Лабораторные методы исследования

В качестве биологического материала для лабораторных исследований выступала сыворотка крови. С использованием вакуумных систем кровь из вены в количестве до 20 мл отбирали натощак в утренние часы (с 8.00 до 10.00). Для серологических исследований использовали пробирки с активатором свёртывания, для молекулярно-генетических – с антикоагулянтом динатриевой солью этилендиаминтетраацетата.

В сыворотке, отобранной после центрифугирования крови, иммуноферментным методом определяли содержание 25(OH)D, висфатина,

цитокинов. Для учёта результатов использовали анализатор иммуноферментный «LabLine-022» (Австрия).

Определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови проводили с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), аналитическая чувствительность которых составляет 2,89 нг/мл, а диапазон измерений – 2,9-130 нг/мл.

При помощи количественного иммуноферментного анализа сыворотку крови тестировали на показатели висфатина (тест-системы производства «Cusabio Biotech», США). Диапазон его измерений составляет 0,625–40 нг/мл, а чувствительность – 0,156 нг/мл.

С целью определения концентрации ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , -4, -6, -8 и -10 использовали тест системы для иммуноферментного анализа производства «Вектор-Бест» (РФ). Чувствительность вышеуказанных тест-систем составила от 0,4 для ИЛ-4 до 2,0 пг/мл для интерлейкина-8. Паспортные значения диапазона измерения были в пределах от 0-100 пг/мл (тест-система для определения ИЛ-4) до 0-1000 пг/мл (тест-система для определения ИФН- γ).

Для тестирования сыворотки крови на уровне ИЛ-17А применяли наборы реактивов для иммуноферментного анализа «eBiosciences» (США). Чувствительность набора для определения ИЛ-17А составила 0,5 пг/мл, а диапазон измерений – до 100,0 пг/мл.

Сывороточные показатели цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG – остеопротегерина (OPG) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) – устанавливали с помощью иммуноферментных тест-систем «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия). Чувствительность определения OPG и RANKL составила соответственно 1,4 пг/мл и 0,2 пг/мл, а диапазон измерений – соответственно до 400,0 пг/мл и до 40,0 пг/мл.

Для проведения молекулярно-генетических исследований использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. С помощью коммерческих комплектов реагентов и оборудования производства «НПО ДНК-Технология» (РФ) в строгом соответствии с прилагающимися инструкциями

проводили выделение ДНК из клеточных лейкоцитарных клеток крови и детекцию полиморфизмов. Для учёта реакции использовали амплификатор детектирующий ДТ-96 производства «ДНК-Технология» (РФ).

Всего было исследовано 16 полиморфизмов.

В перечень определяемых генетических полиморфизмов вошли 3 полиморфизма гена *TNFRSF11B* – rs3134069 (245 A>C), rs4355801 (A>G) и rs3102735 163 (160) T>C, а также 2 генетических полиморфизма гена *TNFSF11* – rs9594738 (C>T) и rs9594759 (C>T). Гены *TNFRSF11B* и *TNFSF11* кодируют цитокины семейства фактора некроза опухоли остеопротегерин и RANKL соответственно.

Исследовали ещё один полиморфизм, ответственный за образование иммунного фактора, а именно интерлейкина-6. В позиции 7:22727026 на 7-ой хромосоме определяли полиморфизм rs1800795 (-174 G>C) гена *IL-6*.

По 2 полиморфизма детектировали в генах *ESR1* и *CYP19A1* – соответственно rs2234693 (-397 T>C [PvuII]), rs9340799 (-351 G>A [XbaI]) и rs2414096 (A>G), rs936306 (C>T). Ген *ESR1* кодирует рецептор эстрогенов альфа, а *CYP19A1* – фермент ароматазу, который участвует в образовании эстрогенов.

Также изучили 2 полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR*) – rs1544410 (283 A>G, BsmI) и rs10735810 (2 A>G, FokI).

Кроме того, была выполнена оценка полиморфных вариантов генов *COL1A1* на 17 хромосоме (rs1107946 и rs1800012) и *LRP5* на 11 хромосоме (rs4988321 и rs3736228). Ген *COL1A1* участвует в синтезе коллагена, кодируя цепь альфа-1 коллагена 1-го типа, а ген *LRP5* кодирует последовательность рецептора липопротеинов низкой плотности, участвующего в каноническом Wnt-сигнальном пути, который регулирует эмбриональное развитие, дифференцировку многих клеток организма, в том числе клеток костной ткани.

2.4. Статистические методы исследования

На начальном этапе исследования был разработан дизайн эксперимента, составлен подробный план сбора необходимых данных. Для статистической обработки результатов исследования использовали приложения «MedStat» V 5.2 и MedCalc®Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium), а также программу для работы с электронными таблицами «Microsoft Excel». В процессе расчёта необходимого объёма выборки было установлено, что количество женщин, включённых в исследование, достаточно для достижения поставленных целей.

На следующем этапе, когда производилась обработка количественных данных, оценивалось соответствие вариационных рядов нормальному распределению. Для этого использовали критерий χ^2 , или тест Шапиро-Уилка в случаях, когда размер выборки был меньше 50.

В большинстве изучаемых параметров распределение отличалось от нормального, поэтому для статистической обработки результатов использовались непараметрические методы. В рамках описательной статистики были рассчитаны медиана, нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q1 и Q3 соответственно). Для оценки связей между изученными показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена (r_s).

Для сравнения двух независимых выборок применялся тест Манна-Уитни, а двух связанных – t-критерий Вилкоксона. Для множественного сравнения независимых групп использовали ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а в случае наличия статистически значимых различий, парные сравнения проводили с помощью критерия Данна.

Доля признака в группе отображалась как абсолютным значением, так и в виде процента со стандартной ошибкой. Сравнение частоты признака между группами проводили посредством расчёта углового преобразования Фишера с поправкой Йейтса и критерия χ^2 (анализ таблиц сопряжённости). Для оценки роли

генетических маркеров с заболеванием рассчитывали величину отношения шансов (OR) с учётом 95% доверительного интервала (95% CI).

Определение соответствия распределения генотипов изученных полиморфизмов закону Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 .

Разработка модели прогнозирования развития у женщин ОА проводилась с использованием метода бинарной логистической регрессии. Для расчёта вероятности возникновения заболевания использовали формулу:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \text{ где} \quad (1)$$

P – вероятность возникновения интересующего события;

e – основание натуральных логарифмов 2,71...;

Z – стандартное уравнение регрессии.

Величину Z определяли по формуле:

$$Z = B_1 \times X_1 + B_2 \times X_2 + \dots + B_n \times X_n + A, \quad (2)$$

где $X_1 \dots X_n$ – величины независимых переменных (предикторов);

$B_1 \dots B_n$ – коэффициенты, рассчитанные с помощью бинарной логистической регрессии;

A – константа.

Величину P выражали в процентах (от 0 до 100,0). В случае значения P менее 50,0% предполагается, что заболевание не наступит. В случае же величины P , превышающей 50,0%, предполагается развитие ОА.

Дополнительно для разработанной модели проводили расчёт основных статистических показателей эффективности предлагаемой прогностической формулы – специфичности и чувствительности.

Специфичность отражает вероятность того, что здоровая в дальнейшем

женщина будет классифицирована именно как женщина, которую не ожидает остеоартроз. Чувствительность же воспроизводит вероятность того, что женщина с развитием в последующем ОА будет классифицирована именно как женщина, у которой действительно разовьётся указанное заболевание.

Специфичность и чувствительность выражали в процентах.

Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

3.1. Клинико-анамнестические факторы риска развития остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

С целью изучения клинико-анамнестических данных, особенностей образа жизни, питания у пациентов, имеющих ОА, было обследовано 525 женщин в постменопаузе. Из них 169 женщин характеризовались наличием остеоартрита коленных суставов и были включены в основную группу, а 356 женщин без указанной патологии составили контрольную группу. Исследование включало оценку возраста, роста, веса, ИМТ, длительности постменопаузального периода.

С помощью структурированного вопросника устанавливали анамнестические данные женщин в фертильном и постменопаузальном возрасте: возраст менархе и наступления менопаузы, длительность периода постменопаузы, особенности менструального цикла, половой жизни, возраст вступления в брак, количество беременностей, число детей и длительность кормления грудью, количество абортов, длительность использования противозачаточных средств в репродуктивный период, уровень физической активности в прошлом и настоящем, частота и продолжительность инсоляции в репродуктивном и постменопаузальном периодах, пищевой рацион, вредные привычки. Также изучалось уменьшение роста с возрастом и наличие остеопоротических нарушений костной ткани.

3.1.1. Основные характеристики обследованных женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов

Выполненные исследования показали (Таблица 3.1), что выделенные две группы женщин значимо не отличались на момент обследования по показателям возраста ($p=0,980$), роста ($p=0,792$) и длительности постменопаузального периода ($p=0,331$).

Таблица 3.1 – Основные характеристики обследованных женщин постменопаузального возраста в зависимости от наличия остеоартрита коленных суставов, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа (n=356)	Основная группа (n=169)	P
Возраст, лет	62 [56; 68]	61 [56; 68]	0,980
Рост, см	162 [157; 166]	162 [157; 165]	0,792
Длительность постменопаузы, лет	13,5 [7,0; 20,0]	12,0 [6,0; 19,0]	0,331

При этом пациенты с ОА по сравнению с лицами контрольной группы имели существенно повышенные показатели веса тела (Рисунок 3.1). В указанной группе значения медианы и первого-третьего квартилей массы тела составили 78,0 [69,8; 88,3] кг, в то время как аналогичные показатели, зарегистрированные в группе женщин в постменопаузе на фоне отсутствия остеоартроза, были равны 70,0 [62,0; 80,0] кг ($p<0,0001$).

Аналогичным образом ОА у женщин в постменопаузе сопровождался достоверным ($p<0,0001$) увеличением показателя ИМТ до значений 30,1 [26,5; 33,3] при показателе 27,1 [23,9; 30,5], зарегистрированном в контрольной группе (Рисунок 3.2).

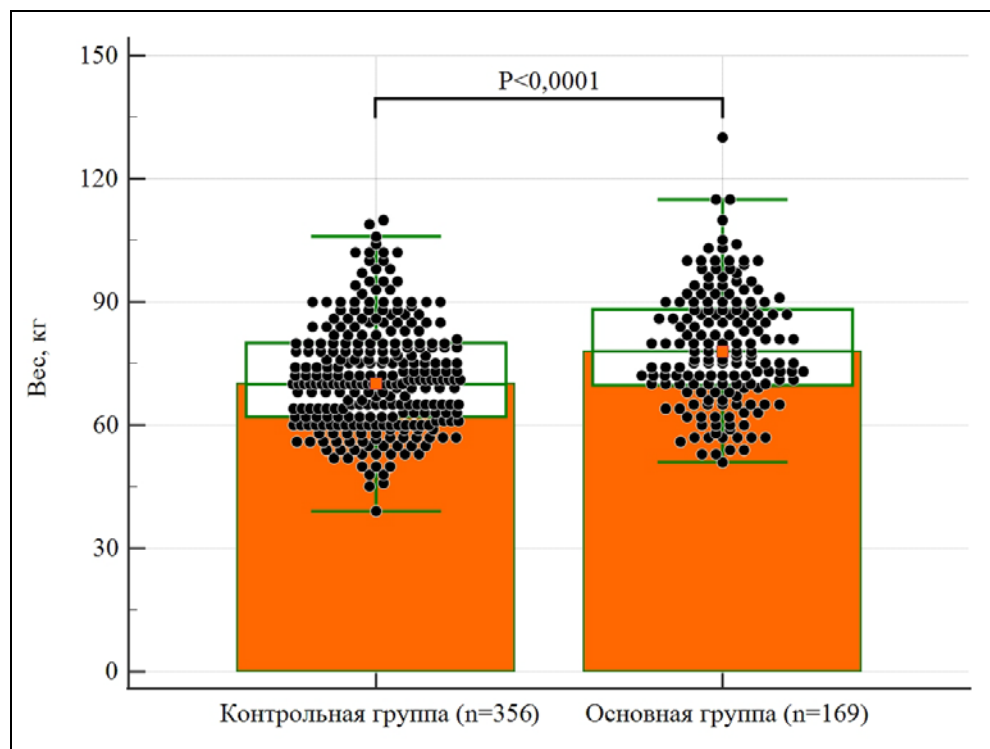


Рисунок 3.1 – Показатели массы тела у женщин постменопаузального возраста с
ОА коленных суставов

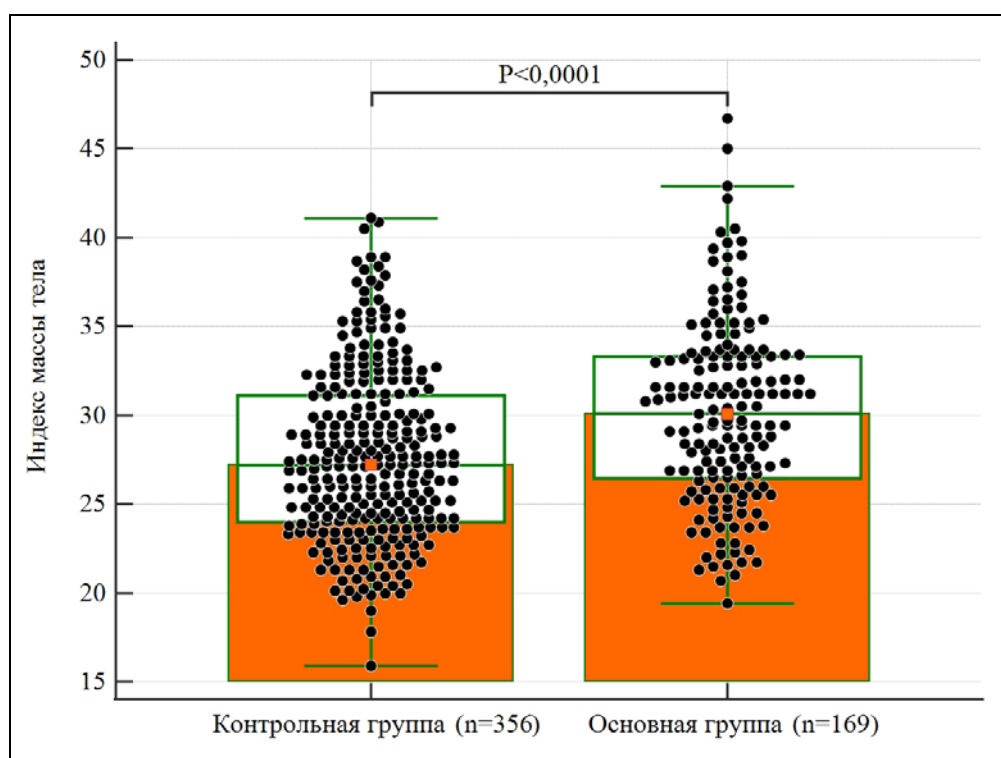


Рисунок 3.2 – Показатели ИМТ у женщин постменопаузального возраста с ОА
коленных суставов

Анализ изученных клинико-анамнестических данных у женщин на момент начала менструального цикла показал отсутствие различий между изучаемыми группами ($p>0,05$) по возрасту менархе, частоте занятий физкультурой, возрасту установления регулярного цикла и продолжительности нерегулярного цикла после менархе (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Характеристики обследованных женщин постменопаузального возраста в зависимости от наличия ОА коленных суставов на момент начала менструального цикла, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	P
Возраст менархе, лет	14 [13; 15]	14 [13; 14]	0,293
Занятия физкультурой, раз в неделю	0 [0,0; 2,0]	0 [0,0; 2,1]	0,276
Возраст установления регулярного цикла, лет	15 [13; 16]	14 [13; 16]	0,186
Продолжительность нерегулярного цикла, лет	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0,105

3.1.2. Характеристика обследованных женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов на момент начала менструального цикла и в течение репродуктивного периода

Женщины постменопаузального возраста с ОА коленных суставов характеризовались тенденцией ($p=0,083$) к увеличению удельного веса лиц, отмечающих в анамнезе периоды аменореи (Таблица 3.3).

Кроме того, среди женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов была выявлена тенденция ($p=0,051$) к повышению удельного веса пациентов, указывающих в анамнезе на эпизоды меноррагий (Таблица 3.3)

Таблица 3.3 – Результаты опроса женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов по отдельным анамнестическим данным, характеризующим начало менструального цикла и репродуктивный период

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		Р (χ^2)	Р (критерий Фишера)
	п	%	п	%		
Наличие периодов аменореи в анамнезе:						
нет	213	97,3±1,1	158	93,5±1,9	0,073	0,083
есть	6	2,7±1,1	11	6,5±1,9		
Наличие эпизодов меноррагий в анамнезе:						
нет	215	98,2±0,9	159	94,1±1,8	0,032	0,051
есть	4	1,8±0,9	10	5,9±1,8		
Приём солнечных ванн:						
нет	92	42,0±3,3	83	49,1±3,8	0,071	0,181
есть	127	58,0±3,3	86	50,9±3,8		
Грудное вскармливание ребёнка (детей):						
нет	22	10,0±2,0	25	14,8±2,7	0,156	0,162
есть	197	90,0±2,0	144	85,2±2,7		

Изучение клинико-анамнестических данных женщин контрольной и основной группы, характеризующих репродуктивный период, показало отсутствие значимых различий ($p>0,05$) по длительности менструального цикла, количеству беременностей и детей, числу аборт, количеству дней в летний период, сопровождавшихся приёмом солнечных ванн, а также общей продолжительности кормления грудью (Таблица 3.4). При этом была зарегистрирована тенденция ($p=0,056$) к снижению общей продолжительности (часов) нахождения на солнце в течение летнего периода среди женщин, страдающих ОА коленных суставов.

Таблица 3.4 – Характеристики обследованных женщин постменопаузального возраста в зависимости от наличия ОА коленных суставов в течение репродуктивного периода, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	P
Длительность менструального цикла, дней	28,0 [26,0; 29,0]	28,0 [26,0; 29,0]	0,463
Количество беременностей	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,923
Количество абортов	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,162
Количество детей	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,754
Приём солнечных ванн летом, дней	10,0 [0,0; 18,8]	5,0 [0,0; 15,0]	0,237
Общая продолжительность нахождения на солнце летом, часов	20,0 [0,0; 45,0]	5,0 [0,0; 40,0]	0,056
Общая продолжительность кормления грудью, месяцев	9,0 [6,0; 18,0]	9,0 [3,0; 18,0]	0,066

Женщины обеих групп достоверно не различались ($p>0,05$) между собой по удельному весу лиц, принимавших в течение репродуктивного периода солнечные ванны в летние месяцы (Таблица 3.3).

При этом для пациентов с поражением коленных суставов, в репродуктивном периоде была характерна меньшая средняя суточная продолжительность нахождения на солнце в летние месяцы (Рисунок 3.3). Женщины контрольной группы в течение летнего дня в среднем подвергались воздействию солнечных лучей 1,0 [0,0; 3,0] час, в то время как пациенты с гонартрозом принимали солнечные ванны в среднем в течение 1,0 [0,0; 2,0] часа ($p=0,012$).

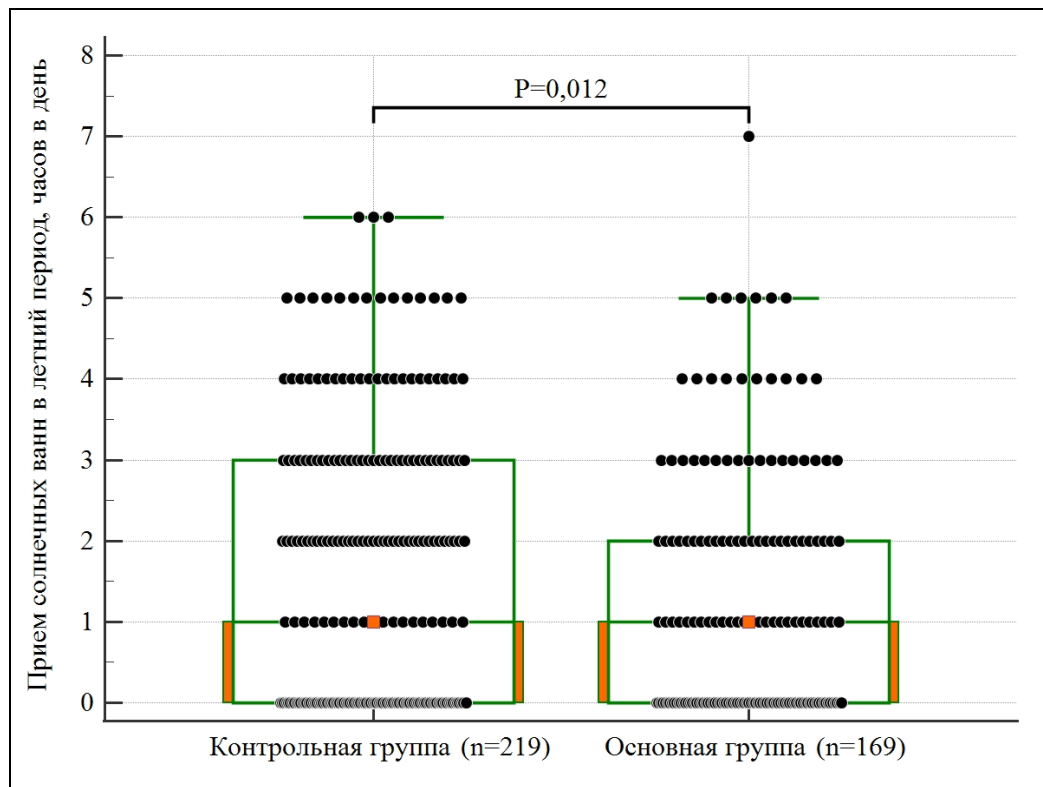


Рисунок 3.3 – Средняя продолжительность нахождения на солнце в течение летнего дня (часов) у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов в течение репродуктивного периода

Средняя частота занятий физкультурой в обеих группах составила 0,0 [0,0; 0,0] раз в неделю, что связано с высоким удельным весом лиц, не занимавшихся физическими упражнениями на регулярной основе. Однако статистический анализ показал, что женщины основной группы в течение репродуктивного периода достоверно реже ($p=0,012$) уделяли внимание упражнениям, направленным на сохранение и укрепление здоровья (Рисунок 3.4).

При этом женщины постменопаузального возраста с ОА коленных суставов характеризовались достоверно более ранним началом половой жизни и более высокой частотой половых контактов в репродуктивном возрасте ($p=0,023$ и $p=0,016$ соответственно). Так, возраст начала половой жизни среди женщин основной группы составил 20,0 [19,0; 23,0] лет, а у женщин контрольной группы – 21,0 [20,0; 23,0] год (Рисунок 3.5).

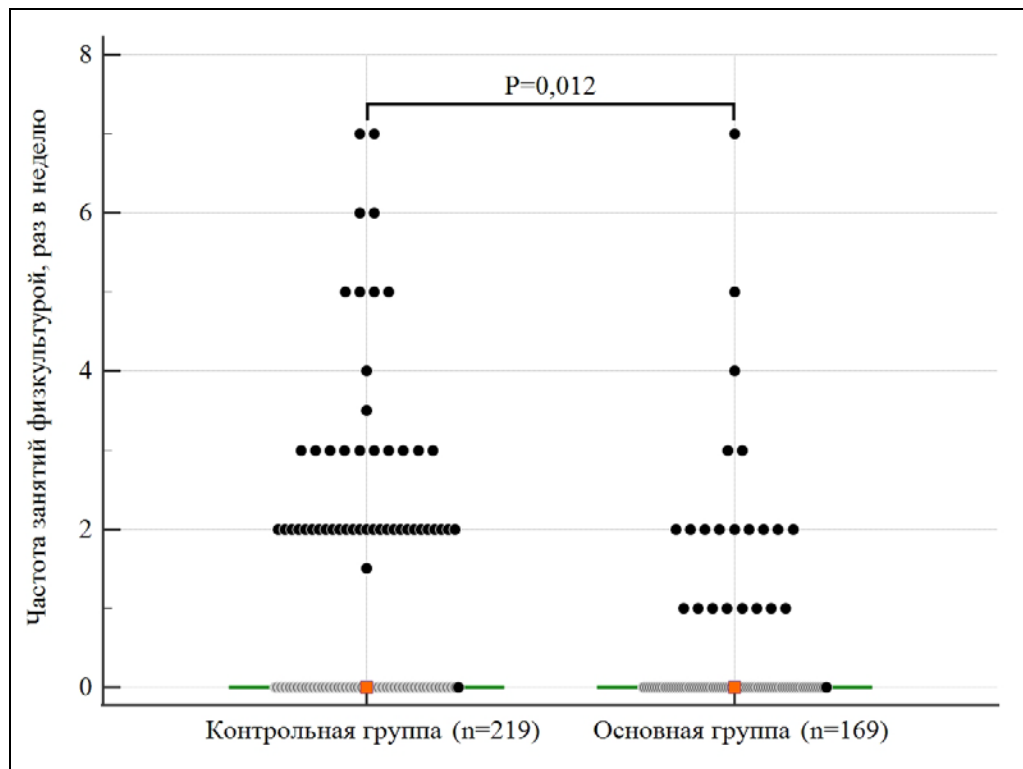


Рисунок 3.4 – Частота занятий физкультурой в течение репродуктивного периода у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

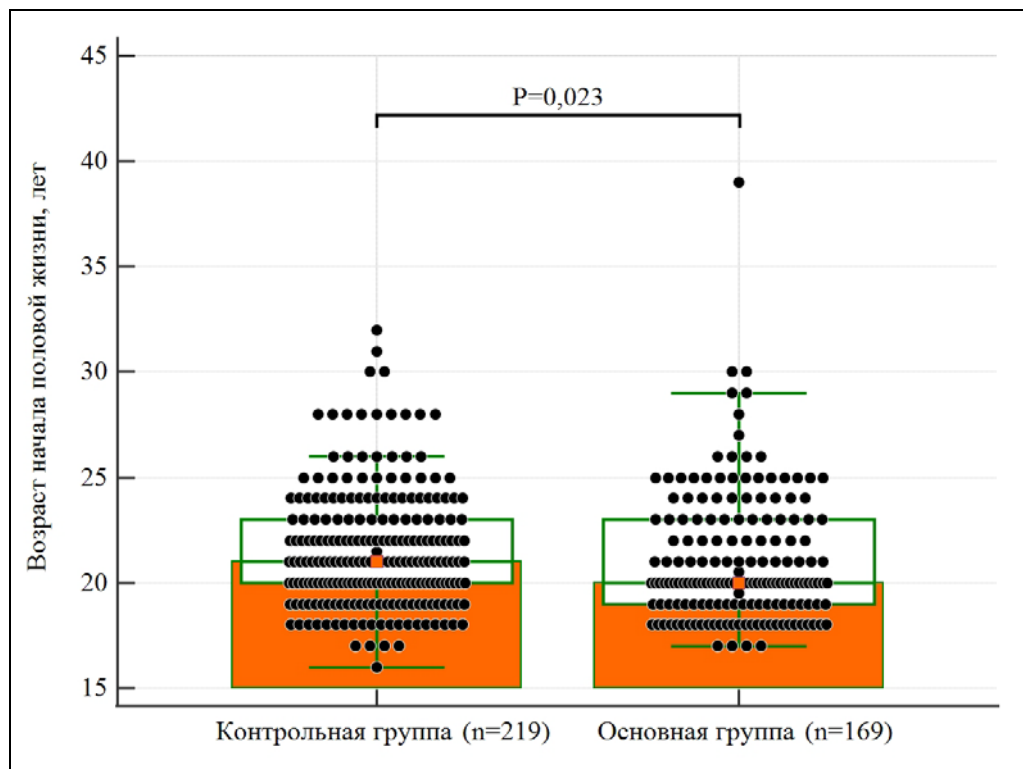


Рисунок 3.5 – Возраст начала половой жизни у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Значения медианы и первого-третьего квартилей частоты половых контактов в репродуктивный период среди женщин с поражением коленных суставов составили 8 [4; 11] раз в месяц, в то время как женщины без ОА имели в среднем 6 [4; 10] половых контактов за тот же период времени (Рисунок 3.6).

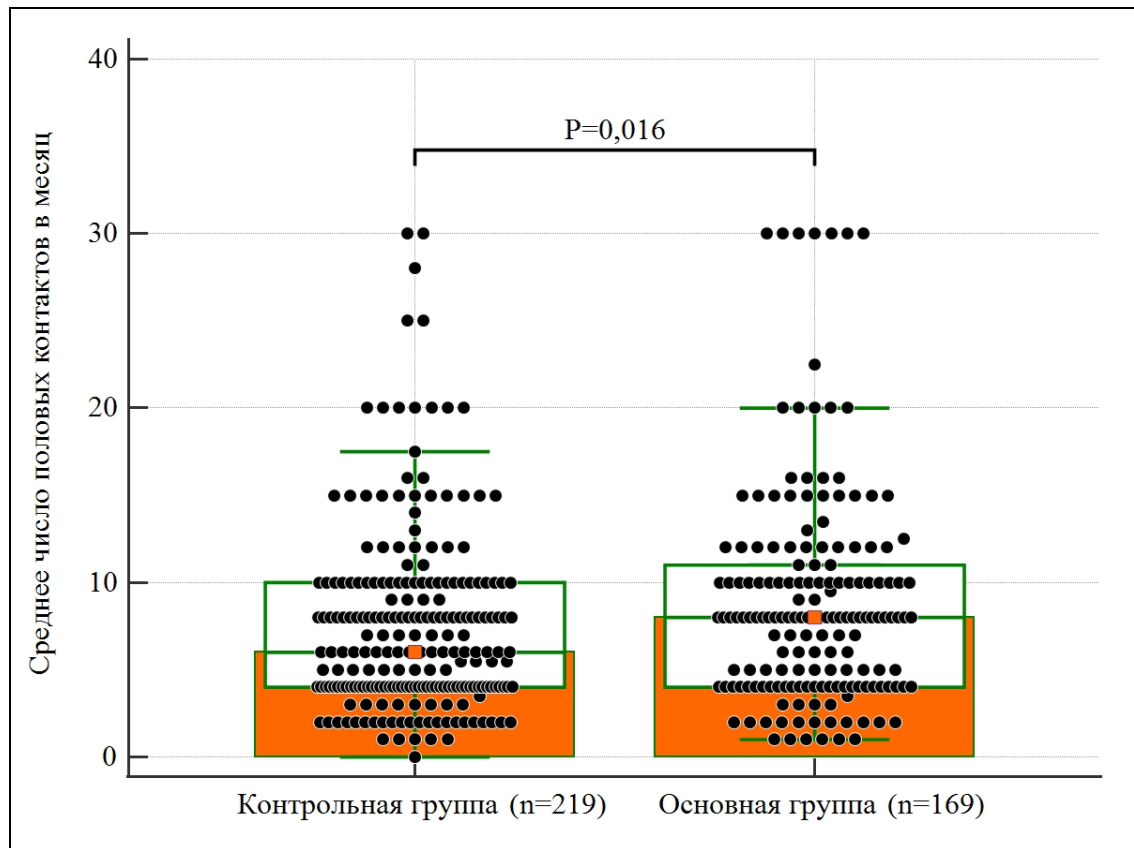


Рисунок 3.6 – Среднее число половых контактов в течение репродуктивного периода у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Установлено, что исследуемые группы достоверно не различались ($p > 0,05$) по удельному весу лиц, кормивших своих детей грудью (Таблица 3.3).

При этом у женщин с ОА были установлены отличия от контрольных показателей по длительности кормления грудью одного ребёнка (Рисунок 3.7) и продолжительности использования противозачаточных средств (Рисунок 3.8).

Средняя продолжительность кормления грудью одного ребёнка была достоверно ниже среди женщин, которые в постменопаузальном возрасте страдают поражением коленных суставов, составив 3,0 [3,0; 9,0] месяцев.

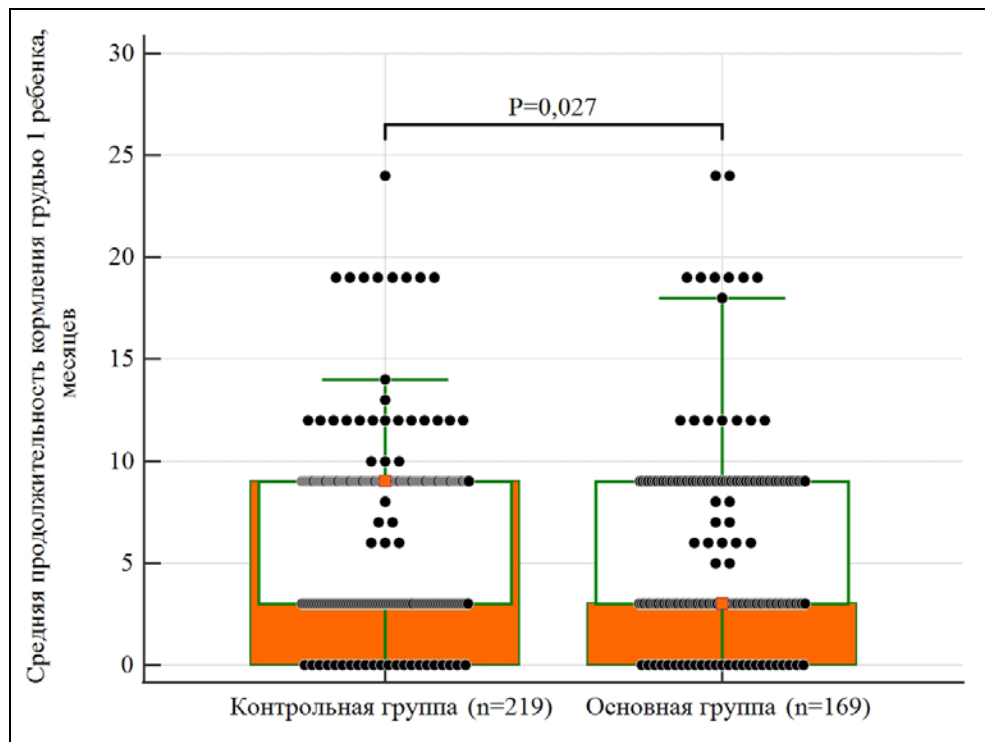


Рисунок 3.7 – Средняя продолжительность кормления грудью 1 ребёнка у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

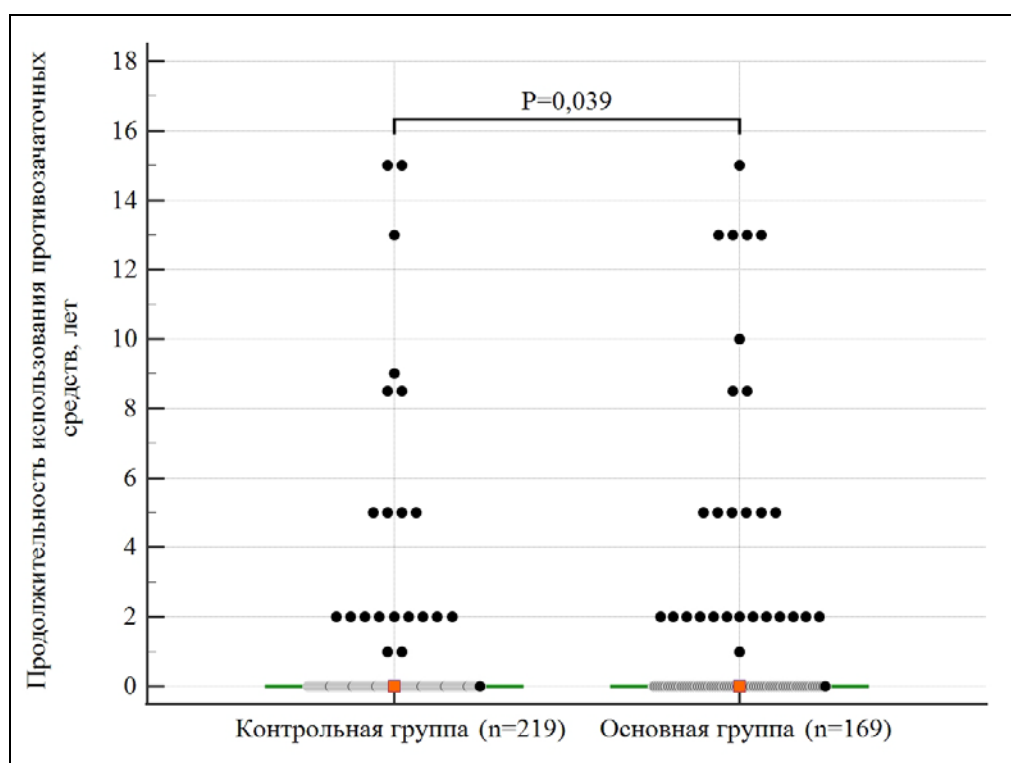


Рисунок 3.8 – Продолжительность использования противозачаточных средства в течение репродуктивного периода у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Аналогичный показатель, зарегистрированный среди женщин контрольной группы, составил 9,0 [3,0; 9,0] месяцев ($p=0,027$).

Также было установлено, что продолжительность использования противозачаточных средств в течение репродуктивного периода женщинами постменопаузального возраста в обеих группах составила 0,0 [0,0; 0,0] лет. Это связано с высоким удельным весом лиц, которые никогда не принимали указанные средства. Тем не менее, женщины с наличием ОА коленных суставов характеризовались достоверно ($p=0,039$) более длительным использованием средств гормональной контрацепции.

3.1.3. Характеристика обследованных женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов в течение периода постменопаузы

Анализ клинико-anamнестических данных обследованных женщин показал отсутствие достоверных различий по возрасту наступления менопаузы. Значения медианы и первого-третьего квартилей указанного показателя составило 50 [45; 52] и 50 [46; 53] лет для контрольной и основной групп соответственно ($p=0,206$). Кроме того, при оценке ряда показателей, характеризующих период постменопаузы, не было выявлено значимых различий ($p>0,05$) среди обследованных женщин по частоте занятия физкультурой, средней продолжительности нахождения на солнце (в часах) в течение летнего дня, летнего периода в целом и в течение года, а также общей продолжительности нахождения на солнце летом и в течение года (Таблица 3.5). При этом была зарегистрирована тенденция ($p=0,067$) к снижению общей продолжительности в часах нахождения на солнце в течение летнего периода среди женщин, страдающих ОА коленных суставов. Также установлено, что женщины контрольной и основной групп достоверно не различались ($p>0,05$) по частоте половых контактов и по величине уменьшения роста от значения, установленного в молодом возрасте.

Таблица 3.5 – Характеристики обследованных женщин постменопаузального возраста в течение периода постменопаузы в зависимости от наличия остеоартроза коленных суставов, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	P
Занятия физкультурой, раз в неделю	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,675
Приём солнечных ванн летом, часов в день	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,121
Общая продолжительность нахождения на солнце летом, часов	0,0 [0,0; 49,5]	0,0 [0,0; 30,0]	0,067
Приём солнечных ванн в течение года, часов в неделю	1,0 [0,0; 3,0]	2,0 [0,0; 3,0]	0,438
Общая продолжительность нахождения на солнце в течение года, часов	104,0 [0,0; 232,0]	104,0 [0,0; 208,0]	0,800
Число половых контактов в период менопаузы, раз в неделю	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 3,0]	0,108
Величина уменьшения роста, см	2,0 [0,0; 4,0]	2,0 [0,0; 4,0]	0,210

В то же время, женщины контрольной группы после наступления менопаузы достоверно чаще ($p=0,014$) практиковали прогулки на свежем воздухе длительностью более 30 минут (Рисунок 3.9). Частота указанного вида активного отдыха в данной группе составила 3,0 [0,0; 6,0] раз в неделю против 1,0 [0,0; 4,0] раз в неделю в группе женщин с поражением коленных суставов.

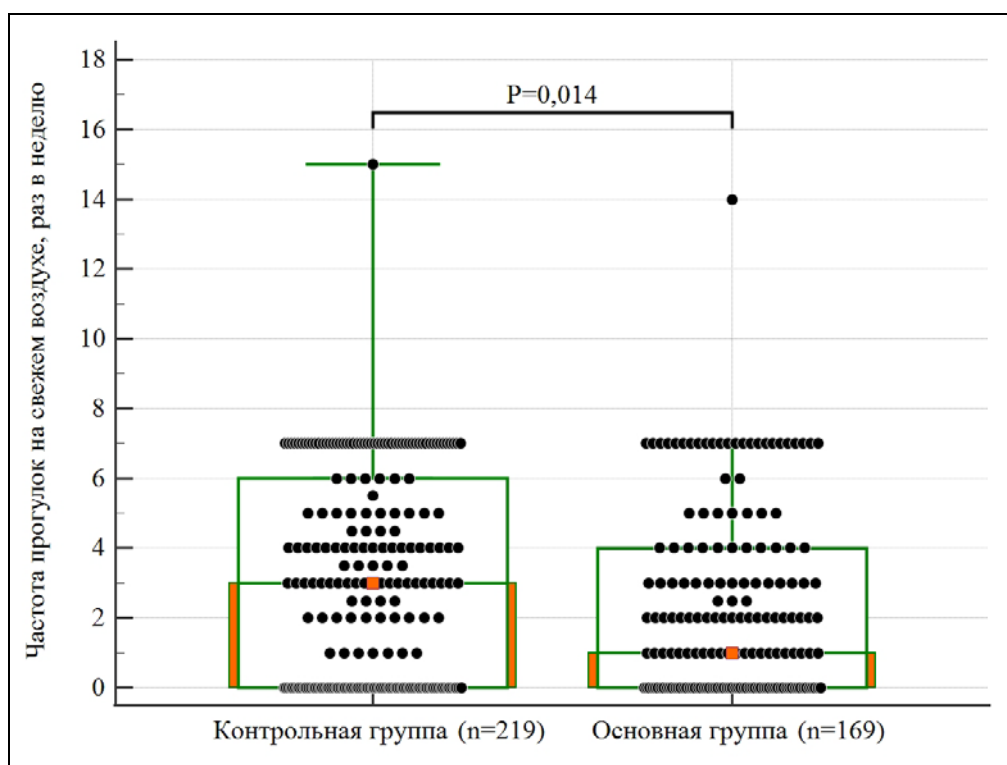


Рисунок 3.9 – Частота прогулок на свежем воздухе длительностью более 30 минут у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов в течение периода постменопаузы

Необходимо отметить, что среди женщин с ОА коленных суставов было установлено достоверное снижение ($p=0,010$) удельного веса лиц, принимающих солнечные ванны в летнее время (Таблица 3.6).

Кроме того, для пациентов с поражением коленных суставов было характерно меньшее количество дней пребывания на солнце в летний период (Рисунок 3.10). Женщины контрольной группы в течение каждого лета в среднем подвергались воздействию солнечных лучей 0,0 [0,0; 20,0] дней, в то время как пациенты с гонартрозом принимали солнечные ванны в среднем 0,0 [0,0; 12,5] дней ($p=0,049$).

Анализ показал, что удельный вес женщин, отмечающих снижение роста в период менопаузы, достоверно не отличался ($p>0,05$) в зависимости от состояния коленных суставов (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Результаты опроса женщин с ОА коленных суставов по отдельным анамнестическим данным, характеризующим период постменопаузы

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		Р (χ^2)	Р (критерий Фишера)
	п	%	п	%		
Приём солнечных ванн:						
нет	92	42,0±3,3	94	55,6±3,8	0,008	0,010
есть	127	58,0±3,3	75	44,4±3,8		
Снижение роста в период менопаузы:						
нет	79	36,1±3,2	71	42,0±3,8	0,234	0,249
есть	140	63,9±3,2	98	58,0±3,8		
Наличие «горба вдовы»:						
нет	210	95,9±1,3	161	95,3±1,6	0,766	0,806
есть	9	4,1±1,3	8	4,7±1,6		
Замужество в настоящий момент или в прошлом:						
нет	34	15,5±2,4	13	7,7±2,0	0,019	0,019
есть	185	84,5±2,4	156	92,3±2,0		

Аналогичным образом наличие ОА коленных суставов не было связано ($p>0,05$) с частотой регистрации у обследованных женщин локального скопления жировой ткани в области нижних шейных и верхних грудных позвонков – «горба вдовы» (Таблица 3.6).

При сравнении показателей семейного положения среди женщин контрольной и основной групп было установлено, что удельный вес лиц, состоящих в браке на момент обследования или в прошлом достоверно выше ($p=0,019$) среди обследованных женщин с гонартрозом (Таблица 3.6).

При этом женщины обеих групп достоверно не отличались по таким показателям, как возраст вступления в первый брак, возраст прекращения последнего брака вследствие его расторжения либо смерти супруга, а также по общей продолжительности семейной жизни.

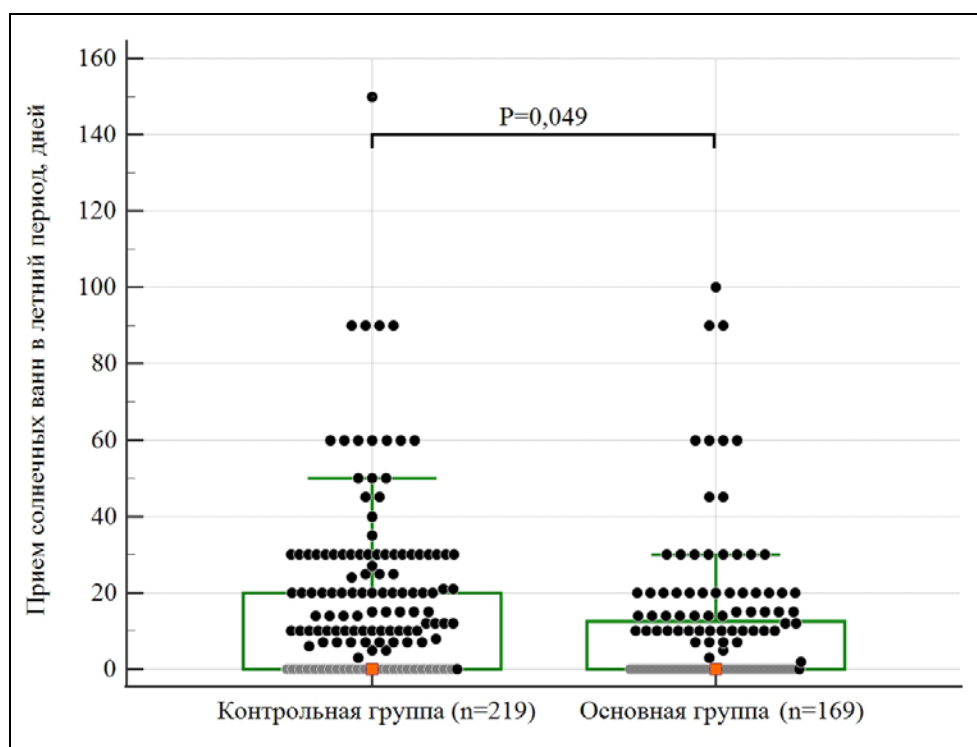


Рисунок 3.10 – Приём солнечных ванн в летние месяцы у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов в течение периода постменопаузы

Так, 186 женщин контрольной группы вступали в первый брак в среднем в 21 [20; 23] год, а 156 женщин основной группы – в 21 [19; 23] год ($p=0,131$). У 49 женщин без поражения коленных суставов прекращение брака происходило в среднем в 53 [47; 60] года, в то время как 45 женщин с гонартрозом расторгли брак или овдовели в 52 [48; 62] года ($p=0,742$). 186 женщин контрольной группы состояли в браке в среднем 37 [29; 45] лет, в то время как продолжительность супружеской жизни 156 женщин основной группы составила 37 [32; 43] лет ($p=0,937$).

Выполненная оценка костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у обследованных женщин показала наличие остеопороза у 154 (29,3%), а остеопении – у 236 (45,0%) лиц. Нормальная минеральная плотность костной ткани определялась в 135 (25,7%) случаях.

Необходимо отметить, что анализ результатов остеоденситометрии показал неравномерность частоты выявления ($p<0,001$) различных состояний костной

ткани (норма, остеопении, остеопороз) у женщин в двух анализируемых группах – контрольной и основной (Таблица 3.7). При этом пациенты с ОА коленных суставов по сравнению с лицами контрольной группы значительно чаще имели нормальные показатели минеральной плотности костей – в 37,3% случаев против 20,2% ($p<0,001$), т.е. реже характеризовались наличием остеопении или остеопороза (62,7% против 79,8%; $p<0,001$).

Таблица 3.7 – Частота регистрации остеопоротических нарушений у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Признак (состояние костной ткани)	Контрольная группа (n=356)		Основная группа (n=169)		Р	Р между группами
	п	%	п	%		
Нормальная костная ткань	72	20,2	63	37,3	<0,001	<0,001
Остеопения	171	48,0	65	38,4		0,049
Остеопороз	113	31,8	41	24,3		0,098

ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста не имел ассоциации ($p>0,05$) с возрастом начала употребления алкоголя, показателями среднего объёма потребляемого алкоголя в течение месяца, в том числе отдельных видов спиртных напитков, а также суточного объёма потребляемого кофе, сладких газированных напитков, молока и молочных продуктов (Таблица 3.8).

Среди обследованных женщин не было также зарегистрировано достоверных различий и в количестве выкуриваемых в течение суток сигарет (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Объём потребляемого алкоголя, пищевые привычки, количество выкуриваемых сигарет среди женщин постменопаузального возраста в зависимости от наличия ОА коленных суставов, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	P
Возраст начала употребления алкоголя, лет	20 [20,0; 25,0]	20 [20,0; 25,0]	0,221
Объём потребляемого пива, литров в месяц	0 [0,0; 0,0]	0 [0,0; 0,0]	0,737
Объём потребляемого вина, литров в месяц	0 [0,0; 0,250]	0 [0,0; 0,200]	0,995
Объём потребляемой водки, литров в месяц	0 [0,0; 0,0]	0 [0,0; 0,0]	0,826
Общий объём потребляемого алкоголя, литров в месяц	0,013 [0,0; 0,1]	0,02 [0,0; 0,1]	0,366
Объём потребляемого кофе, чашек в день	0 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 2,0]	0,193
Объём потребляемых сладких газированных напитков, литров в день	0 [0,0; 0,0]	0 [0,0; 0,0]	0,439
Объём потребляемого молока, мл в день	200 [50,0; 200,0]	200 [100,0; 300,0]	0,132
Объём потребляемого творога, сыра, грамм в день	68 [50,0; 100,0]	100 [50,0; 100,0]	0,153
Количество выкуриваемых сигарет, штук в день	0 [0,0; 0,0]	0 [0,0; 0,0]	0,822

Таким образом, изучение клинико-anamнестических данных, особенностей образа жизни и питания у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов показало отсутствие достоверных различий с контрольными данными

($p>0,05$) по показателям возраста, роста и длительности постменопаузального периода. При этом у обследованных пациентов были значимо увеличены вес и показатель ИМТ ($p<0,0001$).

Женщины с гонартрозом на момент начала менструального цикла не отличались от здоровых лиц ($p>0,05$) по возрасту менархе, частоте занятий физкультурой, возрасту установления регулярного цикла и продолжительности нерегулярного цикла после менархе, а также удельному весу лиц, отмечающих в анамнезе периоды аменореи и меноррагий.

Анализ данных, характеризующих репродуктивный период показал, что наличие ОА коленных суставов в постменопаузе не ассоциировалось ($p>0,05$) с длительностью менструального цикла, количеством беременностей и детей, числом аборт, удельным весом лиц, принимавших солнечные ванны в течение лета и количеством дней в летний период, сопровождавшихся приёмом солнечных ванн, а также общей продолжительностью кормления грудью. При этом среди женщин с гонартрозом была зарегистрирована тенденция ($p<0,1$) к снижению общей продолжительности нахождения на солнце в течение летнего периода среди женщин, страдающих ОА коленных суставов. Также для женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов было характерно достоверное снижение средней продолжительности нахождения на солнце в течение летнего дня ($p<0,05$). У них же отмечено более раннее начало половой жизни и более высокая частота половых контактов ($p<0,05$).

На фоне отсутствия среди обследованных женщин достоверной разницы ($p>0,05$) по удельному весу лиц, кормивших своего ребёнка (детей) грудью, женщины с поражением коленных суставов характеризовались достоверным снижением средней продолжительности кормления грудью одного ребёнка ($p<0,05$). Кроме того, наличие гонартроза в постменопаузе ассоциировалось с увеличением в репродуктивном периоде общей продолжительности использования средств гормональной контрацепции ($p<0,05$) на фоне снижения средней частоты занятий физкультурой ($p<0,05$).

В период постменопаузы женщины с поражением коленных суставов существенно не отличались от здоровых лиц ($p>0,05$) по возрасту наступления менопаузы, частоте занятия физкультурой, средней продолжительности нахождения на солнце в течение летнего дня, летнего периода в целом и в течение года, общей продолжительности нахождения на солнце летом и в течение года, а также по частоте половых контактов и по величине уменьшения роста от максимального в молодом возрасте. Не были также зарегистрированы различия ($p>0,05$) среди обследуемых женщин по удельному весу лиц, отмечающих снижение роста в период постменопаузы или характеризующихся наличием «горба вдовы».

При этом для женщин, страдающих ОА коленных суставов, была характерна в период постменопаузы тенденция ($p<0,1$) к снижению общей продолжительности нахождения на солнце в течение летнего периода и более редкие ($p<0,05$) прогулки на свежем воздухе длительностью более 30 минут. Кроме того, среди женщин с ОА коленных суставов установлено достоверное снижение ($p=0,01$) удельного веса лиц, принимающих солнечные ванны, в совокупности с уменьшением ($p<0,05$) количества дней пребывания на солнце в летний период.

Женщины с гонартрозом также характеризовались более высоким ($p<0,05$) удельным весом лиц, состоящих в браке на момент обследования или в прошлом, но не отличались ($p>0,05$) по возрасту вступления в первый брак, возрасту прекращения последнего брака вследствие его расторжения либо смерти супруга, а также общей продолжительности семейной жизни.

При анализе остеопоротических нарушений костной ткани была установлена обратная связь между ОА и остеопорозом. Среди больных с патологией суставов по сравнению с контрольной группой существенно реже регистрировались пациенты с остеопенией или остеопорозом ($p<0,001$).

Женщины в постменопаузальном периоде характеризовались тождественными ($p>0,05$) показателями возраста начала употребления алкоголя, количества выкуриваемых в течение суток сигарет, среднего объёма

потребляемого алкоголя в течение месяца, в том числе отдельных видов спиртных напитков, а также суточного объёма потребляемого кофе, колы, молока и молочных продуктов.

3.2. Генетические факторы риска развития остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

С целью оценки генетических факторов риска развития ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста были обследованы 157 женщин с наличием ОА коленного сустава (основная группа) и 326 женщин без указанной патологии (контрольная группа). При помощи молекулярно-генетического анализа производилось тестирование женщин на полиморфизмы rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1*; rs2414096 и rs936306 гена *CYP19A1*; rs1800795 гена *IL-6*; rs1107946 и rs1800012 гена *COL1A1*; rs9594738 и rs9594759 гена *TNFSF11*; rs3134069, rs4355801 и rs3102735 гена *TNFRSF11B*; rs1544410 и rs10735810 гена рецептора витамина D, а также rs4988321 и rs3736228 гена *LRP5*.

3.2.1. Ассоциации полиморфизмов гена *ESR1* и гена *CYP19A1* с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

На первом этапе обработки полученных результатов был проведён анализ распределения генотипов изученных полиморфизмов на соответствие закону Харди-Вайнберга. Генотипы ТТ, ТС и СС полиморфизма rs2234693 *ESR1* встречались с частотой соответственно 30,2% (n=146), 47,2% (n=228), 22,6% (n=109), что соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p=0,270$). Соответствовали закону Харди-Вайнберга и результаты тестирования женщин на полиморфизм rs9340799 вышеуказанного гена ($p=0,300$). Частота регистрации генотипа GG, AG AA составили 14,9% (n=72), 44,5% (n=215), 40,6% (n=196). Частоты генотипов и аллелей полиморфизмов гена *ESR1* представлены в таблице 3.9. Распределение генотипов полиморфизма rs2234693 существенно не отличалось ($p=0,261$) у

женщин с патологией суставов по сравнению с лицами контрольной группы. Частота аллелей С и Т вышеуказанного полиморфизма также не различалась в выделенных двух группах ($p=0,453$). Аналогичная картина была характерна и для маркеров полиморфизма rs9340799 гена *ESR1*. Ни частотой генотипов вышеуказанного полиморфизма, ни количественными характеристиками аллелей основная и контрольная группы существенно не отличались друг от друга ($p=0,433$ и $p=0,267$ соответственно).

Таблица 3.9 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Полиморфизмы гена <i>ESR1</i>	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		Р
		п	%	п	%	
rs2234693	CC	80	24,5	29	18,5	0,261
	TC	147	45,1	81	51,6	
	TT	99	30,4	47	29,9	
	С	307	47,1	139	44,3	0,453
	Т	345	52,9	175	55,7	
rs9340799	AA	136	41,7	60	38,2	0,433
	AG	146	44,8	69	44,0	
	GG	44	13,5	28	17,8	
	А	418	64,1	189	60,2	0,267
	Г	234	35,9	125	39,8	

Перед изучением возможных ассоциаций полиморфизмов гена *CYP19A1* с гонартрозом была выполнена оценка распределения их генотипов на соответствие закону Харди-Вайнберга. Результаты показали полное соответствие закону частот генотипов полиморфизмов rs936306 ($p=0,630$) и rs2414096 ($p=0,350$).

Аналогично генетическим маркерам гена *ESR1* не было выявлено особенностей в распределении и вариантов гена *CYP19A1* по полиморфизму rs936306 между группами здоровых и больных с гонартрозом женщин (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs936306 и rs2414096 гена *CYP19A1* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Полиморфизмы гена <i>CYP19A1</i>	Генотипы и аллели	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
		n	%	n	%	
rs936306	CC	211	64,7	96	61,2	0,546
	CT	99	30,4	55	35,0	
	TT	16	4,9	6	3,8	
	C	521	79,9	247	78,7	0,719
	T	131	20,1	67	21,3	
rs2414096	AA	69	21,2	49	31,2	0,053
	AG	164	50,3	67	42,7	
	GG	93	28,5	41	26,1	
	AA	69	21,2	49	31,2	0,022
	AG+GG	257	78,8	108	68,8	
	A	302	46,3	165	52,5	0,081
	G	350	53,7	149	47,5	

Частоты генотипов ($p=0,546$) и аллелей ($p=0,719$) этого полиморфизма существенно не отличались от контрольных значений. По полиморфизму же rs2414096 гена *CYP19A1* была обнаружена близкая к статистической значимости тенденция к увеличению частоты регистрации у женщин с ОА коленных суставов как генотипа AA ($p=0,053$), так и аллеля А ($p=0,081$). Важно отметить, что значимость генотипа AA гена *CYP19A1* как фактора риска ОА коленных суставов

была подтверждена в случае сравнительного анализа удельного веса обладателей данного генотипа со всеми остальными (AA против AG+GG). В этом случае тенденция достигала достоверного значения (OR=1,69; 95% CI: 1,10-2,60; p=0,022).

Учитывая наличие ассоциаций ОА с весом, индексом массы тела и генетическим полиморфизмом rs2414096 гена *CYP19A1* с целью исключения влияния их друг на друга, мы изучили связи между этими показателями у женщин постменопаузального возраста (Таблица 3.11 и Таблица 3.12).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе всех обследованных женщин масса тела имеет достоверное ($p < 0,05$) влияние на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА, в то время как ИМТ характеризовался тенденцией ($p = 0,075$) к влиянию на выявленную ассоциацию только при анализе удельного веса генотипа AA в сравнении со всеми остальными (AA против AG+GG).

Таблица 3.11 – Показатели веса (кг) у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1*

Генотипы	Группа обследованных		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
AA	80 [68,8; 90]	72 [65; 80,5]	73 [67; 86]
AG	75 [69,3; 87]	70 [60; 80]	72 [63; 83]
GG	76 [66,5; 87,3]	70 [61,5; 76,5]	71 [62; 79]
p	0,734	0,118	0,035
AA	80 [68,8; 90]	72 [65; 80,5]	73 [67; 86]
AG+GG	75,5 [68,5; 87]	70 [60; 78]	71 [62; 80]
p	0,443	0,098	0,021

Таблица 3.12 – Показатели индекса массы тела у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1*

Генотипы	Группа обследованных		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
AA	30,5 [26,9; 33,7]	27,1 [24,4; 31,1]	27,7 [25,3; 32,3]
AG	29,4 [26,4; 32,6]	27,2 [23,7; 30,7]	27,9 [24,1; 31,2]
GG	31,1 [25,3; 33,3]	26,4 [23,5; 28,9]	26,9 [23,7; 31,1]
p	0,588	0,243	0,111
AA	30,5 [26,9; 33,7]	27,1 [24,4; 31,1]	27,7 [25,3; 32,3]
AG+GG	29,4 [25,9; 32,9]	26,7 [23,6; 30]	27,5 [24; 31,2]
p	0,320	0,383	0,075

3.2.2. Ассоциации полиморфизма гена *IL-6* с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

Результаты молекулярно-генетического анализа показали соответствие ($p=0,320$) распределения генотипов полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* закону Харди-Вайнберга (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* у обследованных женщин (n=483)

Генотипы	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		P
	n	%	n	%	
CC	125	25,9	130,4	27,0	0,320
GC	252	52,2	241,1	49,9	
GG	106	21,9	111,4	23,1	

Изучение частоты выявления полиморфных вариантов гена *IL-6* позволило установить неравномерное ($p=0,043$) распределение генотипов полиморфизма rs1800795 в двух группах женщин (Таблица 3.14). Данное различие было обусловлено более частой регистрацией среди женщин с ОА коленных суставов генотипа GG вышеуказанного полиморфизма ($OR=1,75$; 95% CI: 1,12–2,72; $p=0,021$). При этом количество обладателей аллелей С или G полиморфизма rs1800795 в группе пациентов с заболеванием суставов существенно не отличалось от их количества в контрольной группе ($p=0,109$).

Таблица 3.14 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
	n	%	n	%	
CC	86	26,4	39	24,8	0,043
GC	179	54,9	73	46,5	
GG	61	18,7	45	28,7	
C	351	53,8	151	48,1	0,109
G	301	46,2	163	51,9	

С целью исключения влияния веса, индекса массы тела и генетического полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* друг на друга, мы изучили связи между этими показателями у женщин постменопаузального возраста (Таблица 3.15 и Таблица 3.16). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния как массы тела, так и индекса массы тела женщин на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА ($p>0,05$).

Таблица 3.15 – Показатели веса (кг) у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Генотипы	Группа обследованных лиц		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
CC	80 [65; 90]	70,5 [62; 78]	72 [62; 82]
GC	78 [69; 87]	70 [62; 79]	71 [64; 80,5]
GG	75 [72; 85]	71 [62; 80]	74,5 [65; 84]
p	0,939	0,598	0,401

Таблица 3.16 – Показатели индекса массы тела у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Генотипы	Группа обследованных лиц		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
CC	30,3 [26,6; 33,5]	26,4 [23,9; 30,5]	27,7 [24,3; 31,2]
GC	29,4 [25,8; 33,2]	26,9 [23,6; 29,8]	27,3 [24,0; 31,1]
GG	31,0 [26,9; 33,3]	26,8 [23,7; 31,2]	28,5 [25,4; 32,3]
p	0,803	0,815	0,242

3.2.3. Ассоциации полиморфизмов гена *COL1A1* с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

Анализ частот генотипов полиморфизмов rs1107946 и rs1800012 гена *COL1A1* показал их соответствие закону Харди-Вайнберга (Таблица 3.17).

В таблице 3.18 представлены результаты молекулярно-генетического тестирования женщин контрольной и основной групп на полиморфизм rs1107946 гена *COL1A1*.

Таблица 3.17 – Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов полиморфизмов rs1107946 и rs1800012 гена *COL1A1* у обследованных женщин

Полиморфизмы гена <i>COL1A1</i>	Генотипы	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		Р
		п	%	п	%	
rs1107946	CC	338	70,0	340,4	70,5	0,41
	CA	135	27,9	130,1	26,9	
	AA	10	2,1	12,4	2,6	
rs1800012	GG	324	67,1	324,7	67,2	0,84
	GT	144	29,8	142,7	29,5	
	TT	15	3,1	15,7	3,2	

Таблица 3.18 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		Р
	п	%	п	%	
AA	5	1,5	5	3,2	0,312
AC	96	29,5	39	24,8	
CC	225	69,0	113	72,0	
A	106	16,3	49	15,6	0,870
C	546	83,7	265	84,4	

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциаций генотипов и аллелей вышеуказанного полиморфизма у женщин с ОА коленных суставов ($p>0,05$).

Аналогичные результаты были получены и при анализе распределения генетических маркеров полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* (Таблица 3.19).

Генотипы GG, GT и TT данного полиморфизма с одинаковой частотой регистрировались как в группе здоровых женщин, так и в группе с поражением коленных суставов ($p=0,729$). Отсутствовала также связь с ОА и аллелей G и T полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* ($p=0,868$).

Таблица 3.19 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
	n	%	n	%	
GG	221	67,8	103	65,6	0,729
GT	94	28,8	50	31,8	
TT	11	3,4	4	2,6	
G	536	82,2	256	81,5	0,868
T	116	17,8	58	18,5	

3.2.4. Ассоциации полиморфизмов гена *TNFSF11* с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

С целью исследования возможной роли гена *TNFSF11* в развитии гонартроза женщины были обследованы на 2 полиморфизма этого гена – rs9594738 и rs9594759. Распределение полиморфных вариантов гена *TNFSF11* соответствовало закону Харди-Вайнберга как по полиморфизму rs9594738 ($p=0,980$), так и по полиморфизму rs9594759 ($p=0,970$). При этом частота генотипов CC, CT и TT rs9594738 составила соответственно 28,8%, 49,7% и 21,5%, а генотипов CC, CT и TT rs9594759 – 23,8%, 49,9% и 26,3%.

В таблице 3.20 представлено распределение генотипов полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*, которое показало лишь близкую к статистической

значимости тенденцию к снижению частоты выявления среди больных с ОА генотипа ТТ ($p=0,054$). Однако, если как среди здоровых лиц, так и больных ОА коленных суставов женщин объединить носителей генотипов СС и СТ в одну подгруппу (СС+СТ), а лиц с генотипом ТТ в другую (Таблица 3.20), то эта тенденция достигала достоверной значимости ($OR=0,59$; 95% CI: 0,36-0,97; $p=0,049$). Анализ же частот аллелей С и Т полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* показал сопоставимость результатов в основной и контрольной группах ($p=0,399$).

Таблица 3.20 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594738 гена *RANKL* среди женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		Р
	n	%	n	%	
СС	96	29,5	43	27,4	0,054
СТ	151	46,3	89	56,7	
ТТ	79	24,2	25	15,9	
СС+СТ	247	75,8	132	84,1	0,049
ТТ	79	24,2	25	15,9	
С	343	52,6	175	55,7	0,399
Т	309	47,4	139	44,3	

Распределение генотипов полиморфизма rs9594759 гена *TNFSF11* существенно не отличалось ($p=0,188$) у женщин с ОА коленных суставов по сравнению с лицами контрольной группы (Таблица 3.21). Частота аллелей С и Т вышеуказанного полиморфизма также не различалась в выделенных двух группах ($p=0,153$).

Таблица 3.21 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 гена RANKL среди женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		Р
	п	%	п	%	
СС	75	23,0	40	25,5	0,188
СТ	157	48,2	84	53,5	
ТТ	94	28,8	33	21,0	
С	307	47,1	164	52,2	0,153
Т	345	52,9	150	47,8	

С целью исключения влияния веса, индекса массы тела и генетического полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* друг на друга, мы изучили связи между этими показателями у женщин постменопаузального возраста (Таблица 3.22 и Таблица 3.23). Установлено, что в основной группе и в группе всех обследованных женщин как масса тела, так и ИМТ демонстрировали достоверное ($p < 0,05$) влияние на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА. При этом в случае объединения носителей генотипов СС и СТ в одну подгруппу (СС+СТ), а лиц с генотипом ТТ в другую, указанное достоверное влияние массы тела и ИМТ на выявленную ассоциацию полиморфизма rs9594738 нивелировалось в основной группе обследованных ($p > 0,05$), но сохранилось среди всех обследованных лиц ($p < 0,05$).

Таблица 3.22 – Показатели веса (кг) у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*

Генотипы	Группа обследованных		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
СС	85 [75,3; 93,5]	70 [62; 80]	73 [64; 87]
СТ	74 [68; 86]	71 [64; 79]	72 [65; 80,5]
ТТ	76 [63,8; 83,3]	69 [60; 77]	70 [60; 70]
p	0,003	0,385	0,035
СС+СТ	77,5 [70; 88]	70 [62,3; 79]	72 [65; 84]
ТТ	76 [63,8; 87,3]	69 [60; 77]	70 [60; 80]
p	0,199	0,185	0,020

Таблица 3.23 – Показатели индекса массы тела у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*

Генотипы	Группа обследованных		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
СС	31,9 [28; 34,4]	26,8 [23,6; 30,1]	28 [24,6; 32,5]
СТ	29,1 [25,7; 33,1]	27,3 [24; 30,3]	27,8 [24,5; 31,3]
ТТ	29,4 [24,4; 31,2]	25,9 [23,2; 29,3]	26,6 [23,6; 30,3]
p	0,021	0,236	0,036
СС+СТ	30,4 [26,4; 33,4]	27,1 [23,9; 30,1]	27,9 [24,5; 31,9]
ТТ	29,4 [24,4; 31,2]	25,9 [23,2; 29,3]	26,6 [23,6; 30,3]
p	0,320	0,106	0,012

3.2.5. Ассоциации полиморфизмов гена *TNFRSF11B* с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

С целью оценки результатов детекции полиморфизмов гена *TNFRSF11B* на соответствие закону Харди-Вайнберга было выполнено сравнение установленных и ожидаемых частот генотипов этого гена. Как показал анализ по всем трём полиморфизмам гена *TNFRSF11B* – rs3134069, rs4355801 и rs3102735 – частота генотипов соответствовала закону Харди-Вайнберга ($p=0,440$, $p=0,760$ и $p=0,350$ соответственно). У обследованных женщин частота генотипов составила: AA – 87,8%, AC – 11,6%, CC – 0,6% по полиморфизму rs3134069; AA – 20,5%, AG – 50,3%, GG – 29,2% по полиморфизму rs4355801; TT – 76,6%, TC – 22,4%, CC – 5,0% по полиморфизму rs3102735.

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* среди больных с ОА коленных суставов представлена в таблице 3.24. В связи с небольшим количеством женщин, обладающих генотипом CC (в основной группе – 1, в контрольной группе – 2), они были объединены с носителями генотипа AC. Полученные данные свидетельствуют о повышенной частоте генотипов AC или CC у больных с патологией суставов (OR=1,91; 95% CI: 1,10–3,32; $p=0,030$).

Таблица 3.24 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* среди женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
	n	%	n	%	
AA	294	90,2	130	82,8	0,030
AC+CC	32	9,8	27	17,2	
A	618	94,8	286	91,1	0,040
C	34	5,2	28	8,9	

Увеличенной частотой в группе больных с ОА характеризовалась и аллель С вышеуказанного полиморфизма (OR=1,78; 95% CI: 1,06–2,99; p=0,040).

Результаты обследования на полиморфизмы rs4355801 и rs3102735 гена *TNFRSF11B* показали отсутствие (p>0,05) их ассоциации с ОА коленных суставов у женщин в постменопаузальном возрасте (Таблица 3.25 и Таблица 3.26).

Таблица 3.25 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs4355801 гена *TNFRSF11B* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
	n	%	n	%	
AA	67	20,5	32	20,4	0,541
GA	159	48,8	84	53,5	
GG	100	30,7	41	26,1	
A	293	44,9	148	47,1	0,568
G	359	55,1	166	52,9	

Таблица 3.26 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs3102735 гена *TNFRSF11B* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
	n	%	n	%	
CC	4	1,2	1	0,6	0,569
TC	69	21,2	39	24,9	
TT	253	77,6	117	74,5	
C	77	11,8	41	13,1	0,654
T	575	88,2	273	86,9	

С целью исключения влияния веса, индекса массы тела и генетического полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B* друг на друга, мы изучили связи между этими показателями у женщин постменопаузального возраста (Таблица 3.27 и Таблица 3.28). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния как массы тела, так и индекса массы тела женщин на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА ($p>0,05$).

Таблица 3.27 – Показатели веса (кг) у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B*

Генотипы	Группа обследованных		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
АА	76,5 [68; 87]	70 [62; 79]	72 [64; 81]
АС+СС	80 [70; 93]	65,5 [58; 74,5]	71 [60,3; 84,3]
p	0,396	0,082	0,817

Таблица 3.28 – Показатели индекса массы тела у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B*

Генотипы	Группа обследованных		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
АА	29,7 [26,5; 33,3]	26,9 [23,8; 30,1]	27,6 [24,2; 31,4]
АС+СС	29,1 [25,4; 34,3]	25,4 [22,5; 28,9]	27,6 [24,3; 31,2]
p	0,976	0,087	0,486

3.2.6. Ассоциации полиморфизмов гена *VDR* с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста, в том числе в зависимости от остеопоротических нарушений костной ткани

Проверка распределения генотипов гена *VDR* у обследованных женщин (Таблица 3.29) на соответствие закону Харди-Вайнберга показала отсутствие отличий полученных частот генетических маркеров от ожидаемых величин ($p>0,05$).

Таблица 3.29 – Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов полиморфизмов гена *VDR* у обследованных женщин ($n=483$)

Полиморфизмы гена <i>VDR</i>	Генотипы	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		Р
		п	%	п	%	
rs1544410 (BsmI)	AA	64	13,3	67,4	14,0	0,50
	AG	233	48,2	226,1	46,8	
	GG	186	38,5	189,5	39,2	
rs10735810 (FokI)	AA	122	25,3	121,3	25,1	0,89
	AG	240	49,7	241,5	50,0	
	GG	121	25,0	120,2	24,9	

Результаты молекулярно-генетических исследований женщин с ОА на полиморфизм rs10735810 (FokI) гена *VDR* представлены в таблице 3.30. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в частоте регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs10735810 гена *VDR* в группах больных ОА и условно здоровых женщин ($p>0,05$).

Таблица 3.30 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs10735810 (FokI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
	n	%	n	%	
AA	84	25,8	38	24,2	0,578
AG	165	50,6	75	47,8	
GG	77	23,6	44	28,0	
A	333	51,1	151	48,1	0,424
G	319	48,9	163	51,9	

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* среди женщин постменопаузального возраста в контрольной группе и среди больных ОА представлено в таблице 3.31.

Анализ частоты встречаемости генотипов AA, AG и GG полиморфизма rs1544410 показал неравномерность их распределения среди двух выделенных групп женщин – здоровых (контрольная группа) и больных ОА (основная группа) ($p=0,008$).

Причём данная неравномерность была обусловлена различиями в частоте встречаемости в группах женщин генотипа GG. Частота регистрация генотипа GG полиморфизма rs1544410 была значительно выше при ОА, чем среди здоровых женщин ($OR=1,82$; 95% CI: 1,24-2,68; $p=0,003$).

Частота аллелей A и G полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* также была не одинаковой в двух сравниваемых группах женщин постменопаузального возраста ($p=0,011$). В основной группе существенно реже выявлялась аллель A ($OR=0,69$; 95% CI: 0,52-0,91; $p=0,011$). А аллель G показала положительную ассоциацию с патологией коленных суставов ($OR=1,46$; 95% CI: 1,10-1,94; $p=0,011$).

Таблица 3.31 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		Р
	п	%	п	%	
AA	46	14,1	18	11,5	0,008
AG	170	52,1	63	40,1	
GG	110	33,8	76	48,4	
A	262	40,2	99	31,5	0,011
G	390	59,8	215	68,5	

Для исключения влияния веса, индекса массы тела и генетического полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* друг на друга, мы изучили связи между этими показателями у женщин постменопаузального возраста (Таблица 3.32 и Таблица 3.33).

Таблица 3.32 – Показатели веса (кг) у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR*

Генотипы	Группа обследованных		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
AA	71,5 [66; 84]	70,5 [65; 80]	71 [65; 82]
AG	80 [70,5; 87]	71 [62; 80]	72 [64; 82]
GG	75 [68; 90]	70 [59; 75]	72 [63; 81]
р	0,741	0,253	0,676

Таблица 3.33 – Показатели индекса массы тела у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипов полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR*

Генотипы	Группа обследованных		
	Основная (n=157)	Контрольная (n=326)	Все вместе (n=483)
AA	28,6 [26,5; 33,3]	26,6 [23,9; 30]	27,3 [24,8; 31,8]
AG	30,5 [27,2; 33,3]	27,3 [24,2; 30,5]	28,1 [24,6; 31,2]
GG	28,9 [25,3; 33,3]	26 [23; 29,3]	26,9 [23,7; 31,5]
p	0,547	0,084	0,273

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния как массы тела, так и индекса массы тела женщин на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА ($p>0,05$).

Необходимо отметить, что выявленная ассоциация ОА коленных суставов с генотипом GG полиморфизма rs1544410 проявилась не во всех подгруппах женщин, выделенных по состоянию костной ткани (Таблица 3.34).

Связь полиморфизма rs1544410 с заболеванием не проявилась среди женщин, имеющих остеопороз ($p=0,361$), но подтвердилась у лиц с нормальной минеральной плотностью костной ткани ($p=0,021$) и остеопенией ($p=0,028$).

Наличие ОА коленных суставов в двух последних группах сочеталось с повышенной регистрацией генотипа GG – в 53,7% ($p=0,032$) и 46,8% ($p=0,002$) случаев соответственно.

Среди больных остеопенией также была установлена связь ОА со сниженной частотой выявления генотипа AG ($p=0,042$).

Таблица 3.34 – Частота регистрации генотипов полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* у женщин постменопаузального возраста с различным состоянием костной ткани

Генотипы полиморфизма rs1544410	Контрольная группа		Основная группа		Р	Р между группами
	п	%	п	%		
В группе женщин с нормальным состоянием костной ткани (n=116)						
AA	12	19,4	3	5,6	0,021	0,053
AG	30	48,4	22	40,7		0,524
GG	20	32,2	29	53,7		0,032
В группе женщин с остеопенией (n=219)						
AA	24	15,3	8	12,9	0,028	0,813
AG	89	56,7	25	40,3		0,042
GG	44	28,0	29	46,8		0,002
В группе женщин с остеопорозом (n=148)						
AA	10	9,3	7	17,1	0,361	-
AG	51	47,7	16	39,0		-
GG	46	43,0	18	43,9		-

3.2.7. Ассоциации полиморфизмов гена *LRP5* с остеоартрозом коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

Частота генотипов полиморфизмов rs4988321 и rs3736228 гена *LRP5* существенно не отличалась от ожидаемых показателей и соответствовала закону Харди-Вайнберга ($p=0,43$ и $p=0,92$ соответственно). Генотипы GG, GA и AA полиморфизма rs4988321 регистрировались у женщин соответственно в 87,2%, 12,6% и 0,2% случаев, а генотипы полиморфизма rs3736228 – в 72,9%, 25,1% и 2,1% случаев.

Распределение генотипов полиморфизма rs4988321 (1999 G>A (Val667Met)) гена *LRP5* существенно не отличалось ($p=0,352$) у женщин с ОА коленных

суставов по сравнению с лицами контрольной группы (Таблица 3.35). Частота аллелей G и A вышеуказанного полиморфизма также не различалась в выделенных двух группах ($p=0,780$).

Таблица 3.35 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs4988321 гена *LRP5* среди женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		P
	n	%	n	%	
GG	285	87,4	136	86,6	0,352
GA	41	12,6	20	12,8	
AA	0	0,0	1	0,6	
G	611	93,7	292	93,0	0,780
A	41	6,3	22	7,0	

Аналогичные результаты были получены и при анализе распределения генетических маркеров полиморфизма rs3736228 (3989 C>T (Ala1330Val)) гена *LRP5* (Таблица 3.36). Генотипы CC, CT и TT данного полиморфизма с одинаковой частотой регистрировались как в группе здоровых женщин, так и в группе с поражением коленных суставов ($p=0,472$). Отсутствовала также связь с ОА и аллелей C и T полиморфизма rs3736228 гена *LRP5* ($p=0,300$).

Таким образом, при сравнительном анализе результатов молекулярно-генетического тестирования женщин постменопаузального возраста, имеющих ОА коленных суставов, и женщин аналогичного возраста без заболевания суставов установлено отсутствие роли в развитии гонартриты двух полиморфизмов гена *ESR1* (rs2234693 и rs9340799) и одного полиморфизма (rs936306) гена *CYP19A1*. Для второго же исследованного полиморфизма гена ароматазы (rs2414096) была установлена связь генотипа AA с повышенной восприимчивостью к ОА коленных суставов ($p=0,022$).

Таблица 3.36 – Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs3736228 гена *LRP5* среди женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

Генотип и аллель	Контрольная группа (n=326)		Основная группа (n=157)		Р
	n	%	n	%	
СС	232	71,2	120	76,4	0,472
СТ	87	26,7	34	21,7	
ТТ	7	2,1	3	1,9	
С	551	84,5	274	87,3	0,300
Т	101	15,5	40	12,7	

При этом в группе всех обследованных женщин на выявленную ассоциацию rs2414096 гена *CYP19A1* с ОА достоверное влияние оказывала масса тела ($p < 0,05$).

Наряду с этим было установлено неравномерное распределение генотипов полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* в основной и контрольной группах лиц ($p = 0,043$). Данное различие было обусловлено более частой регистрацией среди женщин с ОА коленных суставов генотипа GG вышеуказанного полиморфизма ($OR = 1,75$; 95% CI: 1,12–2,72; $p = 0,021$). Причем дополнительный анализ показал отсутствие влияния как массы тела, так и индекса массы тела женщин на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА ($p > 0,05$).

Оценка результатов определения полиморфных вариантов гена *COL1A1* свидетельствует об отсутствии ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизмов rs1107946 и rs1800012 вышеуказанного гена с ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста ($p > 0,05$).

У женщин постменопаузального возраста установлена более редкая регистрация генотипа ТТ полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* среди лиц, имеющих ОА коленных суставов ($p = 0,049$). Распределение же аллелей данного полиморфизма, а также аллелей и генотипов полиморфизма rs9594759 гена *TNFSF11* в группе женщин с ОА существенно не отличалось от результатов

молекулярно-генетического обследования лиц контрольной группы ($p > 0,05$). В то же время, было установлено, что в основной группе и в группе всех обследованных женщин на выявленную ассоциацию полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* с ОА оказывали достоверное ($p < 0,05$) влияние такие факторы, как масса тела и ИМТ.

Выявлена ассоциация ОА коленных суставов с полиморфизмом rs3134069 гена *TNFRSF11B*. Среди больных ОА увеличена частота регистрации генотипа АС или СС ($p = 0,030$), а также аллеля С ($p = 0,040$) вышеуказанного полиморфизма. Для двух других исследованных полиморфизмов гена *TNFRSF11B* (rs4355801 и rs3102735) связи с ОА коленных суставов обнаружено не было ($p > 0,05$). При этом на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА не было зарегистрировано влияние массы тела либо индекса массы тела женщин ($p > 0,05$).

Обследование женщин постменопаузального возраста, имеющих ОА, и условно здоровых женщин аналогичного возраста показало неравномерное распределение среди них генотипов полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* ($p = 0,008$). Частота регистрация генотипа GG полиморфизма rs1544410 было значительно выше при ОА, чем среди здоровых женщин ($OR = 1,82$; 95% CI: 1,24-2,68; $p = 0,003$). Ни масса тела, ни индекс массы тела женщин не оказывали достоверного влияния на выявленную ассоциацию генетического фактора с ОА ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что связь генотипа GG полиморфизма rs1544410 с ОА проявилась в группах с нормальным состоянием костной ткани ($p = 0,032$) и остеопенией ($p = 0,002$), но не среди женщин с постменопаузальным остеопорозом ($p > 0,05$).

Роли другого полиморфизма гена *VDR* (rs10735810, FokI) в развитии ОА выявлено не было ($p > 0,05$).

Оценка результатов определения полиморфных вариантов гена *LRP5* свидетельствует об отсутствии ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизмов rs4988321 (1999 G>A (Val667Met)) и rs3736228 (3989 C>T (Ala1330Val)) вышеуказанного гена с ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста ($p > 0,05$).

3.3. Математическая модель расчёта риска развития остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

С целью разработки прогностической формулы для расчёта риска развития ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста был использован метод бинарной логистической регрессии. Зависимой переменной был диагноз гонартроза. Отсутствие и наличие патологии суставов указывалось соответственно цифрами «0» и «1». Все клинико-anamнестические данные и генетические факторы, которые могли бы влиять на риск возникновения гонартроза, были использованы в качестве независимых переменных.

Из клинико-anamнестических показателей в анализе использовались ИМТ; возраст наступления менархе и менопаузы; продолжительность цикла; число детей; кормление грудью и его длительность; приём противозачаточных средств и его длительность; занятия физкультурой, их частота и длительность в репродуктивный период и период постменопаузы; приём солнечных ванн, их частота и длительность в репродуктивный период и период постменопаузы; объём потребления молока и молочных продуктов, алкоголя; курение и т.д. В качестве генетических факторов были использованы изученные полиморфизмы генов *ESR1*, *CYP19A1*, *IL-6*, *COL1A1*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR* и *LRP5*.

Для анамнестических данных, информация о которых в опроснике представлена в виде ответа на вопрос типа «да/нет» (кормление грудью, приём противозачаточных средств, занятия физкультурой, приём солнечных ванн), за «1» принимался ответ «да». В случае наличия генетического предиктора заболевания (генотипа соответствующего гена, который связан с ОА коленных суставов), указывалось значение «1», в то время как его отсутствие обозначалось значением «0».

С помощью последовательной пошаговой процедуры включения и исключения предикторов было отобрано 5 независимых переменных, при помощи

которых можно получить максимальную возможность прогнозировать гонартроз у женщин в постменопаузе (Таблица 3.37).

Таблица 3.37 – Компоненты бинарной логистической регрессии для описания формулы риска ОА коленных суставов у женщин

Показатели	Коэффициенты	Среднеквадратическая ошибка	P
Приём солнечных ванн в период менопаузы	-0,645	0,249	0,0097
Индекс массы тела	0,103	0,026	0,0001
rs1800795 (<i>IL-6</i>)	0,870	0,308	0,0048
rs9594738 (<i>TNFSF11</i>)	0,825	0,302	0,0062
rs1544410 (<i>VDR</i>)	1,500	0,268	<0,0001
Константа	-4,085	25,483	<0,0001

Используя полученные данные, была составлена формула для расчёта значения Z:

$$Z = -0,645 \times (CBMP) + 0,103 \times (ИМТ) + 0,87 \times (rs1800795) + \\ + 0,825 \times (rs9594738) + 1,5 \times (rs1544410) - 4,085 \quad (3),$$

где СВМП – указание на систематический приём солнечных ванн в период менопаузы, ИМТ – индекс массы тела, а rs1800795, rs9594738 и rs1544410 – количественное выражение генотипов соответствующих полиморфизмов (Таблица 3.38).

Чувствительность разработанной модели составила 75,1%, а специфичность – 61,8%. При этом общая доля правильно предсказываемых результатов составила 69,1%. Согласно результатам ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) для модели составила 0,768 (95% CI: 0,720-0,812). Ниже на нескольких примерах продемонстрировано использование данной модели.

Таблица 3.38 – Количественное представление генотипов rs1800795, rs9594738 и rs1544410

Генетические полиморфизмы (гены)	Генотипы	Количественное представление генотипов
rs1800795 (<i>IL-6</i>)	CC или GC	0
	GG	1
rs9594738 (<i>TNFSF11</i>)	TT	0
	CC или CT	1
rs1544410 (<i>VDR</i>)	AA или AG	0
	GG	1

Пример 1

Женщина К., 54 года. Индекс массы тела – 38,9. Избегает нахождения на солнце. Результаты молекулярно-генетического исследования: генотип GG полиморфизма rs1800795, генотип CC полиморфизма rs9594738, генотип GG полиморфизма rs1544410.

Формула для расчёта Z следующая:

$$Z = -0,645 \times 0 + 0,103 \times 38,9 + 0,87 \times 1 + 0,825 \times 1 + 1,5 \times 1 - 4,085$$

Вероятность заболевания в постменопаузе (P) – 95,7%.

Вывод: исключение приёма солнечных ванн, высокий ИМТ и наличие генетических предикторов по всем трём полиморфизмам свидетельствует о высоком риске (P=95,7%) развития ОА коленных суставов в постменопаузе.

Пример 2

Женщина Ф., 59 лет. Индекс массы тела – 23,7. Избегает нахождения на солнце. Результаты молекулярно-генетического исследования: генотип GG полиморфизма rs1800795, генотип CT полиморфизма rs9594738, генотип GG полиморфизма rs1544410.

Формула для расчёта Z следующая:

$$Z = -0,645 \times 0 + 0,103 \times 23,7 + 0,87 \times 1 + 0,825 \times 1 + 1,5 \times 1 - 4,085$$

Вероятность заболевания в постменопаузе (P) – 82,4%.

Вывод: исключение приёма солнечных ванн и наличие генетических предикторов по всем трём полиморфизмам при нормальных значениях ИМТ свидетельствует о высоком риске (P=82,4%) развития ОА коленных суставов в постменопаузе.

Пример 3

Женщина Ч., 55 лет. Индекс массы тела – 25,5. В течение летнего периода систематически принимает солнечные ванны по несколько часов в день. Результаты молекулярно-генетического исследования: генотип GG полиморфизма rs1800795, генотип СТ полиморфизма rs9594738, генотип GG полиморфизма rs1544410.

Формула для расчёта Z следующая:

$$Z = -0,645 \times 1 + 0,103 \times 25,5 + 0,87 \times 1 + 0,825 \times 1 + 1,5 \times 1 - 4,085$$

Вероятность заболевания в постменопаузе (P) – 74,8%.

Вывод: наличие генетических предикторов по всем трём полиморфизмам при систематическом солнечном облучении и нормальных значениях ИМТ свидетельствует о высоком риске (P=74,8%) развития ОА коленных суставов в постменопаузе.

Пример 4

Женщина И., 58 лет. Индекс массы тела – 18,0. В течение летнего периода систематически принимает солнечные ванны по несколько часов в день. Результаты молекулярно-генетического исследования: генотип GG полиморфизма rs1800795, генотип СТ полиморфизма rs9594738, генотип GG полиморфизма rs1544410.

Формула для расчёта Z следующая:

$$Z = -0,645 \times 1 + 0,103 \times 18,0 + 0,87 \times 1 + 0,825 \times 1 + 1,5 \times 1 - 4,085$$

Вероятность заболевания в постменопаузе (P) – 57,9%.

Вывод: низкий ИМТ и систематическое солнечное облучение снижает риск развития ОА коленных суставов в постменопаузе ($P=57,9\%$) даже при наличии генетических предикторов по всем трём полиморфизмам.

Пример 5

Женщина М., 72 года. Индекс массы тела – 33,7. Избегает нахождения на солнце в течение постменопаузального периода. Результаты молекулярно-генетического исследования: генотип GG полиморфизма rs1800795, генотип TT полиморфизма rs9594738, генотип GA полиморфизма rs1544410.

Формула для расчёта Z следующая:

$$Z = -0,645 \times 0 + 0,103 \times 33,7 + 0,87 \times 1 + 0,825 \times 0 + 1,5 \times 0 - 4,085$$

Вероятность заболевания в постменопаузе (P) – 56,3%.

Вывод: исключение приёма солнечных ванн, высокий ИМТ и наличие генетического предиктора по одному (rs1800795) из трёх полиморфизмов свидетельствует о низком риске ($P=56,3\%$) развития ОА коленных суставов в постменопаузе

Аналогичным образом была оценена роль и двух других полиморфизмов по отдельности. Так, если в качестве единственного генетического предиктора выступает только генотип СТ полиморфизма rs9594738 или только генотип GG полиморфизма rs1544410, то получаем соответственно формулы:

$$Z = -0,645 \times 0 + 0,103 \times 33,7 + 0,87 \times 0 + 0,825 \times 1 + 1,5 \times 0 - 4,085$$

$$Z = -0,645 \times 0 + 0,103 \times 33,7 + 0,87 \times 0 + 0,825 \times 0 + 1,5 \times 1 - 4,085$$

Вероятность заболевания в постменопаузе (P) – соответственно 55,2% и 70,7%.

Пример 6

Женщина Д., 83 лет. Индекс массы тела – 17,8. В течение летнего периода систематически принимает солнечные ванны по несколько часов в день. Результаты молекулярно-генетического исследования: генотип CC полиморфизма rs1800795, генотип TT полиморфизма rs9594738, генотип AA полиморфизма rs1544410.

Формула для расчёта Z следующая:

$$Z = -0,645 \times 1 + 0,103 \times 17,8 + 0,87 \times 0 + 0,825 \times 0 + 1,5 \times 0 - 4,085$$

Вероятность заболевания в постменопаузе (P) – 5,3%.

Вывод: низкий ИМТ, систематическое солнечное облучение и отсутствие генетических предикторов по всем трём полиморфизмам свидетельствует о низком риске ($P=5,3\%$) развития ОА коленных суставов в постменопаузе.

Таким образом, при проведённом впервые комплексном обследовании женщин постменопаузального возраста с гонартрозом на широкий спектр клинико-анамнестических факторов и генетических полиморфизмов генов *ESR1*, *CYP19A1*, *IL-6*, *COL1A1*, *TNFSF11*, *TNFRSF11B*, *VDR*, *LRP5* установлены триггерные факторы и генетические предикторы заболевания. Используя полученные результаты и применяя метод бинарной логистической регрессии, впервые получена модель для определения прогноза развития ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе, характеризующаяся достаточно высокими показателями чувствительности (75,1%) и специфичности (61,8%). В качестве предикторов для определения риска заболевания выбраны такие статистически значимые и независимые друг от друга факторы, как систематический приём солнечных ванн в период менопаузы, ИМТ и результаты тестирования женщин по полиморфизмам rs1800795 (ген *IL-6*), rs9594738 (ген *TNFSF11*) и rs1544410 (ген *VDR*).

ГЛАВА 4

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

У женщин основной и контрольной групп определяли концентрации интерлейкинов -1β , -4 , -6 , -8 , -10 , $-17A$, интерферона- γ и фактора некроза опухолей α . Кроме того, с целью определения маркеров, характеризующих обменные процессы в костной ткани, у обследованных женщин исследовали содержание в сыворотке крови RANKL, OPG и производили расчёт соотношения OPG/RANKL. Наряду с этим у женщин определяли сывороточное содержание витамина D и висфатина.

Женщины, имеющие ОА коленных суставов, были включены в основную группу. Остальные женщины, без патологии суставов, составили контрольную группу.

Кроме оценки вышеперечисленных маркеров в зависимости от наличия ОА коленных суставов, проводилось исследование концентрации указанных цитокинов, висфатина и витамина D в зависимости от наличия генетического предиктора заболевания (генотип GG полиморфизма rs1800795, генотипы CC и CT полиморфизма rs9594738, генотип GG полиморфизма rs1544410) как в общей группе обследованных, так и отдельно среди здоровых лиц и женщин, страдающих ОА коленных суставов.

Кроме определения медианы и первого-третьего квартилей сывороточного уровня вышеуказанных маркеров, в общей, контрольной и основной группах обследованных женщин нами также были исследованы корреляционные связи индекса массы тела, рентгенографической стадии ОА по классификации Kellgren-Lawrence, степени функциональной недостаточности суставов, а также сывороточного содержания витамина D, висфатина и показателей всех перечисленных цитокинов.

4.1. Содержание цитокинов, висфатина и витамина D у женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов

При анализе результатов лабораторного обследования мы не выявили достоверных различий ($p>0,05$) по показателям ИЛ-4, -10, ИФН- γ и остеопротегерина в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста в зависимости от наличия ОА коленных суставов (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Содержание отдельных цитокинов в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Контрольная группа (n=250)	Основная группа (n=155)	P
ИЛ-4, пг/мл	2,2 [0,8; 3,3]	2,4 [0,4; 3,9]	0,535
ИЛ-10, пг/мл	4,2 [2,0; 8,5]	4,9 [2,6; 10,7]	0,117
Интерферон- γ , пг/мл	9,5 [6,4; 12,7]	8,6 [2,6; 13,6]	0,124
OPG, пг/мл	76,5 [52,7; 104,0]	81,5 [55,0; 105,3]	0,500

Наличие у женщин гонартроза сопровождалось повышением сывороточной концентрации провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β (Рисунок 4.1). Так, если в группе обследованных женщин с ОА значения цитокина составляли 4,3 [1,8; 10,1] пг/мл, то женщины, не страдающие поражением коленных суставов, характеризовались показателями ИЛ-1 β , которые имели более низкие значения – 2,6 [1,5; 4,1] пг/мл ($p<0,001$).

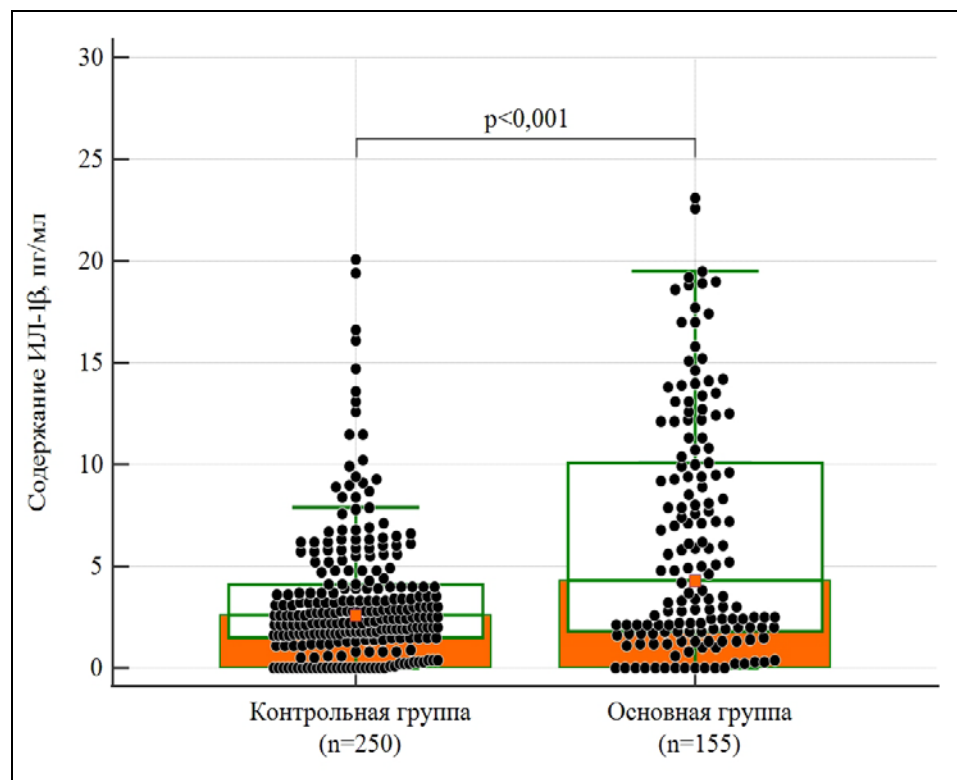


Рисунок 4.1 – Содержание ИЛ-1β в сыворотке крови у обследованных женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, пг/мл

Анализ результатов определения сывороточного содержания ИЛ-6 показал, что концентрация его у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов достоверно превышает аналогичный показатель, зарегистрированный у женщин контрольной группы (Рисунок 4.2). Полученные нами значения медианы и первого-третьего квартилей содержания ИЛ-6 в сыворотке крови в указанных группах обследованных лиц составили 5,2 [1,0; 14,5] пг/мл и 1,7 [0,1; 6,2] пг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Аналогичным образом в группе обследованных женщин с наличием ОА коленных суставов, мы обнаружили достоверные изменения сывороточного содержания интерлейкина-8 (Рисунок 4.3). У женщин постменопаузального возраста, страдающих гонартрозом, значения концентраций ИЛ-8 в сыворотке крови составили 11,0 [4,2; 21,3] пг/мл, что достоверно превышало показатель, зарегистрированный в группе обследованных женщин без проявлений заболевания сустава, у которых показатели медианы и первого-третьего квартилей указанного цитокина составили 7,8 [4,6; 13,3] пг/мл ($p = 0,009$).

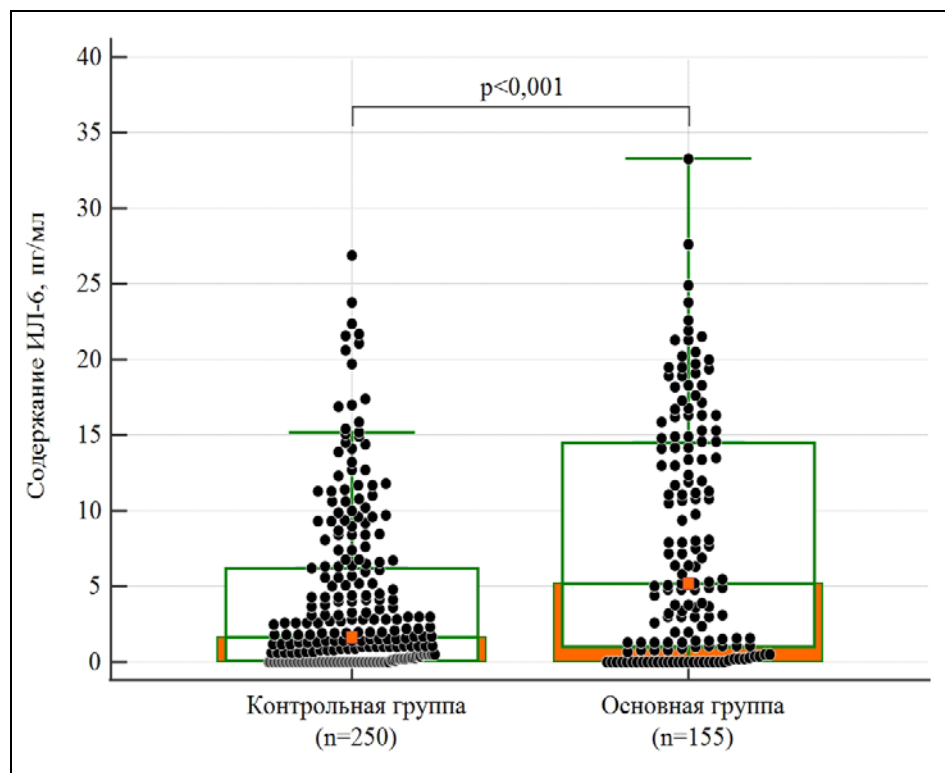


Рисунок 4.2 – Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у обследованных женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, пг/мл

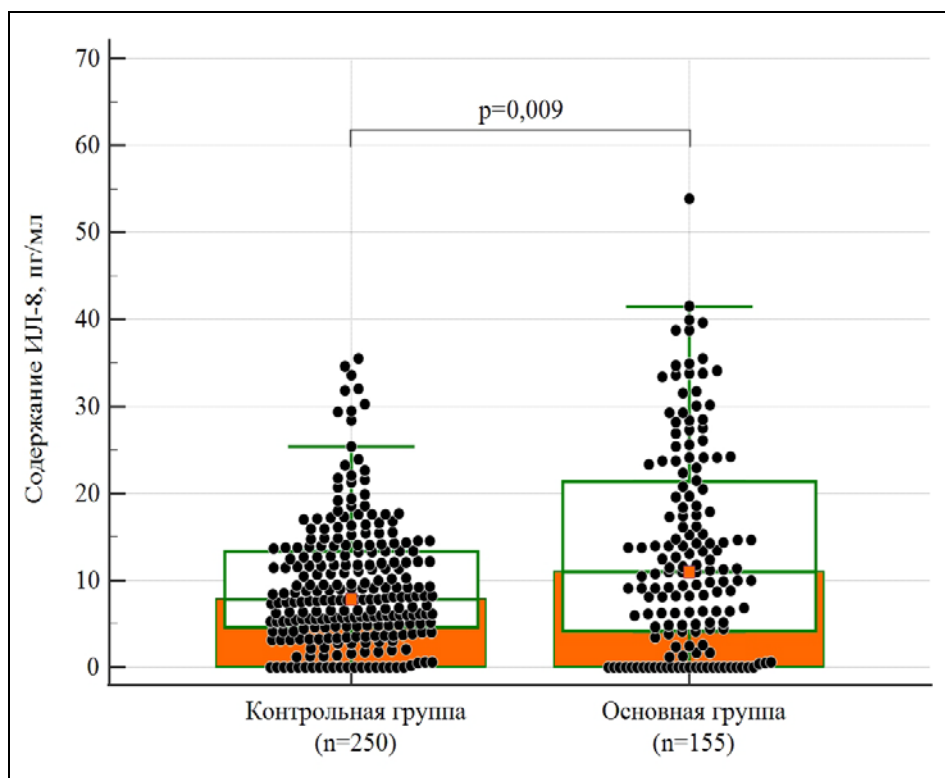


Рисунок 4.3 – Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови у обследованных женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, пг/мл

При анализе сывороточного содержания ИЛ-17А нами было установлено, что концентрация его у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов также достоверно превышала аналогичный показатель, зарегистрированный у женщин без патологии суставов (Рисунок 4.4). Полученные нами значения медианы и первого-третьего квартилей сывороточного содержания ИЛ-17А в указанных группах женщин составили 4,1 [1,4; 8,1] пг/мл и 3,0 [0,5; 6,6] пг/мл соответственно ($p=0,020$).

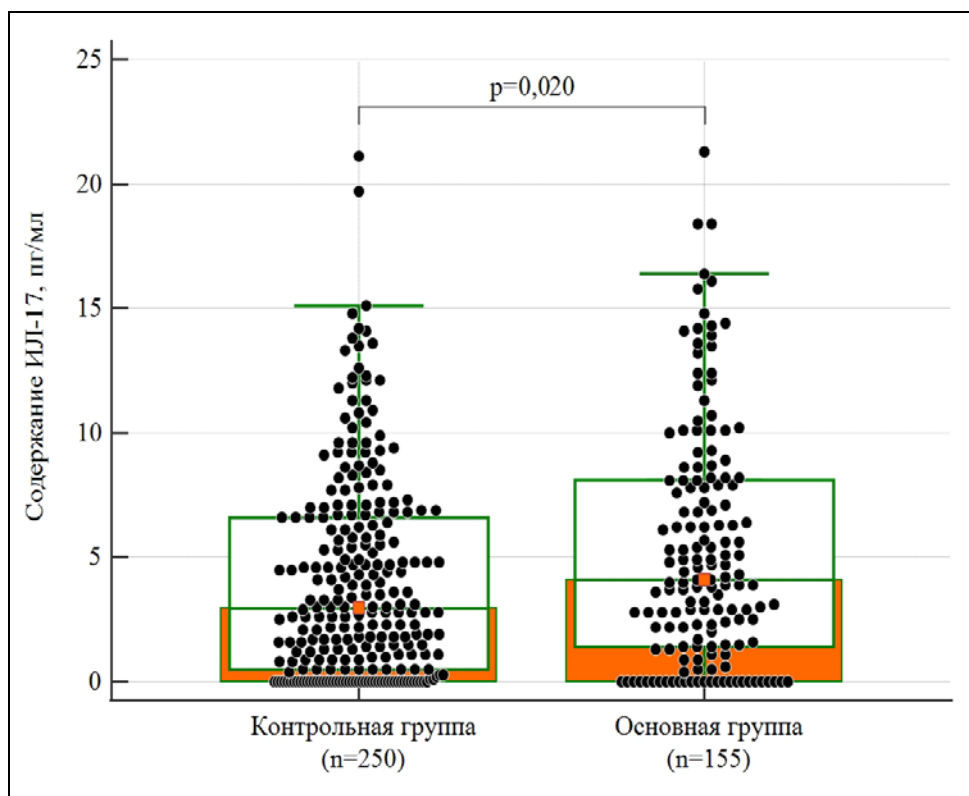


Рисунок 4.4 – Содержание интерлейкина-17А в сыворотке крови у обследованных женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, пг/мл

Кроме этого, в группе обследованных женщин с наличием ОА коленных суставов мы обнаружили достоверные изменения сывороточного содержания фактора некроза опухолей α (Рисунок 4.5). Женщины, страдающие гонартрозом, характеризовались концентрацией ФНО- α в сыворотке крови, составившей 7,5 [1,9; 16,3] пг/мл, достоверно превышающей показатель, зарегистрированный в

контрольной группе, у которых значения цитокина были равны 3,3 [0,7; 7,8] пг/мл ($p<0,001$).

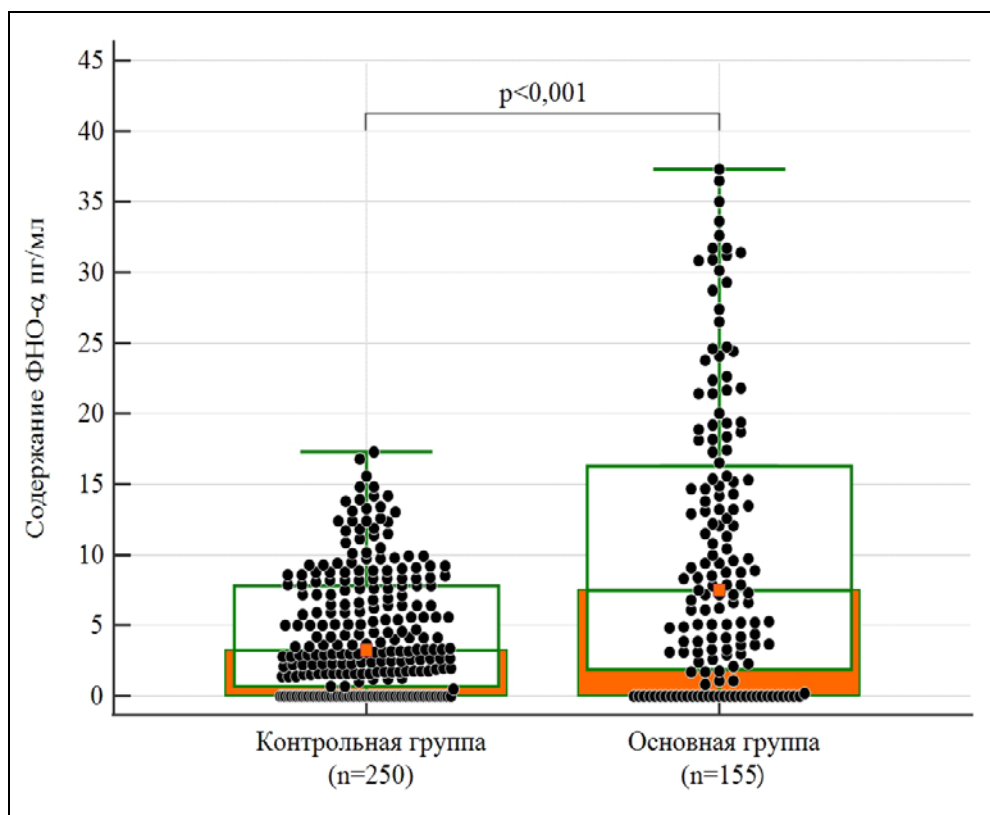


Рисунок 4.5 – Содержание ФНО-α в сыворотке крови у обследованных женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, пг/мл

Также нами было установлено, что наличие ОА коленных суставов в период постменопаузы характеризовалось изменениями в цитокиновой системе RANK/RANKL/OPG, которая играет ключевую роль в метаболизме костной ткани. При поражении суставов значения остеокластогенного цитокина RANKL были равны 4,9 [2,5; 10,8] пг/мл (Рисунок 4.6). У лиц контрольной группы, без суставной патологии, показатели цитокина RANKL в сыворотке крови были достоверно ниже, составив 3,7 [2,1; 6,6] пг/мл ($p=0,001$).

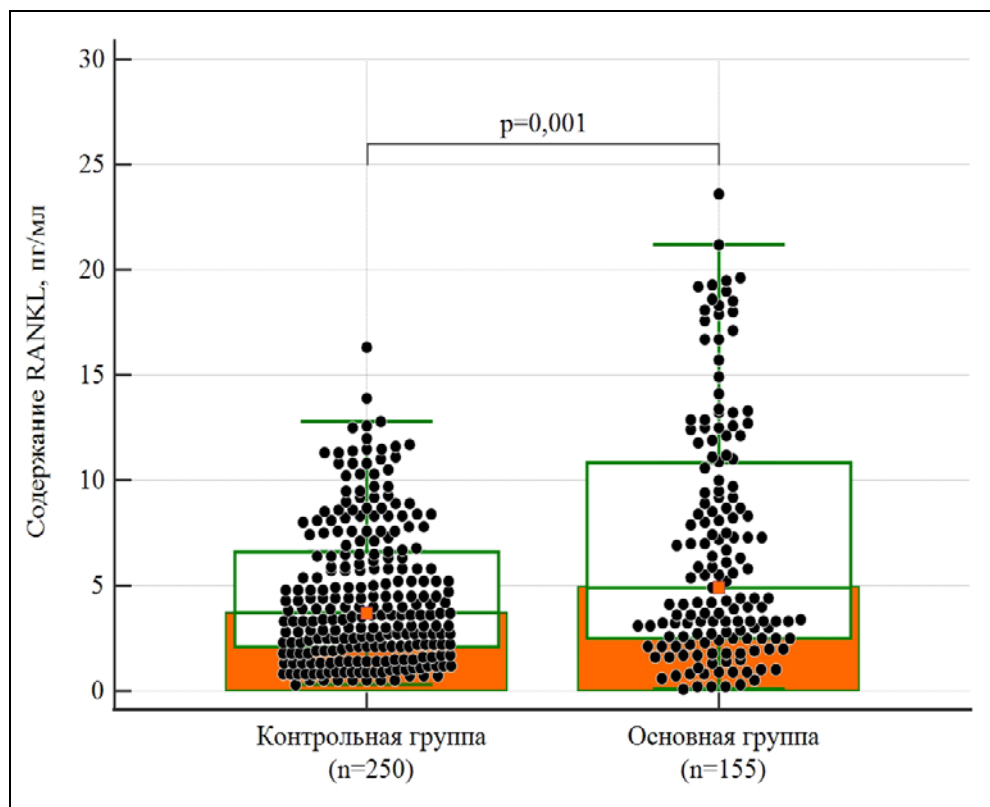


Рисунок 4.6 – Содержание RANKL в сыворотке крови у обследованных женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, пг/мл

В результате достоверного повышения уровня RANKL в сочетании с практически неизменным сывороточным содержанием OPG, наличие ОА коленных суставов сопровождалось достоверным снижением показателя соотношения концентрации остеопротегерина к содержанию RANKL (Рисунок 4.7). Так, медиана и межквартильный размах индекса OPG/RANKL, зарегистрированные в группе обследованных лиц с патологией суставов, составили 13,7 [7,0; 35,7]. В то же время, в группе женщин постменопаузального возраста без гонартроза аналогичные статистические показатели соотношения OPG/RANKL были равны 20,2 [11,3; 39,2] ($p=0,005$).

Проведённый нами анализ сывороточной концентрации висфатина показал, что наличие ОА коленных суставов характеризовалось достоверным ростом содержания в сыворотке крови данного гормона жировой ткани (Рисунок 4.8).

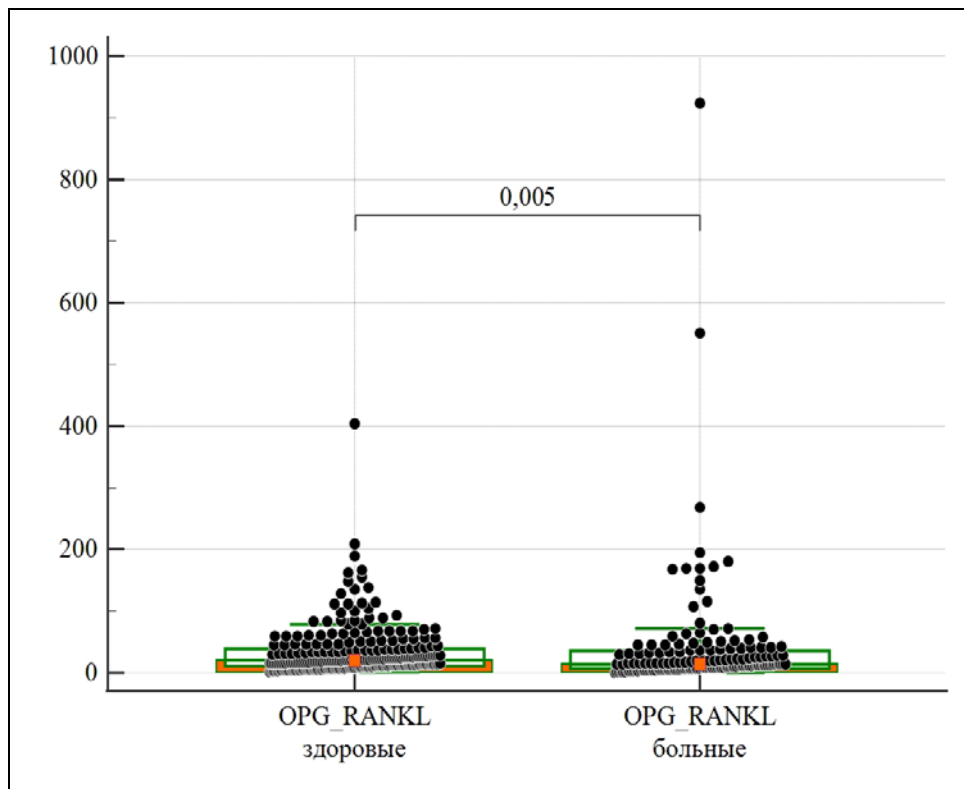


Рисунок 4.7 – Значения соотношения OPG/RANKL у обследованных женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов

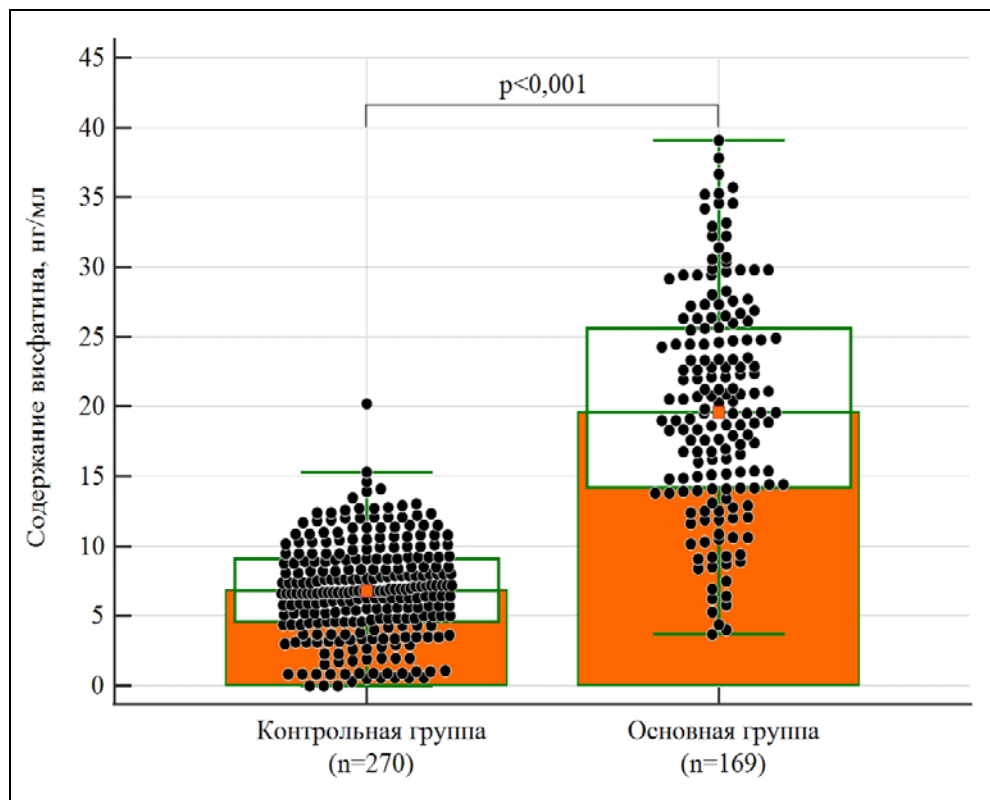


Рисунок 4.8 – Содержание висфатина в сыворотке крови у обследованных женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, нг/мл

В группе женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов значения медианы и межквартильного размаха сывороточной концентрации указанного адипокина составили 19,6 [14,2; 25,5] нг/мл. При этом аналогичные показатели, зарегистрированные нами у обследованных женщин контрольной группы, были равны 6,8 [4,6; 9,1] нг/мл ($p<0,001$).

Также установлено, что наличие ОА коленных суставов в постменопаузе сопровождается достоверным снижением сывороточного содержания витамина D. В группе лиц, страдающих поражением суставов, насыщенность витамином D по показателю 25(OH)D была равна 18,36 [12,12; 24,79] нг/мл (Рисунок 4.9). Среди женщин без суставной патологии, зарегистрированные нами показатели содержания указанного метаболита витамина в сыворотке крови были достоверно выше, составив 20,62 [14,10; 25,97] нг/мл ($p=0,039$).

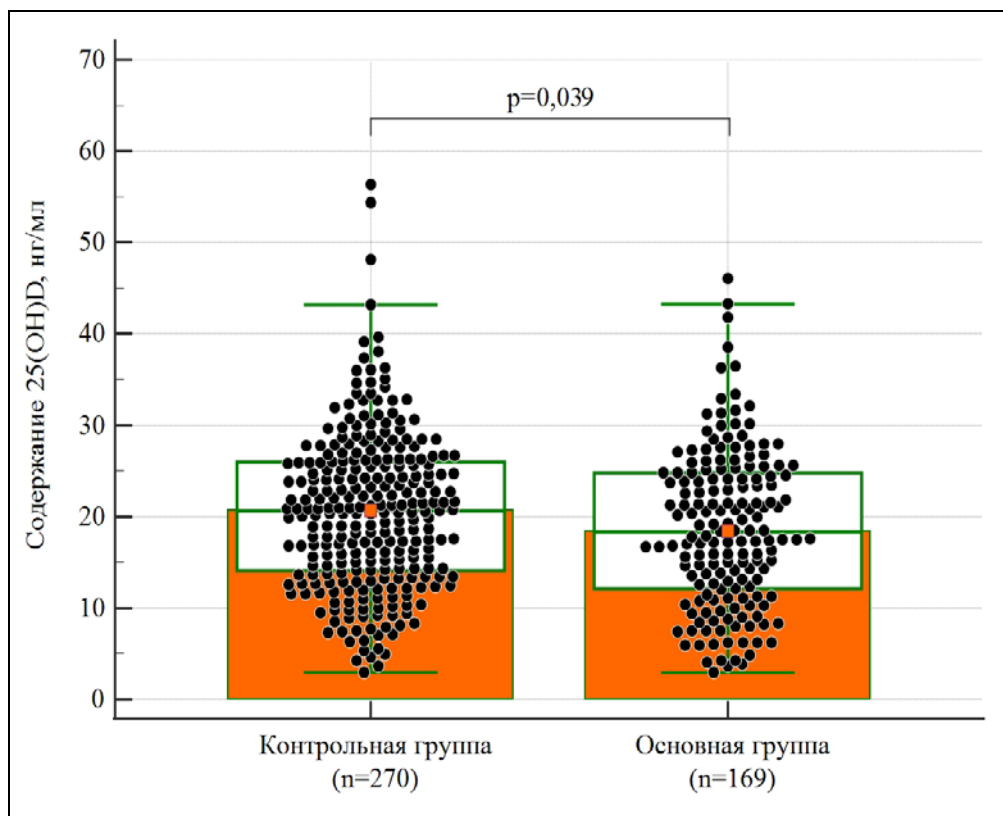


Рисунок 4.9 – Содержание 25(OH)D в сыворотке крови обследованных женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов, нг/мл

Таким образом, выполненные исследования показали, что женщины постменопаузального возраста, страдающие ОА коленных суставов, характеризуются достоверным изменением содержания ряда цитокинов – повышением сывороточной концентрации ИЛ-1 β ($p<0,001$), ИЛ-6 ($p<0,001$), ИЛ-8 ($p=0,009$), ИЛ-17А ($p=0,020$), а также фактора некроза опухолей α ($p<0,001$). Кроме того, наличие поражения суставов сопровождается изменениями в цитокиновой системе RANK/RANKL/OPG, которая играет ключевую роль в костном метаболизме. При ОА достоверно увеличен сывороточный уровень RANKL ($p=0,001$) в сочетании с закономерным снижением величины индекса OPG/RANKL ($p=0,005$).

Установлено также, что ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе сопровождается существенным повышением сывороточного содержания гормона жировой ткани висфатина ($p<0,001$) на фоне достоверного снижения уровня витамина D ($p=0,039$).

4.2. Корреляционные связи клинических характеристик остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста, содержания отдельных цитокинов, висфатина и витамина D

При анализе результатов обследования женщин, принимавших участие в исследовании (270 женщин контрольной группы и 169 женщин основной группы), было установлено (Таблица 4.2) наличие достоверной прямой ассоциации ИМТ с содержанием висфатина ($rs=0,191$; $p<0,001$) и обратной – с уровнем витамина D ($rs=-0,122$; $p=0,01$). Кроме того, значение ИМТ продемонстрировало тенденцию ($p<0,1$) к прямой корреляции с уровнем ИЛ-4 ($rs=-0,083$). Уровень висфатина, в свою очередь, имел прямую корреляцию с показателями ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и RANKL ($p<0,001$), а также обратную корреляцию с показателем соотношения OPG/RANKL ($p<0,05$) и содержанием витамина D ($p<0,01$).

Таблица 4.2 – Достоверные ($p < 0,05$) коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями у женщин в общей группе

Показатель	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-17А	ФНО- α	RANKL	OPG	Висфатин	25(ОН)D
ИМТ								0,191	-0,122
ИЛ-1 β	0,259	0,150		0,139	0,145	0,154		0,176	
ИЛ-4			0,098						
ИЛ-6		0,164		0,301	0,271	0,151		0,209	
ИЛ-8				0,152	0,374	0,135	0,104		
ИЛ-17А					0,196	0,125			
ФНО- α						0,176		0,198	
Индекс OPG/RANKL						-0,868	0,422	-0,098	
Висфатин						0,166			-0,132

Кроме того, концентрация висфатина продемонстрировала тенденцию ($p < 0,1$) к обратной корреляции с уровнем ИФН- γ ($r_s = -0,084$).

Кроме перечисленных выше достоверных ассоциаций, сывороточное содержание кальцидиола также характеризовалось тенденцией ($p < 0,1$) к обратной связи с сывороточным уровнем ИЛ-4 ($r_s = -0,084$) и ИЛ-10 ($r_s = -0,087$).

Концентрация ИЛ-1 β характеризовалась прямой ассоциацией с уровнем ИЛ-6, -8, -17А, ФНО- α и RANKL ($p < 0,01$ – $p < 0,001$). Уровень ИЛ-4 продемонстрировал достоверную прямую ассоциацию с концентрацией ИЛ-10 ($p < 0,05$), а также тенденцию к обратной связи с уровнем ИЛ-17А ($r_s = -0,092$). Кроме достоверной прямой ассоциации с ИЛ-1 β и висфатином, сывороточное содержание ИЛ-6 также характеризовалось достоверной прямой связью с концентрацией ИЛ-8, ИЛ-17А, ФНО- α и RANKL ($p < 0,01$ – $p < 0,001$). Сывороточное содержание ИЛ-8, помимо описанных выше ассоциаций с ИЛ-1 β и ИЛ-6, демонстрировало достоверную прямую связь с уровнем ИЛ-17А, ФНО- α , RANKL и OPG ($p < 0,05$ – $p < 0,001$). Уровень ИЛ-17А, в свою очередь, также характеризовался прямой корреляцией с содержанием ФНО- α и RANKL ($p < 0,05$ – $p < 0,001$). Концентрация ФНО- α , помимо представленных выше ассоциаций с содержанием висфатина, а также ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17А, характеризовалась достоверной прямой корреляционной связью с уровнем RANKL ($p < 0,001$).

Содержание остеокластогенного цитокина RANKL, кроме описанной выше связи с уровнем висфатина, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А и ФНО- α , также продемонстрировало достоверную обратную ассоциацию со значением индекса OPG/RANKL ($p < 0,001$). Наконец, сывороточное содержание OPG, кроме корреляции с концентрацией ИЛ-8, также характеризовалось наличием достоверной прямой связи с величиной соотношения OPG/RANKL ($p < 0,001$).

Анализ корреляционных связей ИМТ и сывороточного содержания исследуемых лабораторных показателей у 270 женщин контрольной группы продемонстрировал (Таблица 4.3) наличие достоверной обратной ассоциации указанного клинического показателя с уровнем кальцидиола ($p < 0,05$).

Таблица 4.3 – Достоверные ($p < 0,05$) коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями у женщин контрольной группы

Показатель	ИЛ-6	ФНО- α	OPG	Индекс OPG/RANKL	25(OH)D
ИМТ					-0,138
ИЛ-1 β	0,169				
ИЛ-8		0,270	0,161		
ИЛ-17A	0,292	0,176			
ФНО- α	0,182				
RANKL		0,151		-0,836	
OPG	0,155			0,481	

Уровень ИЛ-1 β показал прямую ассоциацию с содержанием ИЛ-6 ($p < 0,01$), а также тенденцию ($p < 0,1$) к прямой связи с концентрацией OPG ($r_s = 0,115$) и индексом OPG/RANKL ($r_s = 0,123$). Содержание ИЛ-6 также прямо коррелировало с уровнем ИЛ-17A, ФНО- α и OPG ($p < 0,05$ – $p < 0,001$). Уровень ИЛ-8 продемонстрировал наличие прямой ассоциации с уровнем ФНО- α и OPG ($p < 0,05$ – $p < 0,001$). Содержание ИЛ-17A, кроме связи с уровнем ИЛ-6, также прямо коррелировало с концентрацией ФНО- α ($p < 0,01$). Для уровня ФНО- α также была характерна прямая ассоциация с уровнем RANKL ($p < 0,05$). В свою очередь, содержание RANKL и OPG продемонстрировали достоверную разнонаправленную корреляционную связь с показателем индекса OPG/RANKL ($p < 0,001$).

Анализ корреляционных связей отдельных клинических показателей, а также сывороточного содержания отдельных цитокинов, висфатина и витамина D у 169 женщин, страдающих ОА коленных суставов, продемонстрировал (Таблица 4.4) наличие прямой ассоциации индекса массы тела с показателем рентгенографической стадии ОА по Kellgren-Lawrence и классом функциональной недостаточности поражённых суставов ($p < 0,05$).

Аналогичным образом с показателем рентгенографической стадии ОА и классом функциональной недостаточности прямую ассоциацию

продemonстрировал уровень висфатина ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). Кроме того, содержание висфатина характеризовалось обратной корреляцией с сывороточным содержанием витамина D ($p < 0,001$). Концентрация кальцидиола, в свою очередь, демонстрировала обратную корреляцию с показателем рентгенографической стадии ОА и классом функциональной недостаточности ($p < 0,01$), а также содержанием ИЛ-4 ($p < 0,05$).

Уровень ИЛ-1 β продемонстрировал достоверную прямую связь с концентрацией ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ФНО- α и RANKL ($p < 0,05$ – $p < 0,001$), а также обратную – с величиной индекса OPG/RANKL ($p < 0,01$). Содержание ИЛ-4, кроме ассоциации с уровнем кальцидиола, также демонстрировало обратную связь с уровнем ИЛ-8 ($p < 0,05$). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке, кроме ассоциации с уровнем ИЛ-1 β , также характеризовалась достоверной прямой корреляцией с содержанием ИЛ-8, ИЛ-17А, ФНО- α ($p < 0,01$ – $p < 0,001$). Уровень ИЛ-8, помимо описанных выше ассоциаций с содержанием ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6, также продемонстрировал прямую корреляцию с уровнем ИЛ-17А, ФНО- α , RANKL ($p < 0,01$ – $p < 0,001$) и обратную – с величиной индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). Кроме вышеописанных ассоциаций, уровень ИЛ-17А демонстрировал прямую корреляцию с уровнем RANKL ($p < 0,01$) и обратную – с величиной индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). В свою очередь, значение индекса OPG/RANKL характеризовалось отрицательной корреляционной связью с сывороточным содержанием RANKL ($p < 0,001$) и положительной – с уровнем OPG ($p < 0,001$).

Таким образом, проведённый анализ полученных результатов показал наличие у обследованных женщин корреляционных связей между изученными показателями.

Так, в общей группе женщин, в которую вошли представители как контрольной, так и основной групп, было установлено 27 корреляционных связей. Причём, подавляющее большинство из них было обнаружено между цитокинами (19 корреляций). Кроме того, была выявлена прямая ассоциация ИМТ с содержанием висфатина ($p < 0,001$) и обратная – с уровнем витамина D ($p = 0,01$).

Таблица 4.4 – Достоверные ($p < 0,05$) коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между показателями у женщин основной группы

[illegible]

Также уровень висфатина продемонстрировал достоверную прямую корреляцию с концентрациями ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и RANKL ($p<0,001$), обратную – с показателями соотношения OPG/RANKL ($p<0,05$) и витамина D ($p<0,01$).

Среди женщин контрольной группы между изученными показателями было установлено всего 11 корреляций. Одной из них была обратная ассоциация ИМТ с уровнем холекальциферола ($p<0,05$). Остальные 10 были установлены между цитокинами.

При анализе результатов обследования женщин с ОА коленных суставов было обнаружено 27 корреляций. Из них 18 отражали цитокиновые взаимодействия, а 9 были обнаружены между показателями рентгенографической стадии ОА по Kellgren-Lawrence, классом функциональной недостаточности, ИМТ, висфатина и витамина D. В частности, женщинам с ОА были свойственны прямые ассоциации индекса массы тела с показателем рентгенографической стадии ОА по Kellgren-Lawrence и классом функциональной недостаточности поражённых суставов ($p<0,05$). При этом показатели рентгенографической стадии ОА и класс ФН продемонстрировали прямую связь с уровнем висфатина ($p<0,05$ – $p<0,01$), а содержание висфатина характеризовалось обратной корреляцией с сывороточным содержанием витамина D ($p<0,001$). Концентрация холекальциферола, в свою очередь, продемонстрировала обратные корреляции с показателем рентгенографической стадии ОА и классом функциональной недостаточности ($p<0,01$), а также содержанием ИЛ-4 ($p<0,05$). Кроме того, рентгенографическая стадия поражения коленных суставов показала прямую связь с уровнем ИЛ-17А ($p<0,05$).

4.3. Патогенетические особенности остеоартроза коленных суставов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от генетических полиморфизмов

4.3.1. Показатели цитокинов, висфатина и витамина D в зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* при остеоартрозе коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

Анализ показателей рентгенографической стадии ОА по Kellgren-Lawrence и классом функциональной недостаточности поражённых суставов среди женщин постменопаузального возраста, страдающих ОА коленных суставов, не выявил их зависимости от генотипа полиморфизма rs1800795 (-174 G>C) гена *IL-6* (Таблица 4.5)

Таблица 4.5 – Клиническая характеристика (Me [Q1; Q3]) женщин с ОА коленных суставов, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Показатели	CC, n=39 (группа 1)	GC, n=73 (группа 2)	GG, n=45 (группа 3)	P
Рентгенографическая стадия ОА по Kellgren-Lawrence	2 [2,0; 3,0]	2 [2,0; 3,0]	3 [2,0; 3,0]	0,591
Функциональная недостаточность	2 [1,0; 3,0]	2 [2,0; 3,0]	2 [2,0; 3,0]	0,619

Результаты обследования (Таблица 4.6) женщин общей группы показали достоверную динамику увеличения сывороточных уровней *IL-6* от группы женщин с генотипами CC и GC до обладателей генотипа GG ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно). Кроме того, множественное сравнение данных трёх групп женщин в зависимости от генотипа полиморфизма rs1800795 выявило тенденцию ($p<0,1$) к повышению концентраций в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-17A и RANKL

на фоне тенденции ($p < 0,1$) к снижению уровня ИФН- γ среди лиц с генотипами GC и GG, либо только генотипом GG.

Таблица 4.6 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови у женщин общей группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Показатели	CC, n=87 (группа 1)	GC, n=181 (группа 2)	GG, n=95 (группа 3)	P	P между группами
ИЛ-1 β	2,7 [1,6; 6,3]	2,7 [1,6; 5,6]	3,3 [1,9; 8,7]	0,093	-
ИЛ-4	2,4 [0,8; 4,0]	2,0 [0,7; 3,1]	2,7 [1,1; 3,8]	0,163	-
ИЛ-6	1,6 [0,0; 8,3]	2,0 [0,4; 6,3]	4,1 [0,9; 14,3]	0,003	1-3:<0,01 2-3:<0,05
ИЛ-8	8,1 [3,3; 13,2]	8,6 [4,8; 15,4]	9,5 [4,7; 15,2]	0,277	-
ИЛ-10	4,2 [2,3; 8,8]	4,6 [2,2; 8,9]	3,8 [2,1; 9,0]	0,843	-
ИЛ-17A	2,6 [0,5; 6,3]	3,1 [1,0; 6,1]	4,4 [1,4; 8,9]	0,060	-
ИФН- γ	10,1 [4,4; 13,4]	9,6 [5,1; 12,8]	8,2 [3,6; 11,3]	0,082	-
ФНО- α	3,5 [0,0; 10,4]	4,0 [0,0; 9,3]	5,1 [1,9; 9,2]	0,487	-
RANKL	3,3 [2,2; 6,5]	4,0 [1,9; 7,1]	4,8 [2,5; 9,5]	0,067	-
OPG	78,3 [56,3; 104,4]	74,3 [45,2; 102,5]	82,1 [60,4; 114,0]	0,199	-
OPG/ RANKL	21,0 [12,4; 36,7]	15,9 [8,7; 39,4]	17,0 [7,5; 36,4]	0,558	-

Сравнение содержания цитокинов в группе женщин – носителей генотипа GG полиморфизма rs1800795 (-174 G>C) гена *IL-6* с данными объединённой группы обладателей генотипов CC и GC установило (Таблица 4.7), что носители генотипа GG характеризовались не только увеличенными значениями ИЛ-6 ($p=0,001$), но и достоверным ($p < 0,05$) повышением сывороточных уровней ИЛ-1 β , ИЛ-17A и RANKL на фоне снижения ($p < 0,05$) содержания ИФН- γ , а также тенденцией ($p < 0,1$) к повышению уровня OPG.

Таблица 4.7 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови у женщин общей группы, имеющих генотип GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Показатели	CC+GC, n=268	GG, n=95	P
ИЛ-1 β	2,7 [1,6; 5,9]	3,3 [1,9; 8,7]	0,032
ИЛ-6	1,9 [0,2; 6,8]	4,1 [0,9; 14,3]	0,001
ИЛ-17A	3,0 [0,9; 6,3]	4,4 [1,4; 8,9]	0,018
ИФН- γ	9,6 [5,0; 13,0]	8,2 [3,6; 11,3]	0,026
RANKL	3,8 [2,1; 6,9]	4,8 [2,5; 9,5]	0,020
OPG	76,4 [51,6; 103,9]	82,1 [60,4; 114,0]	0,097

Анализ концентраций цитокинов среди женщин контрольной группы – носителей различных генотипов полиморфизма rs1800795 (-174 G>C) гена *IL-6* – установил (Таблица 4.8) наличие тенденции ($p<0,1$) к повышению содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β и ИЛ-6 среди обладателей генотипов GC и GG, либо только генотипа GG. При этом женщины с генотипом GG имели увеличение концентраций ИЛ-1 β (2,9 [1,8; 7,6] пг/мл против 2,5 [1,5; 4,0] пг/мл у всех остальных; $p=0,038$). У них же была отмечена близкая к достоверности тенденция к повышению уровня ИЛ-6 (2,6 [0,5; 8,4] пг/мл против 1,3 [0,0; 4,1] пг/мл у всех остальных; $p=0,050$) и цитокина OPG (80,2 [61,9; 114,8] пг/мл против 73,4 [50,7; 102,5] пг/мл соответственно; $p=0,069$).

Исследование концентраций цитокинов среди женщин основной группы – носителей различных генотипов полиморфизма rs1800795 (-174 G>C) гена *IL-6* – установило (Таблица 4.9) достоверное повышение содержания ИЛ-6 ($p<0,05$) и ИЛ-17A ($p<0,01$) среди носителей генотипа GG в сравнении с обладателями генотипа CC. Кроме того, страдающие ОА коленных суставов обладатели генотипа GG характеризовались тенденцией ($p=0,083$) к повышению содержания в сыворотке крови маркера костного метаболизма RANKL.

Таблица 4.8 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови женщин контрольной группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Показатели	CC, n=51 (группа 1)	GC, n=118 (группа 2)	GG, n=51 (группа 3)	P	P между группами
ИЛ-1 β	2,2 [1,5; 3,6]	2,6 [1,6; 4,0]	2,9 [1,8; 7,6]	0,095	-
ИЛ-4	2,2 [0,6; 3,7]	2,0 [0,8; 2,9]	2,5 [1,325; 4,0]	0,206	-
ИЛ-6	0,8 [0,0; 6,2]	1,4 [0,3; 3,6]	2,6 [0,5; 8,4]	0,079	-
ИЛ-8	8,1 [3,5; 12,4]	7,9 [5,1; 14,0]	7,8 [4,6; 12,2]	0,793	-
ИЛ-10	4,0 [2,1; 7,1]	4,6 [2,2; 8,9]	3,8 [2,2; 8,9]	0,447	-
ИЛ-17A	2,6 [0,6; 6,7]	2,5 [0,8; 5,3]	3,0 [0,5; 6,9]	0,511	-
ИФН- γ	10,7 [6,8; 13,2]	9,3 [5,9; 12,3]	8,6 [4,6; 11,7]	0,491	-
ФНО- α	2,9 [1,1; 8,0]	3,2 [0,0; 7,5]	3,6 [0,4; 8,2]	0,946	-
RANKL	3,3 [2,2; 5,8]	3,6 [1,8; 6,3]	4,0 [2,1; 8,3]	0,635	-
OPG	70,6 [54,8; 93,5]	73,8 [44,8; 103,5]	80,2 [61,9; 114,8]	0,192	-
Индекс OPG/ RANKL	24,1 [13,0; 36,1]	18,0 [10,1; 45,3]	21,5 [11,9; 37,5]	0,702	-

Однако при сравнении с обладателями генотипов CC и GC женщины, имеющие генотип GG имели более высокие показатели RANKL (8,2 [3,1; 13,4] пг/мл против 4,2 [2,5; 9,1] пг/мл; $p=0,026$). Также пациентов с GG-генотипом отличала тенденция к снижению уровня ИФН- γ (6,2 [2,3; 10,3] пг/мл против 10,0 [2,7; 15,3] пг/мл; $p=0,076$).

Анализ сывороточного содержания висфатина и кальцидиола у 397 женщин общей группы (240 женщин контрольной группы и 157 женщин основной группы) не выявил достоверные ассоциации ($p>0,05$) с генотипами полиморфизма rs1800795 (Таблица 4.10).

Таблица 4.9 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови у женщин с ОА коленных суставов, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Показатели	CC, n=36 (группа 1)	GC, n=63 (группа 2)	GG, n=44 (группа 3)	P	P между группами
ИЛ-1 β	4,9 [1,8; 11,5]	3,7 [1,7; 10,3]	4,5 [2,1; 9,4]	0,709	-
ИЛ-4	2,5 [1,4; 4,4]	2,1 [0,5; 3,9]	2,8 [0,6; 3,8]	0,518	-
ИЛ-6	3,8 [0,2; 11,0]	5,2 [1,1; 14,7]	10,6 [1,4; 18,7]	0,023	1-3:<0,05
ИЛ-8	7,6 [1,5; 14,4]	10,0 [4,5; 23,2]	12,5 [6,3; 20,1]	0,155	-
ИЛ-10	6,4 [3,2; 11,8]	4,5 [2,5; 8,9]	4,2 [1,5; 9,6]	0,345	-
ИЛ-17A	2,6 [0,0; 5,5]	3,9 [1,6; 7,8]	7,0 [2,1; 11,3]	0,007	1-3:<0,01
ИФН- γ	8,8 [1,8; 15,5]	10,6 [3,6; 14,7]	6,2 [2,3; 10,3]	0,122	-
ФНО- α	5,6 [0,0; 17,8]	7,9 [0,2; 17,2]	7,4 [3,1; 14,1]	0,716	-
RANKL	3,6 [2,5; 8,8]	4,3 [2,4; 9,1]	8,2 [3,1; 13,4]	0,083	-
OPG	85,5 [63,6; 110,9]	80,9 [49,8; 100,9]	84,9 [51,4; 108,8]	0,475	-
Индекс OPG/ RANKL	17,7 [10,0; 37,5]	13,5 [7,2; 33,5]	11,0 [5,8; 34,8]	0,379	-

Аналогичным образом не было зарегистрировано ассоциации генотипов полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* с содержанием висфатина и витамина D как в контрольной (Таблица 4.11), так и в опытной группах (Таблица 4.12).

Таким образом, обращает внимание наличие особенностей цитокинового статуса у женщин, имеющих генетический предиктор развития ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе – генотип GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*.

Таблица 4.10 – Сывороточные концентрации висфатина и витамина D (Ме [Q1; Q3], нг/мл) в общей группе женщин, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Показатели	CC, n=97 (группа 1)	GC, n=201 (группа 2)	GG, n=99 (группа 3)	Р	Р между группами
Висфатин	9,2 [6,3; 18,5]	9,1 [6,3; 15,2]	11,3 [6,3; 20,3]	0,301	-
25(ОН)D	18,55 [13,07; 25,34]	20,35 [14,03; 25,93]	20,10 [12,43; 24,49]	0,678	-

Таблица 4.11 – Концентрации висфатина и витамина D (Ме [Q1; Q3], нг/мл) в сыворотке крови женщин контрольной группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Показатели	CC, n=58 (группа 1)	GC, n=128 (группа 2)	GG, n=54 (группа 3)	Р	Р между группами
Висфатин	6,8 [5,2; 8,5]	6,9 [4,8; 10,1]	6,7 [4,4; 9,2]	0,791	-
25(ОН)D	18,97 [14,19; 26,32]	20,85 [13,87; 25,94]	20,58 [14,34; 26,58]	0,966	-

Так, в общей группе наличие генотипа GG вышеуказанного полиморфизма, который является предиктором гонартроза, сочетается с более высокими значениями ИЛ-6, чем у лиц с генотипом CC ($p<0,01$) и GC ($p<0,05$).

Кроме того, от всех остальных женщин носителей генотипа GG отличают повышенные сывороточные уровни ИЛ-1 β ($p=0,032$), ИЛ-6 ($p=0,001$), ИЛ-17A ($p=0,018$) и RANKL ($p=0,020$) и сниженные показатели ИФН- γ ($p=0,026$).

Таблица 4.12 – Концентрации висфатина и витамина D (Ме [Q1; Q3], нг/мл) в сыворотке крови у женщин с ОА коленных суставов, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*

Показатели	CC, n=39 (группа 1)	GC, n=73 (группа 2)	GG, n=45 (группа 3)	P	P между группами
Висфатин	19,5 [14,2; 24,8]	18,7 [13,3; 23,7]	22,3 [15,3; 26,6]	0,193	-
25(OH)D	18,36 [11,49; 24,12]	17,89 [14,09; 25,72]	16,80 [10,73; 23,90]	0,443	-

В контрольной же группе была установлена всего лишь одна ассоциация полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* с изученными показателями – женщины с генотипом GG имели более высокие концентрации ИЛ-1 β , чем у всех остальных лиц ($p=0,038$).

Среди пациентов с ОА коленных суставов женщины с генотипом GG отличались от обладателей генотипа CC достоверным повышением содержания ИЛ-6 ($p<0,05$) и ИЛ-17A ($p<0,01$), а от всех остальных лиц (CC+GC) – увеличением концентраций RANKL ($p=0,026$).

4.3.2. Показатели цитокинов, висфатина и витамина D в зависимости от генотипов полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* при остеоартрозе коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

Установлено, что женщины постменопаузального возраста с ОА, обладающие различными генотипами полиморфизма rs9594738 (C>T) гена *TNFSF11*, достоверно не различались ($p>0,05$) между собой как по показателям рентгенографической стадии заболевания, так и по классу функциональной недостаточности суставов. Обладатели полиморфизмов CC (n=43), CT (n=89) и TT (n=25) характеризовались показателями рентгенографической стадии ОА по Kellgren-Lawrence, равными 3 [2,0; 3,0], 3 [2,0; 3,0] и 2 [2,0; 3,0] соответственно

($p=0,646$). Значения же функциональной недостаточности в указанных группах составили 2 [2,0; 3,0], 2 [1,0; 3,0] и 2 [1,0; 3,0] соответственно ($p=0,315$).

Анализ уровня цитокинов среди женщин общей группы в зависимости от генотипа полиморфизма rs9594738 установил (Таблица 4.13) достоверное снижение содержания ИЛ-6 ($p<0,01$) среди носителей генотипа ТТ, обладающего протективным эффектом в плане риска возникновения ОА коленных суставов, по сравнению с обладателями гетерозиготного генотипа.

Таблица 4.13 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови у женщин общей группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*

Показатели	СС, n=106 (группа 1)	СТ, n=181 (группа 2)	ТТ, n=76 (группа 3)	Р	Р между группами
ИЛ-1 β	2,5 [1,5; 6,4]	2,9 [1,8; 7,1]	2,8 [1,5; 5,8]	0,442	-
ИЛ-4	2,5 [1,1; 4,0]	2,1 [0,8; 3,5]	1,9 [0,9; 3,1]	0,216	-
ИЛ-6	2,5 [0,1; 9,6]	3,0 [0,8; 11,5]	1,4 [0,0; 3,5]	0,002	2-3:<0,01
ИЛ-8	9,1 [4,4; 16,1]	8,8 [4,0; 14,6]	9,3 [5,6; 14,2]	0,840	-
ИЛ-10	4,4 [2,1; 7,9]	4,6 [2,1; 9,1]	4,2 [2,3; 9,2]	0,834	-
ИЛ-17А	3,5 [0,8; 7,1]	3,0 [1,0; 6,6]	3,4 [0,7; 7,0]	0,900	-
ИФН- γ	10,1 [5,2; 13,2]	8,7 [4,3; 11,7]	9,2 [4,2; 12,9]	0,325	-
ФНО- α	3,9 [1,4; 8,6]	3,9 [0,0; 9,3]	6,0 [1,8; 11,050]	0,305	-
RANKL	3,8 [2,1; 8,5]	4,0 [2,275; 8,1]	4,3 [2,1; 6,4]	0,901	-
OPG	74,6 [54,5; 105,4]	76,6 [48,5; 104,9]	81,6 [55,9; 107,2]	0,539	-
Индекс OPG/ RANKL	17,7 [7,0; 38,6]	16,2 [8,9; 36,8]	20,0 [10,3; 40,2]	0,591	-

Анализ уровней цитокинов в зависимости от полиморфных вариантов гена *TNFSF11* (Таблица 4.14) у женщин контрольной группы показал отсутствие ассоциаций генотипов СС, СТ и ТТ с изменениями уровней цитокинов, показателей висфатина и кальцидиола ($p>0,05$).

Таблица 4.14 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови женщин контрольной группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*

Показатели	СС, n=67 (группа 1)	СТ, n=101 (группа 2)	ТТ, n=52 (группа 3)	Р	Р между группами
ИЛ-1 β	2,3 [1,3; 4,2]	2,6 [1,8; 3,7]	3,0 [1,7; 5,6]	0,272	-
ИЛ-4	2,2 [1,0; 4,0]	1,9 [0,9; 2,9]	2,2 [1,0; 3,3]	0,442	-
ИЛ-6	1,5 [0,0; 5,0]	1,4 [0,3; 5,3]	1,4 [0,0; 3,3]	0,383	-
ИЛ-8	8,2 [4,7; 13,2]	6,4 [3,3; 11,9]	9,5 [5,4; 13,3]	0,109	-
ИЛ-10	4,6 [2,1; 7,9]	3,8 [2,0; 8,8]	4,1 [2,4; 8,9]	0,609	-
ИЛ-17А	2,8 [0,5; 6,7]	2,6 [0,9; 5,5]	3,0 [0,5; 6,4]	0,800	-
ИФН- γ	9,6 [6,9; 12,7]	8,9 [5,9; 11,5]	10,0 [5,3; 13,0]	0,669	-
ФНО- α	3,0 [1,3; 6,0]	4,7 [1,0; 6,6]	6,0 [2,0; 8,4]	0,155	-
RANKL	3,6 [2,1; 6,8]	3,4 [2,0; 6,5]	4,3 [1,8; 6,4]	0,733	-
OPG	72,4 [52,6; 113,2]	73,4 [45,7; 104,1]	79,4 [58,1; 98,9]	0,469	-
Индекс OPG/ RANKL	20,0 [8,0; 44,8]	20,5 [12,0; 38,0]	20,2 [13,1; 40,7]	0,904	-

В то же время, в группе женщин, страдающих гонартрозом, нами были зарегистрированы более выраженные, в сравнении с общей группой, изменения содержания в сыворотке крови ИЛ-6 (Таблица 4.15) в зависимости от генотипа полиморфизма rs9594738. Носители генотипа ТТ характеризовались уровнем

указанного цитокина, достоверно ($p<0,01$) более низким как в сравнении с носителями полиморфизма СС, так и с носителями полиморфизма СТ.

Таблица 4.15 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови у женщин с ОА коленных суставов, имеющих различные генотипы полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*

Показатели	СС, n=39 (группа 1)	СТ, n=80 (группа 2)	ТТ, n=24 (группа 3)	Р	Р между группами
ИЛ-1 β	4,9 [1,8; 9,6]	4,7 [2,0; 11,3]	2,4 [1,2; 10,6]	0,447	-
ИЛ-4	2,8 [1,5; 4,3]	2,7 [0,5; 4,0]	1,5 [0,7; 2,5]	0,095	-
ИЛ-6	10,5 [0,7; 16,6]	7,8 [1,4; 16,1]	1,5 [0,2; 4,4]	0,002	1-3:<0,01 2-3:<0,01
ИЛ-8	9,1 [4,2; 26,6]	11,6 [6,3; 19,1]	6,6 [0,2; 13,4]	0,125	-
ИЛ-10	3,7 [2,6; 11,7]	5,2 [2,6; 9,5]	4,5 [1,3; 11,4]	0,908	-
ИЛ-17А	4,0 [1,7; 8,2]	3,9 [1,4; 8,8]	6,0 [1,0; 8,2]	0,947	-
ИФН- γ	10,9 [2,4; 16,3]	7,3 [2,8; 12,2]	7,9 [1,9; 11,9]	0,441	-
ФНО- α	7,3 [2,5; 22,2]	7,9 [1,4; 14,7]	5,2 [0,1; 12,0]	0,401	-
RANKL	6,7 [2,1; 12,1]	5,5 [2,7; 11,5]	4,3 [2,3; 6,9]	0,572	-
OPG	81,5 [58,5; 103,6]	80,9 [54,1; 106,5]	83,5 [51,1; 112,8]	0,760	-
Индекс OPG/ RANKL	13,6 [5,6; 30,5]	13,3 [7,0; 35,3]	14,6 [7,8; 40,2]	0,664	-

Сравнение сывороточного содержания цитокинов среди страдающих ОА коленных суставов женщин постменопаузального возраста установило, что носители ассоциированного со сниженным риском возникновения заболевания генотипа ТТ характеризовались достоверным ($p<0,05$) снижением сывороточных уровней не только ИЛ-6 ($p<0,001$), но и ИЛ-4 ($p=0,044$), ИЛ-8 ($p=0,042$) в

сравнении с объединённой группой обладателей генотипов СС и СТ (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови у женщин с ОА коленных суставов, имеющих генотип ТТ полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*

Показатели	СС+СТ, n=119	ТТ, n=24	Р
ИЛ-4	2,8 [0,6; 4,4]	1,5 [0,7; 2,5]	0,044
ИЛ-6	7,9 [1,3; 16,3]	1,5 [0,2; 4,4]	<0,001
ИЛ-8	11,4 [4,8; 21,3]	6,6 [0,2; 13,4]	0,042

Анализ сывороточного уровня висфатина и витамина D в группе всех обследованных женщин выявил тенденцию ($p < 0,1$) к снижению уровня висфатина у обладателей генотипа ТТ (Таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Концентрации висфатина и витамина D (Ме [Q1; Q3], нг/мл) в сыворотке крови у женщин общей группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*

Показатели	СС, n=115 (группа 1)	СТ, n=200 (группа 2)	ТТ, n=82 (группа 3)	Р	Р между группами
Висфатин	9,9 [6,2; 19,0]	10,4 [6,6; 18,2]	8,5 [4,6; 12,9]	0,059	-
25(ОН)D	19,87 [13,74; 25,25]	19,79 [12,61; 26,19]	20,63 [14,97; 24,80]	0,856	-

В то же время, объединённая группа женщин, характеризующихся повышенным риском развития ОА вследствие наличия генотипа СС или СТ полиморфизма rs9594738, характеризовалась уровнем висфатина в сыворотке крови достоверно превышающим аналогичный показатель, зарегистрированный у

женщин с генотипом ТТ, – 10,2 [6,5; 18,6] нг/мл против 8,5 [4,6; 12,9] нг/мл ($p=0,023$).

Что касается женщин контрольной группы, то мы не зарегистрировали достоверных ассоциаций ($p>0,05$) генотипов полиморфизма rs9594738 (C>T) гена *TNFSF11* с сывороточным содержанием висфатина или витамина D (Таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Концентрации висфатина и витамина D (Ме [Q1; Q3], нг/мл) в сыворотке крови женщин контрольной группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*

Показатели	CC, n=72 (группа 1)	CT, n=111 (группа 2)	TT, n=57 (группа 3)	P	P между группами
Висфатин	7,1 [4,7; 9,9]	6,8 [5,5; 9,2]	6,9 [3,4; 8,9]	0,635	-
25(OH)D	21,02 [14,15; 25,93]	20,78 [13,84; 27,51]	19,48 [15,57; 24,34]	0,695	-

Аналогичным образом, генотипы полиморфизма rs9594738 не демонстрировали достоверную ассоциацию ($p>0,05$) с сывороточной концентрацией висфатина и кальцидиола и среди женщин постменопаузального возраста, страдающих ОА коленных суставов (Таблица 4.19).

Таким образом, анализ изученных лабораторных показателей в зависимости от полиморфных вариантов гена *TNFSF11* (rs9594738) у женщин постменопаузального возраста в общей группе показал достоверное снижение содержания ИЛ-6 ($p<0,01$) у обладателей протективного генотипа ТТ по сравнению с носителями генотипа СТ. Также обладатели генотипа ТТ по сравнению со всеми остальными лицами показали более низкие значения висфатина ($p=0,023$).

Таблица 4.19 – Концентрации висфатина и витамина D (Ме [Q1; Q3], нг/мл) в сыворотке крови у женщин с ОА коленных суставов, имеющих различные генотипы полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*

Показатели	СС, n=43 (группа 1)	СТ, n=89 (группа 2)	ТТ, n=25 (группа 3)	Р	Р между группами
Висфатин	20,9 [17,5; 24,7]	19,5 [14,0; 26,0]	18,4 [13,0; 23,0]	0,375	-
25(ОН)D	17,40 [13,60; 23,85]	17,46 [10,25; 24,59]	23,75 [13,80; 25,95]	0,282	-

Анализ уровней цитокинов в зависимости от полиморфных вариантов гена *TNFSF11* среди женщин контрольной группы показал отсутствие ассоциаций генотипов СС, СТ и ТТ с изменениями уровней цитокинов, показателей висфатина и кальцидиола ($p>0,05$).

В то же время, в группе женщин с гонартрозом генотип ТТ имел связь ($p<0,01$) со сниженными уровнями ИЛ-6 в сравнении как с генотипом СС ($p<0,01$), так и с генотипом СТ ($p<0,01$). По сравнению со всеми остальными лицами женщины, имеющие генотип ТТ, характеризовались более низкими значениями не только ИЛ-6 ($p<0,001$), но также и сниженными уровнями ИЛ-4 ($p=0,044$) и ИЛ-8 ($p=0,042$).

4.3.3. Показатели цитокинов, висфатина и витамина D в зависимости от генотипов полиморфизма rs1544410 гена *VDR* при остеоартрозе коленных суставов у женщин постменопаузального возраста

Женщины постменопаузального возраста с ОА, обладающие различными генотипами полиморфизма rs1544410 (283 A>G, BsmI) гена *VDR*, достоверно не различались ($p>0,05$) между собой как по показателям рентгенографической стадии заболевания, так и по классу функциональной недостаточности суставов. Обладатели полиморфизмов AA (n=18), AG (n=63) и GG (n=76)

характеризовались величинами рентгенографической стадии ОА по Kellgren-Lawrence, равными 2 [2,0; 3,0], 3 [2,0; 3,0] и 3 [2,0; 3,0] соответственно ($p=0,544$). Показатели функциональной недостаточности в указанных группах составили 2 [1,0; 3,0], 2 [2,0; 3,0] и 2 [1,0; 3,0] соответственно ($p=0,252$).

В таблицах 4.20, 4.21, 4.22 и 4.23 представлены результаты количественного определения цитокинов у женщин общей группы, а также по отдельности у лиц контрольной группы и у больных с ОА.

Таблица 4.20 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови у женщин общей группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

Показатели	AA, n=48 (группа 1)	AG, n=172 (группа 2)	GG, n=143 (группа 3)	P	P между группами
ИЛ-1 β	2,5 [1,4; 4,4]	2,6 [1,5; 6,0]	3,3 [2,0; 9,3]	0,002	1-3:<0,01 2-3:<0,01
ИЛ-4	1,7 [0,7; 3,0]	2,4 [1,0; 3,8]	2,2 [0,8; 3,5]	0,148	-
ИЛ-6	2,0 [0,5; 8,2]	1,8 [0,3; 8,5]	3 [0,3; 9,3]	0,831	-
ИЛ-8	9,3 [4,7; 17,4]	8,2 [3,5; 14,0]	9,2 [4,8; 15,2]	0,284	-
ИЛ-10	5,2 [2,8; 9,3]	4,7 [2,2; 9,5]	4,1 [1,9; 7,9]	0,156	-
ИЛ-17A	3,1 [0,0; 5,9]	3,0 [0,9; 6,7]	3,8 [1,1; 7,3]	0,403	-
ИФН- γ	11,1 [8,2; 14,9]	8,8 [5,0; 12,1]	8,5 [3,2; 12,7]	0,007	1-2:<0,01 1-3:<0,01
ФНО- α	6,0 [0,9; 11,2]	4,1 [0,4; 8,8]	4,4 [0,7; 11,3]	0,439	-
RANKL	3,2 [1,6; 7,0]	3,6 [2,0; 6,6]	4,7 [2,7; 10,2]	0,001	1-3:<0,05 2-3:<0,01
OPG	87,5 [52,0; 113,3]	79,1 [55,3; 104,4]	76,3 [44,6; 105,2]	0,426	-
Индекс OPG / RANKL	20,5 [10,1; 60,4]	21,3 [12,3; 41,4]	13,5 [6,8; 32,0]	0,001	2-3:<0,01

Таблица 4.21 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови женщин контрольной группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

Показатели	AA, n=33 (группа 1)	AG, n=115 (группа 2)	GG, n=72 (группа 3)	P	P между группами
ИЛ-1 β	2,5 [1,6; 4,3]	2,5 [1,5; 4,5]	2,75 [1,7; 4,8]	0,721	-
ИЛ-4	1,7 [0,7; 2,9]	2,2 [1,0; 3,3]	2,25 [1,1; 3,4]	0,485	-
ИЛ-6	1,3 [0,4; 3,4]	1,3 [0,1; 5,2]	1,9 [0,1; 6,0]	0,702	-
ИЛ-8	8,4 [4,8; 16,9]	7,6 [4,1; 13,1]	8,2 [4,7; 13,4]	0,677	-
ИЛ-10	4 [2,3; 7,9]	4,1 [2,1; 8,6]	4,6 [1,9; 8,7]	0,931	-
ИЛ-17A	2,2 [0,0; 6,7]	2,8 [0,6; 5,2]	3,2 [0,9; 7,0]	0,441	-
ИФН- γ	9,7 [8,1; 13,2]	8,9 [5,5; 11,7]	9,4 [5,7; 12,6]	0,328	-
ФНО- α	3,1 [0,0; 7,7]	3,0 [0,0; 5,9]	3,2 [0,0; 8,3]	0,689	-
RANKL	3,1 [1,4; 6,5]	3,6 [1,8; 5,8]	4,1 [2,6; 8,0]	0,303	-
OPG	84,5 [42,7; 106,2]	72,4 [52,8; 103,6]	76,9 [51,6; 110,6]	0,990	-
Индекс OPG/ RANKL	15,5 [10,1; 66,1]	21,5 [12,8; 42,5]	16,25 [9,6; 35,8]	0,261	-

У женщин общей группы были установлены ассоциации генотипов полиморфизма rs1544410 с содержанием ряда цитокинов (Таблица 4.20).

Так, обладатели генотипа GG характеризовались повышением уровня ИЛ-1 β и RANKL в сравнении как с носителями генотипа AA, так и носителями генотипа AG ($p < 0,05$ – $p < 0,01$). Кроме того, носители генотипов AG и GG отличались более низкими показателями ИФН- γ ($p < 0,01$) в сравнении с обладателями генотипа AA. А для женщин с генотипом GG также было характерно снижение индекса OPG/RANKL ($p < 0,01$) в сравнении с обладателями генотипа AG.

Таблица 4.22 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови у женщин с ОА коленных суставов, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

Показатели	AA, n=15 (группа 1)	AG, n=57 (группа 2)	GG, n=71 (группа 3)	P	P между группами
ИЛ-1 β	2,4 [1,1; 4,7]	3 [1,3; 8,5]	7,0 [2,5; 13,7]	0,001	1-3:<0,01 2-3:<0,01
ИЛ-4	1,7 [0,4; 3,2]	2,9 [1,3; 4,3]	2,0 [0,4; 3,7]	0,072	-
ИЛ-6	10,7 [1,2; 15,9]	8,1 [1,3; 17,4]	4,8 [0,9; 12,9]	0,162	-
ИЛ-8	11,3 [4,9; 20,0]	11,0 [0,6; 20,4]	10,8 [4,8; 18,6]	0,657	-
ИЛ-10	8,1 [5,5; 11,6]	9,4 [4,7; 13,5]	2,8 [0,8; 4,4]	0,013	1-3:<0,05 2-3:<0,05
ИЛ-17A	4,1 [0,4; 4,6]	5,1 [1,2; 10,1]	3,9 [1,4; 8,1]	0,312	-
ИФН- γ	11,6 [10,5; 19,5]	8,6 [2,7; 12,6]	5,6 [1,9; 12,9]	0,005	1-2:<0,01 1-3:<0,01
ФНО- α	11,5 [4,1; 19,4]	6,6 [2,8; 15,3]	7,2 [1,1; 14,5]	0,308	-
RANKL	3,2 [2,0; 7,3]	4,0 [2,2; 8,1]	7,9 [3,0; 13,1]	0,013	2-3:<0,05
OPG	103,1 [70,1; 119,8]	85,8 [65,2; 106,1]	72,7 [42,2; 99,1]	0,065	-
Индекс OPG/ RANKL	30,3 [9,0; 49,6]	16,4 [8,7; 38,1]	10,9 [5,7; 20,0]	0,005	1-3:<0,05 2-3:<0,05

При этом женщины с генотипом GG полиморфизма rs1544410, являющимся индикатором повышенного риска развития ОА, характеризовались тенденцией к снижению содержания ИЛ-10 в сравнении с женщинами объединённой группы носителей генотипов AA и AG. Концентрации указанного цитокина в указанных выборках составили соответственно 4,1 [1,9; 7,9] пг/мл и 4,8 [2,3; 9,5] пг/мл ($p=0,054$).

При этом в контрольной группе женщин содержание цитокинов не зависело от полиморфизма rs1544410 (Таблица 4.21).

В основной группе носители генотипа GG, в сравнении с обладателями как генотипа AA, так и генотипа AG, характеризовались (Таблица 4.22) повышением содержания ИЛ-1 β ($p<0,01$) на фоне снижения показателя ИЛ-10 ($p<0,05$) и величины индекса OPG/RANKL ($p<0,05$). Уровень RANKL у носителей генотипа GG превышал аналогичный показатель у обладателей генотипа AG ($p<0,05$). Показатели ИФН- γ у носителей генотипа AA были более высокими, чем при наличии генотипов AG ($p<0,01$) и GG ($p<0,01$).

При этом страдающие ОА коленных суставов женщины с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена VDR характеризовались (Таблица 4.23) тенденцией к снижению сывороточного содержания ИЛ-6 ($p<0,1$), а также достоверным снижением содержания остеопротегерина ($p<0,05$), в сравнении с женщинами объединённой группы носителей генотипов AA и AG.

Таблица 4.23 – Концентрации цитокинов (Ме [Q1; Q3], пг/мл) в сыворотке крови женщин основной группы с генотипами AA+AG и GG полиморфизма rs1544410 гена VDR

Показатели	AA+AG, n=72	GG, n=71	P
ИЛ-6	9,4 [1,2; 17,3]	4,8 [0,9; 12,9]	0,057
OPG	90,2 [66,7; 110,1]	72,7 [42,2; 99,1]	0,034

Анализ сывороточного содержания висфатина и кальцидиола в зависимости от генотипа полиморфизма rs1544410 у женщин общей группы показал наличие достоверного ($p<0,01$) роста концентрации витамина D среди обладателей генотипа GG в сравнении с обследованными носителями генотипа AA (Таблица 4.24) на фоне отсутствия достоверных изменений уровня висфатина ($p>0,05$).

Таблица 4.24 – Концентрации висфатина и витамина D (Ме [Q1; Q3], нг/мл) в сыворотке крови у женщин общей группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

Показатели	AA, n=54 (группа 1)	AG, n=189 (группа 2)	GG, n=154 (группа 3)	P	P между группами
Висфатин	8,0 [5,3; 16,8]	9,9 [6,4; 15,6]	10,3 [6,4; 18,7]	0,402	-
25(OH)D	16,89 [11,55; 21,57]	19,88 [12,16; 25,90]	21,11 [15,55; 26,20]	0,003	1-3:<0,01

При этом в группе женщин постменопаузального возраста без патологии коленных суставов множественное сравнение обладателей трёх генотипов продемонстрировало тенденцию ($p<0,1$) к росту уровня витамина D у обладателей генотипа GG (Таблица 4.25).

Таблица 4.25 – Концентрации висфатина и витамина D (Ме [Q1; Q3], нг/мл) в сыворотке крови женщин контрольной группы, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

Показатели	AA, n=36 (группа 1)	AG, n=126 (группа 2)	GG, n=78 (группа 3)	P	P между группами
Висфатин	6,6 [4,5; 8,6]	7,2 [5,2; 10,3]	6,7 [4,3; 8,3]	0,123	-
25(OH)D	17,18 [13,19; 22,10]	20,71 [13,30; 26,32]	21,63 [15,55; 26,58]	0,058	-

Более выраженные ассоциации генотипов полиморфизма rs1544410 с уровнем витамина D были зарегистрированы среди женщин, страдающих ОА коленных суставов (Таблица 4.26).

Таблица 4.26 – Концентрации висфатина и витамина D (Ме [Q1; Q3], нг/мл) в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов, имеющих различные генотипы полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

Показатели	AA, n=18 (группа 1)	AG, n=63 (группа 2)	GG, n=76 (группа 3)	P	P между группами
Висфатин	22,2 [16,8; 27,6]	20,8 [15,6; 25,6]	18,5 [12,9; 23,4]	0,187	-
25(OH)D	15,16 [9,13; 21,48]	15,84 [8,47; 23,65]	20,26 [15,45; 25,83]	0,002	1-3:<0,05 2-3:<0,01

Обладатели полиморфного варианта GG характеризовались достоверным ростом сывороточного содержания кальцидиола как в сравнении с носителями генотипа AA ($p<0,05$), так и в сравнении с женщинами с генотипом AG ($p<0,01$).

Следует также отметить установленную нами среди женщин основной группы тенденцию к снижению сывороточного содержания висфатина у обладателей генотипа GG в сравнении с женщинами, имеющими генотипы AA или AG (18,5 [12,9; 23,4] против 20,8 [15,9; 26,0]; $p=0,068$).

Таким образом, в общей группе женщин постменопаузального возраста обладатели генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, который является предиктором развития ОА, отличаются от носителей генотипа AA более высокими значениями ИЛ-1 β ($p<0,01$), RANKL ($p<0,05$) и низкими показателями ИФН- γ ($p<0,01$), а от лиц, имеющих генотип AG – повышенными концентрациями ИЛ-1 β ($p<0,01$), RANKL ($p<0,01$) и сниженными значениями индекса OPG/RANKL ($p<0,01$).

Среди здоровых женщин постменопаузального возраста без патологии коленных суставов ассоциаций полиморфизма rs1544410 гена *VDR* не было обнаружено ни с уровнями цитокинов и висфатина, ни с насыщенностью организма витамином D ($p>0,05$).

Анализ полученных данных в группе женщин с ОА коленных суставов показал, что носители генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

отличались от женщин с генотипом AA более высокими показателями ИЛ-1 β ($p < 0,01$) и 25(OH)D ($p < 0,05$), а также более низкими значениями ИЛ-10 ($p < 0,05$), ИФН- γ ($p < 0,01$), индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). Эти женщины, обладающие генотипом GG, отличались и от носителей гетерозиготного генотипа (AG). При этом сравнении для генотипа GG была характерна связь с повышенными значениями ИЛ-1 β ($p < 0,01$), RANKL ($p < 0,05$) и со сниженными – ИФН- γ ($p < 0,01$), индекса OPG/RANKL ($p < 0,05$). Важно отметить, что женщины с ОА коленных суставов, имеющие генотип GG полиморфизма rs1544410, отличались от всех остальных женщин (AA+AG) также и сниженными показателями OPG ($p = 0,034$).

Таким образом, у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов впервые установлен комплекс изменений цитокинового баланса с преобладанием провоспалительного потенциала, в том числе в системе RANKL/RANK/OPG, а также уровней висфатина и витамина D. Выявленные нарушения отражают особенности иммунного/воспалительного компонента патогенеза гонартроза у женщин.

Необходимо отметить, у женщин с гонартрозом обнаружены прямые корреляционные связи клинических характеристик заболевания с показателями отдельных провоспалительных цитокинов, висфатина. А для значений витамина D свойственны отрицательные корреляции как с клиническими показателями, так и воспалительными маркерами, что подтверждает благоприятные иммуотропные свойства витамина и свидетельствует о возможном его положительном эффекте при ОА коленных суставов.

Кроме того, впервые получены данные о связях генетических полиморфизмов, имеющих ассоциации с гонартрозом, с изменениями продукции отдельных цитокинов. При этом впервые доказано, что эти ассоциации свойственны не только пациентам с патологией суставов, но и лицам контрольной группы. Это может свидетельствовать о том, что лица, имеющие выявленные генетические предикторы ОА, имеют склонность к чрезмерной иммунной/воспалительной реакции. И это может быть одной из причин развития заболевания.

ГЛАВА 5

САНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА ВИТАМИНА D
ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Для определения эффективности использования препарата витамина D при эндопротезировании коленного сустава и изучения его влияния на динамику клинических проявлений заболевания, а также на содержание в сыворотке периферической крови отдельных цитокинов было обследовано 1127 пациентов женского пола в постменопаузе, имеющих ОА коленных суставов. Они были распределены в 2 группы, равноценные по возрасту, клиническим проявлениям и лабораторным показателям.

Всем женщинам выполняли эндопротезирование наиболее поражённого коленного сустава. Первой группе (группа сравнения, n=514) проводили эндопротезирование коленного сустава со стандартным медикаментозным сопровождением и медицинской реабилитацией. Во вторую группу вошли 613 женщин (основная группа), у которых предоперационный период (в течение 3-х месяцев), сама операция и восстановительный период после неё (в течение 6-ти месяцев) проходили на фоне приёма препарата холекальциферола. По истечении 6 месяцев после операции повторно было обследовано 1078 пациентов, из них 486 женщин относились к группе сравнения, а 592 женщины – к основной группе. Все женщины прошли повторное анкетирование с помощью шкалы оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена. Кроме того, с помощью гониометрии производили оценку амплитуды движений в прооперированном коленном суставе.

В сыворотке периферической крови, отобранной утром натощак, определяли содержание висфатина и 25(OH)D. Оценка цитокинового статуса включала определение интерлейкинов -1 β , -6, -8 и -17A, а также RANKL, OPG и ФНО- α . Рассчитывали соотношение OPG/RANKL. Контрольными были приняты

результаты обследования 270 женщин аналогичного возраста (в постменопаузе) без патологии коленных суставов.

Для всех вышеуказанных показателей перед операцией и через 6 месяцев после неё рассчитывали значения медианы и первого-третьего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение результатов обследования пациентов основной группы, группы сравнения и женщин контрольной группы проводили с помощью рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерия Данна. Сравнение двух связанных выборок (до лечения и через 6 месяцев) проводили с использованием Т-критерия Вилкоксона.

5.1. Анализ результатов клинического обследования женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов в динамике наблюдения

Эндопротезирование поражённого коленного сустава через 6 месяцев привело к значимому ($p < 0,001$) снижению частоты регистрации всех без исключения симптомов ОА по шкале Лекена как в группе сравнения, так и у женщин, которым эндопротезирование провели на фоне приёма холекальциферола (Таблица 5.1). При этом в основной группе женщин было зарегистрировано статистически более выраженное снижение частоты возникновения трудностей при ходьбе по пересечённой местности в сравнении с женщинами, не принимавшими холекальциферол ($p = 0,035$).

Оценка тяжести течения ОА в динамике наблюдения показала (Таблица 5.2), что в результате эндопротезирования значимо снижались как тяжесть всех симптомов заболевания по отдельности, так и интегральный показатель шкалы оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена ($p < 0,001$). Причём статистически значимая динамика к снижению тяжести клинических признаков ОА была установлена как в основной группе женщин, так и в группе сравнения.

Таблица 5.1 – Частота симптомов по шкале оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена на фоне эндопротезирования коленного сустава

Симптом	Группа сравнения				Основная группа			
	До лечения (n=514)		Через 6 мес. (n=486)		До лечения (n=613)		Через 6 мес. (n=592)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1. Боль или дискомфорт в течение ночи	438	85,2	127	26,1 *	528	86,1	141	23,8 *
2. Утренняя скованность или боль после подъёма	433	84,2	116	23,9 *	521	85,0	126	21,3 *
3. Усиление боли в положении стоя в течение 30 минут	332	64,6	120	24,7 *	417	68,0	144	24,3 *
4. Боль при ходьбе	452	87,9	327	67,3 *	534	87,1	368	62,2 *
5. Боль в положении сидя после 2 часов	365	71,0	126	25,9 *	462	75,4	150	25,3 *
6. Ограничение дистанции ходьбы	486	94,6	365	75,1 *	584	95,3	417	70,4 *
7. Потребность во вспомогательных средствах	458	89,1	161	33,1 *	562	91,7	189	31,9 *
8. Трудности при подъёме на один лестничный пролёт	464	90,3	348	71,6 *	550	89,7	414	69,9 *
9. Трудности при спуске на один лестничный пролёт	456	88,7	258	53,1 *	533	86,9	307	51,9 *
10. Трудности при сидении на корточках или на коленях	466	90,7	358	73,7 *	563	91,8	440	74,3 *
11. Трудности при ходьбе по пересечённой местности	452	87,9	361	74,3 *	551	89,9	404	68,2 *,**

Примечание: * – $p < 0,001$ при сравнении частоты выявления симптомов в одной группе до и после лечения; ** - $p = 0,035$ при сравнении частоты симптомов через 6 месяцев после лечения в группе сравнения и основной группе.

Таблица 5.2 – Тяжесть симптомов по шкале оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена на фоне эндопротезирования коленного сустава, баллы

Симптом	Группа сравнения		Основная группа	
	До лечения (n=514)	Через 6 мес. (n=486)	До лечения (n=613)	Через 6 мес. (n=592)
1. Боль или дискомфорт в течение ночи	1 [1; 2]	0 [0; 1] *	2 [1; 2]	0 [0; 0] *
2. Утренняя скованность или боль после подъёма	2 [1; 2]	0 [0; 0] *	2 [1; 2]	0 [0; 0] *
3. Усиление боли в положении стоя в течение 30 минут	1 [0; 1]	0 [0; 0] *	1 [0; 1]	0 [0; 0] *
4. Боль при ходьбе	2 [1; 2]	1 [0; 1] *	2 [1; 2]	1 [0; 1] *,**
5. Боль в положении сидя после 2 часов	1 [0; 1]	0 [0; 1] *	1 [1; 1]	0 [0; 1]
6. Ограничение дистанции ходьбы	4 [2; 5]	1 [1; 2] *	4 [2; 5]	1 [0; 2] *,**
7. Потребность во вспомогательных средствах	1 [1; 2]	0 [0; 1] *	1 [1; 2]	0 [0; 1] *
8. Трудности при подъёме на один лестничный пролёт	1 [0,5; 1,5]	0,5 [0; 1] *	1 [0,5; 1,5]	0,5 [0; 0,5] *
9. Трудности при спуске на один лестничный пролёт	1 [0,5; 1,5]	0,5 [0; 0,5] *	1,5 [0,5; 1,5]	0,5 [0; 0,5] *
10. Трудности при сидении на корточках или на коленях	1,5 [1; 1,5]	0,5 [0; 1] *	1,5 [1; 1,5]	0,5 [0; 1] *
11. Трудности при ходьбе по пересечённой местности	1,5 [0,5; 1,5]	0,5 [0; 1] *	1,5 [0,5; 1,5]	0,5 [0; 1] *,**
Интегральная оценка	15,5 [13,5; 17,5]	6 [4; 8] *	15 [13,5; 17,5]	5 [4; 7] *,**

Примечание: * – $p < 0,001$ при сравнении тяжести симптомов в одной группе до и после лечения; ** - $p < 0,05$ при сравнении тяжести симптомов через 6 месяцев после лечения в группе сравнения и основной группе.

При этом необходимо отметить, что степень снижения тяжести отдельных симптомов была более выражена у женщин, принимавших препарат витамина D. По сравнению с группой сравнения у женщин основной группы после терапии были зарегистрированы достоверно более низкие показатели интенсивности боли при ходьбе ($p=0,009$), ограничения дистанции при ходьбе ($p=0,019$), субъективной оценки трудности при ходьбе по пересечённой местности ($p=0,006$). Приём холекальциферола сочетался и с более низкими значениями интегрального показателя шкалы Лекена ($p<0,001$). Кроме того, женщины, принимавшие препарат витамина D, характеризовались близкой к статистической значимости тенденцией к снижению балльной оценки женщинами трудности при подъёме на один лестничный пролёт ($p=0,079$).

Наряду с субъективной оценкой симптомов ОА по шкале Лекена у женщин по окончании наблюдения (спустя 6 месяцев после операции) производилось измерение амплитуды движения в прооперированном коленном суставе. Анализ результатов выполненной гониометрии прооперированного коленного сустава осуществлялся отдельно у женщин группы сравнения и у пациентов основной группы, которым назначали терапию препаратом витамина D (Рисунок 5.1).

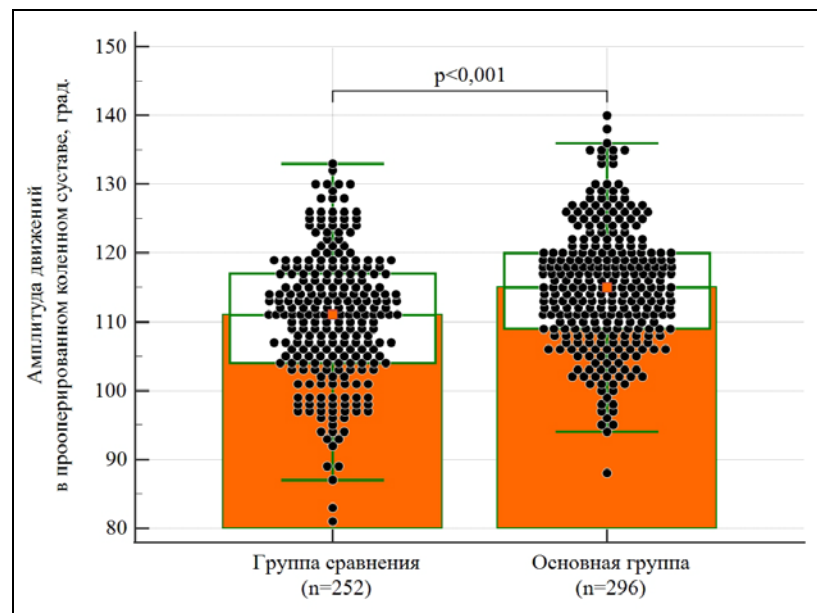


Рисунок 5.1 – Амплитуда движения в прооперированном коленном суставе у женщин постменопаузального возраста с ОА через 6 месяцев после эндопротезирования

Установлено, что в группе женщин, принимавших холекальциферол, значение медианы и первого-третьего квартилей общего объёма движений составляли 115,0 [109,0; 120,0] градусов, в то время как аналогичный показатель, зарегистрированный у женщин группы сравнения, был значительно меньше и равнялся 111,0 [104,0; 117,0] градусов ($p < 0,001$).

5.2. Анализ сывороточных уровней цитокинов, висфатина и витамина D у женщин постменопаузального возраста с остеоартрозом коленных суставов в динамике наблюдения

Лечение пациентов с гонартрозом обусловило достоверные изменения сывороточных уровней отдельных цитокинов. В результате эндопротезирования вне зависимости от использования препарата витамина D, отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение концентраций ИЛ-1 β (Рисунок 5.2).

Содержание указанного цитокина в группе сравнения снизилось с 13,4 [10,0; 18,1] пг/мл до 5,3 [3,2; 7,9] пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов же, принимавших препарат витамина D, значения ИЛ-1 β достигли 5,1 [2,3; 7,5] пг/мл при исходном показателе 14,3 [9,3; 18,1] пг/мл ($p < 0,001$).

Следует отметить, что, несмотря на значительное снижение, всё-таки концентрации провоспалительного цитокина к концу наблюдения оставались повышенными. Через 6 месяцев после операции значение медианы показателей ИЛ-1 β как в группе сравнения, так и в основной группе достоверно (соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,01$) превышало аналогичный показатель, зарегистрированный в группе женщин без ОА (2,6 [1,5; 4,1] пг/мл).

Для ИЛ-6 также была характерна динамика снижения его системной продукции у женщин после оперативного вмешательства (Рисунок 5.3). Замена коленного сустава без коррекции витаминного статуса по прошествии 6 месяцев лечения сопровождалась снижением уровня ИЛ-6 от 12,1 [8,4; 16,7] пг/мл до 6,5 [3,3; 9,1] пг/мл ($p < 0,001$).

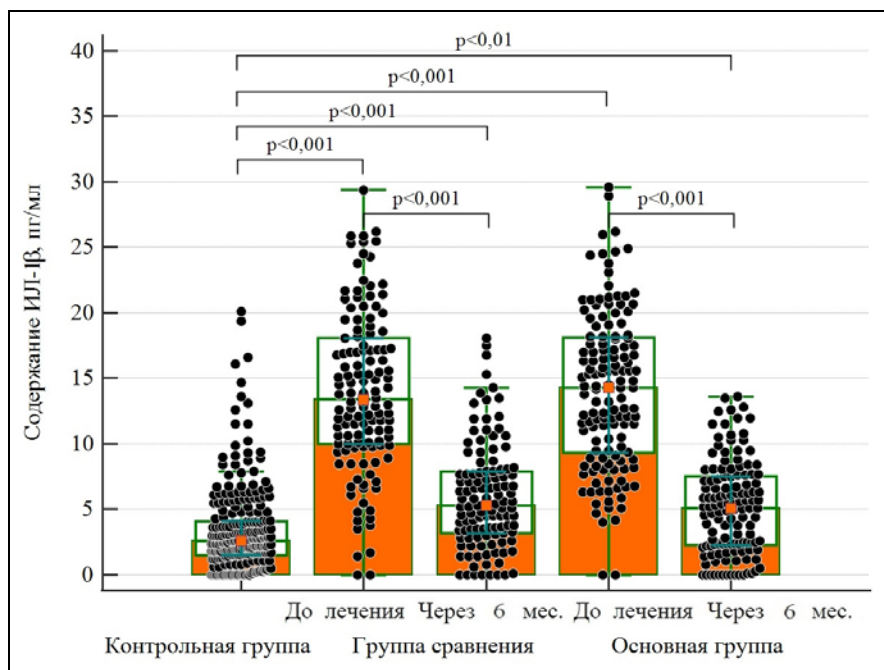


Рисунок 5.2 – Уровни ИЛ-1 β в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

Примечание: контрольная группа – женщины без гонартроза (n=250); группа сравнения – женщины с гонартрозом, терапия которых включала только эндопротезирование сустава (n=126/117); основная группа – женщины с гонартрозом, у которых эндопротезирование сочеталось с приёмом витамина D (n=137/129)

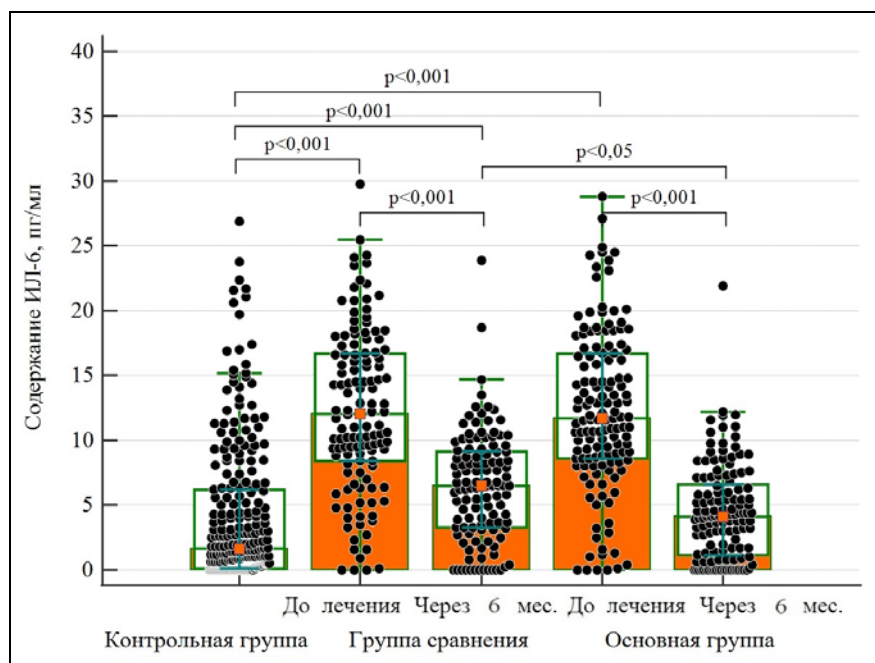


Рисунок 5.3 – Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования. Примечание: см. Рисунок 5.2

Снижение показателей ИЛ-6 было зарегистрировано и в основной группе. До эндопротезирования и курса витамина D содержание данного цитокина составило 11,7 [8,6; 16,7] пг/мл, а после комплексного лечения – 4,1 [1,2; 6,6] пг/мл ($p < 0,001$).

При этом достигнутый результат в группе сравнения всё-таки оставался выше показателя контроля. В группе сравнения этот показатель был равен 6,5 [3,3; 9,1] пг/мл, а в контроле – 1,7 [0,1; 6,2] пг/мл; $p < 0,001$). Содержание же ИЛ-6 у женщин, которые дополнительно к оперативному лечению принимали холекальциферол, достоверно не отличалось от показателя женщин без ОА ($p > 0,05$) и были значимо ниже аналогичного показателя у женщин группы сравнения ($p < 0,05$).

Замена сустава привела к снижению сывороточного уровня ИЛ-8 как в основной группе, так и в группе сравнения (Рисунок 5.4). Эндопротезирование без приёма препарата витамина D сопровождалось снижением концентраций данного цитокина. Значения его перед операцией составили 17,1 [12,0; 22,0] пг/мл, а после полноценного курса лечения – 13,5 [9,2; 19,2] пг/мл ($p < 0,01$). Оперативное лечение и приём холекальциферола обусловило снижение содержания ИЛ-8 с 17,7 [12,5; 23,3] пг/мл до 12,7 [7,8; 17,1] пг/мл ($p < 0,001$). Следует отметить, что через 6 месяцев после операции значение медианы концентраций ИЛ-8 в группе сравнения достоверно превышало аналогичный показатель, зарегистрированный в группе женщин без ОА (13,5 [9,2; 19,2] пг/мл против 7,8 [4,6; 13,3] пг/мл в контроле; $p < 0,001$). В это же время аналогичный показатель основной группы не отличался от показателя контроля (соответственно 12,7 [7,8; 17,1] пг/мл и 7,8 [4,6; 13,3] пг/мл; $p > 0,05$).

Эндопротезирование коленного сустава, независимо от приёма холекальциферола, привело к снижению ($p < 0,001$) сывороточных уровней ИЛ-17A (Рисунок 5.5).

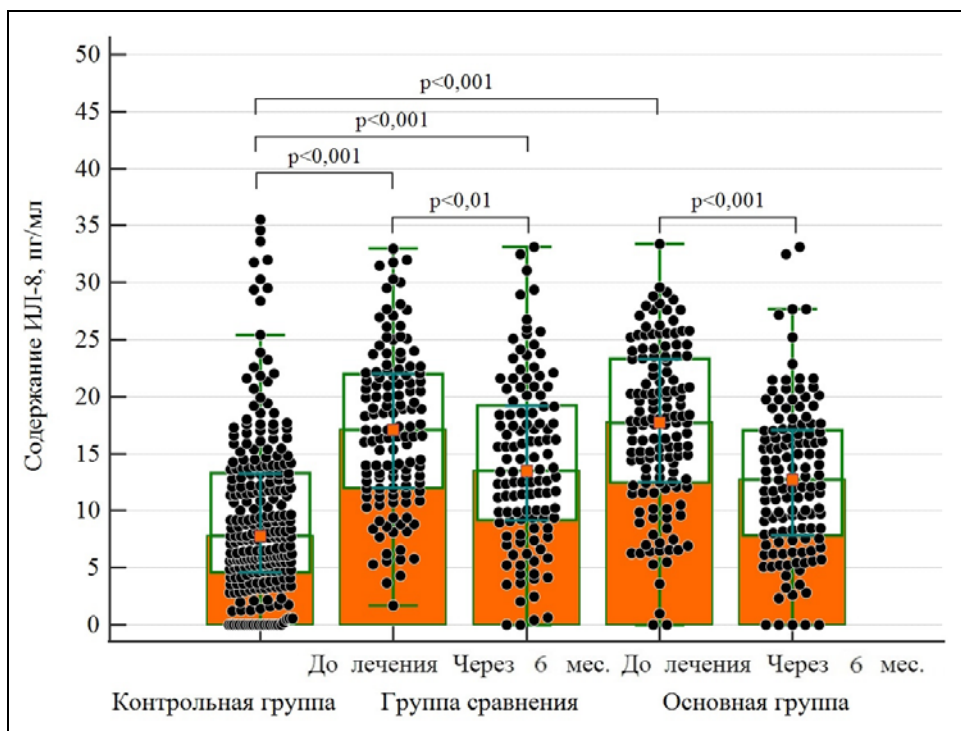


Рисунок 5.4 – Уровни ИЛ-8 у женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования. Примечание: см. Рисунок 5.2

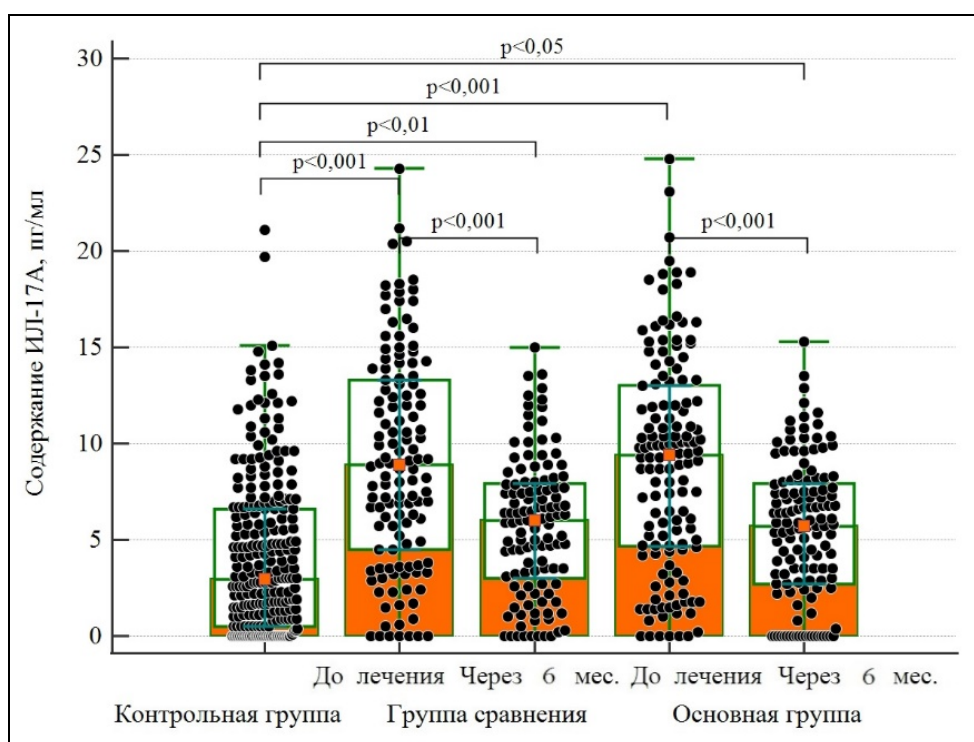


Рисунок 5.5 – Уровни ИЛ-17А в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

Примечание: см. Рисунок 5.2

Оперативное лечение без витаминной коррекции сопровождалось уменьшением концентраций цитокина. До лечения их уровни составили 8,9 [4,5; 13,3] пг/мл, а после лечения – 6,0 [3,0; 7,9] пг/мл ($p<0,001$). У женщин, принимавших витамина D, также было уменьшение продукции ИЛ-17А. До лечения концентрация цитокина была равна 9,4 [4,7; 13,0] пг/мл, после 6 мес. лечения – 5,7 [2,7; 7,9] пг/мл ($p<0,001$). Следует отметить, что через 6 месяцев после операции концентрации ИЛ-17А как в группе сравнения, так и в основной группе превышали аналогичный показатель женщин без ОА, составивший 3,0 [0,5; 6,6] пг/мл ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно).

В результате оперативного лечения пациентов с ОА коленного сустава через 6 месяцев было зарегистрировано достоверное ($p<0,001$) снижение содержания ФНО- α в сыворотке крови независимо от приёма холекальциферола (Рисунок 5.6). Концентрация цитокина в динамике лечения в группе сравнения снизилась на 23,6% – от 10,6 [6,2; 15,4] пг/мл до 8,1 [3,2; 11,0] пг/мл ($p<0,001$). Причём после лечения в этой группе женщин продукция ФНО- α всё-таки оставалась на повышенных уровнях ($p<0,001$) по сравнению с контролем (3,3 [0,7; 7,8] пг/мл).

В основной же группе уровень цитокина до лечения составлял 10,3 [6,1; 14,6] пг/мл, а спустя 6 месяцев – 4,4 [1,2; 8,6] пг/мл ($p<0,001$). Динамика существенного снижения показателей цитокина обусловила нормализацию исходно увеличенных уровней ФНО- α спустя 6 месяцев лечения (4,4 [1,2; 8,6] пг/мл против 3,3 [0,7; 7,8] пг/мл в контроле; $p>0,05$).

Важно отметить, что в группе сравнения к концу наблюдения значения ФНО- α оставались более высокими не только по сравнению с контрольной группой, что было указано выше, но и с аналогичным показателем основной группы (8,1 [3,2; 11,0] пг/мл против 4,4 [1,2; 8,6] пг/мл; $p<0,01$).

Существенное снижение ($p<0,001$) концентраций RANKL в сыворотке крови у женщин после эндопротезирования было свойственно как для группы сравнения, так и основной группы и не зависело от приёма витамина D (Рисунок 5.7).

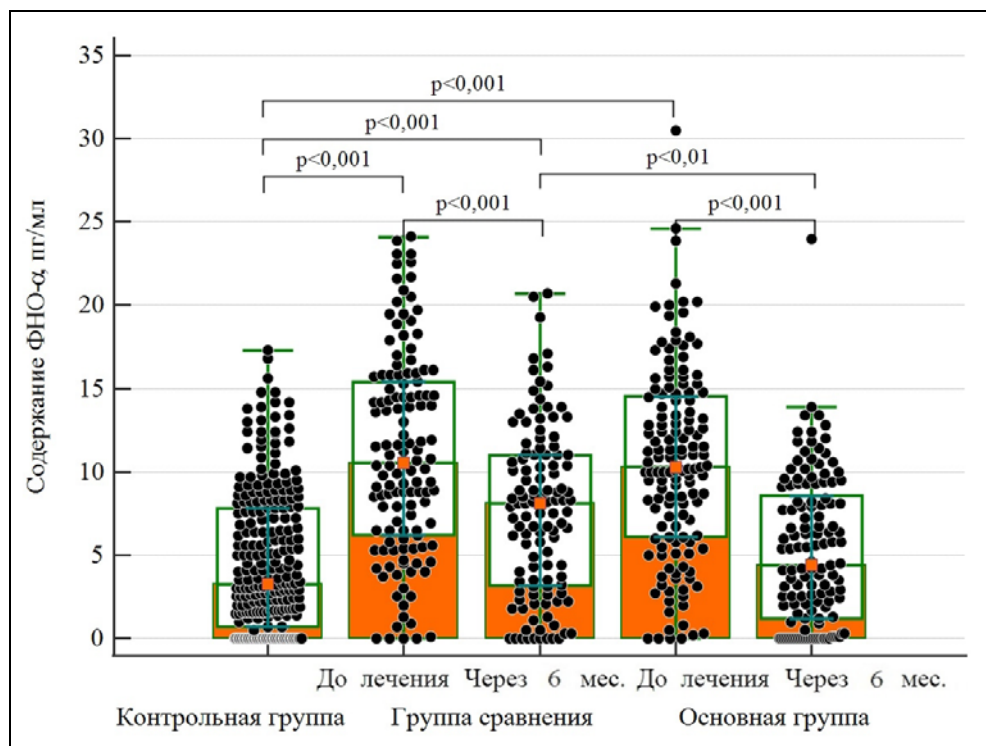


Рисунок 5.6 – Уровни ФНО-α в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

Примечание: см. Рисунок 5.2

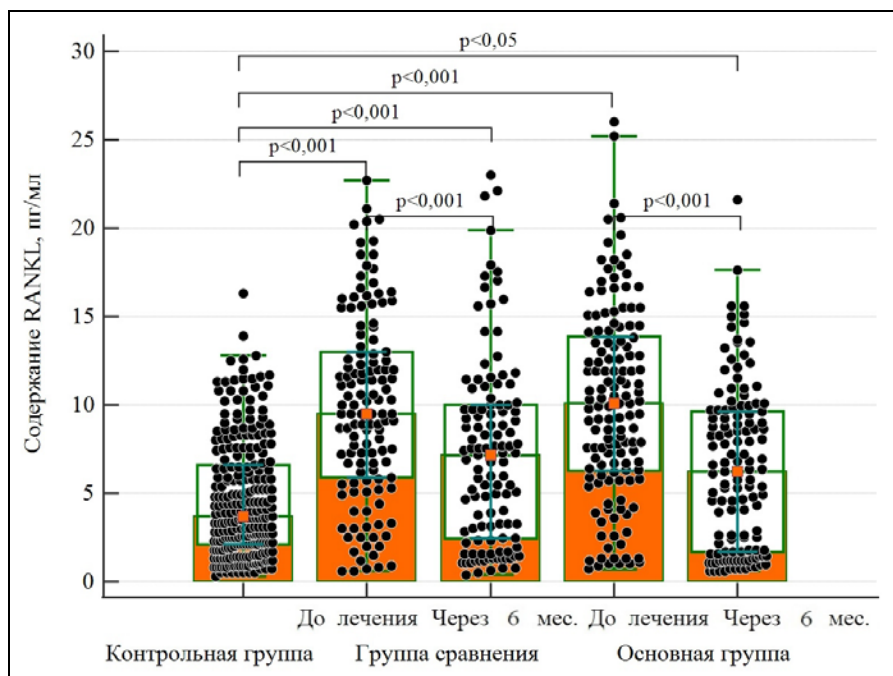


Рисунок 5.7 – Уровни RANKL в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования. Примечание: см.

Рисунок 5.2

Без коррекции витамина D концентрации маркера были 9,5 [5,9; 13,0] пг/мл до лечения и 7,2 [2,4; 10,0] пг/мл после ($p<0,001$). На фоне приёма холекальциферола уровень RANKL до операции был равен 10,1 [6,3; 13,9] пг/мл, а спустя 6 месяцев терапии – 6,2 [1,7; 9,6] пг/мл ($p<0,001$). Причём значения цитокина после лечения у женщин как в группе сравнения (7,2 [2,4; 10,0] пг/мл), так и в основной группе (6,2 [1,7; 9,6] пг/мл) определялись на одном уровне ($p>0,05$) и одинаково превышали контрольные показатели – 3,7 [2,1; 6,6] пг/мл ($p<0,001$ и $p<0,05$ соответственно).

Операция, выполненная на коленном суставе, не привела к изменениям сывороточного уровня OPG через 6 месяцев наблюдения (Рисунок 5.8). Значения данного цитокина до начала терапии в группе сравнения и основной группе составили соответственно 76,6 [59,2; 94,7] пг/мл и 76,1 [59,6; 92,3] пг/мл, а к концу 6-ти месячного наблюдения – соответственно 81,5 [63,1; 95,9] пг/мл и 86,7 [64,6; 96,8] пг/мл. Эти показатели достоверно не различались между собой ($p>0,05$) и не отличались от результатов определения OPG у представителей контрольной группы – 76,5 [52,7; 104,0] пг/мл ($p>0,05$).

На фоне оперативного лечения в результате снижения продукции RANKL в двух группах женщин с ОА коленных суставов закономерно возросли ($p<0,001$) значения индекса OPG/RANKL (Рисунок 5.9). Величина соотношения OPG/RANKL спустя 6 месяцев после операции в группе сравнения была равна 12,8 [7,0; 31,0] против 7,7 [5,5; 11,5] на начало лечения ($p<0,001$).

В случае же, когда женщины оперативное лечение и восстановительный период проходили на фоне приёма холекальциферола, показатели индекса OPG/RANKL до и после операции составили соответственно 7,5 [5,0; 13,5] и 12,7 [8,3; 41,6] ($p<0,001$).

Следует отметить, что значения индекса OPG/RANKL в основной группе через 6 месяцев лечения достоверно не отличались от показателя контрольной группы (12,7 [8,3; 41,6] против 20,2 [11,3; 39,2] в контроле; $p>0,05$). В то же время аналогичный показатель группы сравнения после лечения оставался сниженным (12,8 [7,0; 31,0] против 20,2 [11,3; 39,2] в контроле; $p<0,05$).

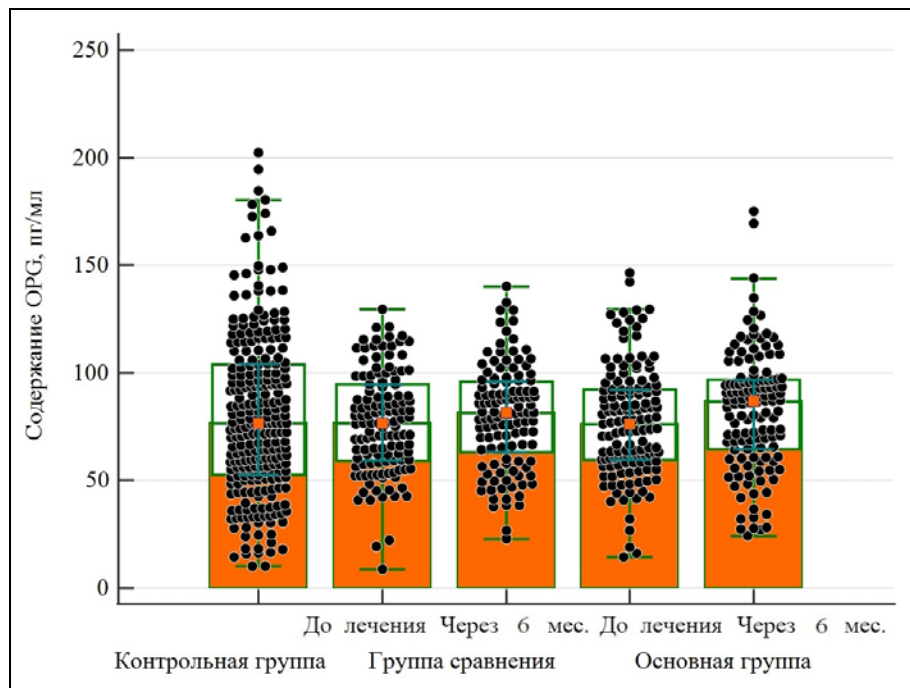


Рисунок 5.8 – Уровни остеопротегерина в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

Примечание: см. Рисунок 5.2

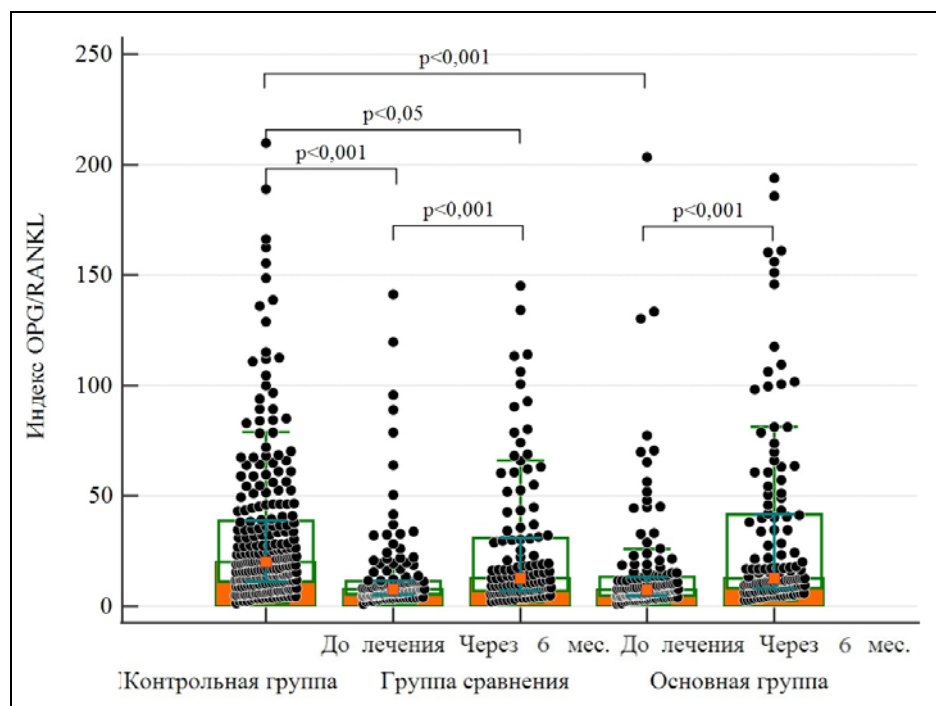


Рисунок 5.9 – Индекс OPG/RANKL у женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

Примечание: см. Рисунок 5.2

Замена сустава у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов сопровождалась в группе сравнения в динамике лечения снижением уровня висфатина с 24,6 [15,9; 32,6] нг/мл до 19,7 [10,1; 29,0] нг/мл ($p<0,01$) (Рисунок 5.10).

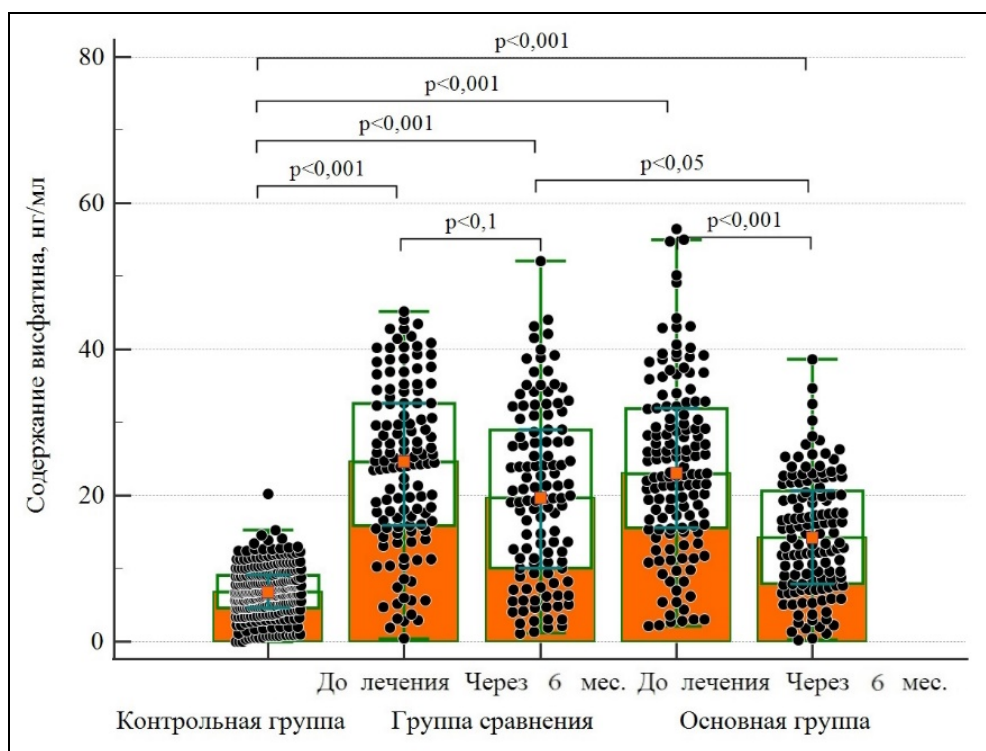


Рисунок 5.10 – Уровни висфатина у женщин с АО коленных суставов

Примечание: контрольная группа – женщины без ОА ($n=270$); группа сравнения – женщины с ОА коленных суставов, терапия которых включала только эндопротезирование сустава ($n=126/117$); основная группа – женщины с ОА, у которых эндопротезирование сочеталось с приёмом витамина D ($n=137/129$)

Комбинация же оперативного вмешательства с приёмом препарата витамина D привела к более выраженному уменьшению сывороточного содержания данного адипокина – с 23,0 [15,6; 31,9] нг/мл до 14,3 [8,0; 20,6] нг/мл ($p<0,001$). Необходимо отметить, что несмотря на значимое снижение сывороточных показателей висфатина, тем не менее, после лечения его концентрации оставались повышенными как в группе сравнения (19,7 [10,1; 29,0] нг/мл против 6,8 [4,6; 9,1] нг/мл в контроле; $p<0,001$), так и в основной группе (14,3 [8,0; 20,6] нг/мл против 6,8 [4,6; 9,1] нг/мл в контроле; $p<0,001$). Однако

следует обратить внимание на то, что содержание висфатина у женщин, принимавших холекальциферол, было значимо ниже аналогичного показателя женщин группы сравнения (14,3 [8,0; 20,6] нг/мл против 19,7 [10,1; 29,0] нг/мл; $p < 0,05$).

Приём женщинами с гонартрозом холекальциферола обусловил закономерное насыщение организма витамином D (Рисунок 5.11), чего не наблюдалось в группе сравнения.

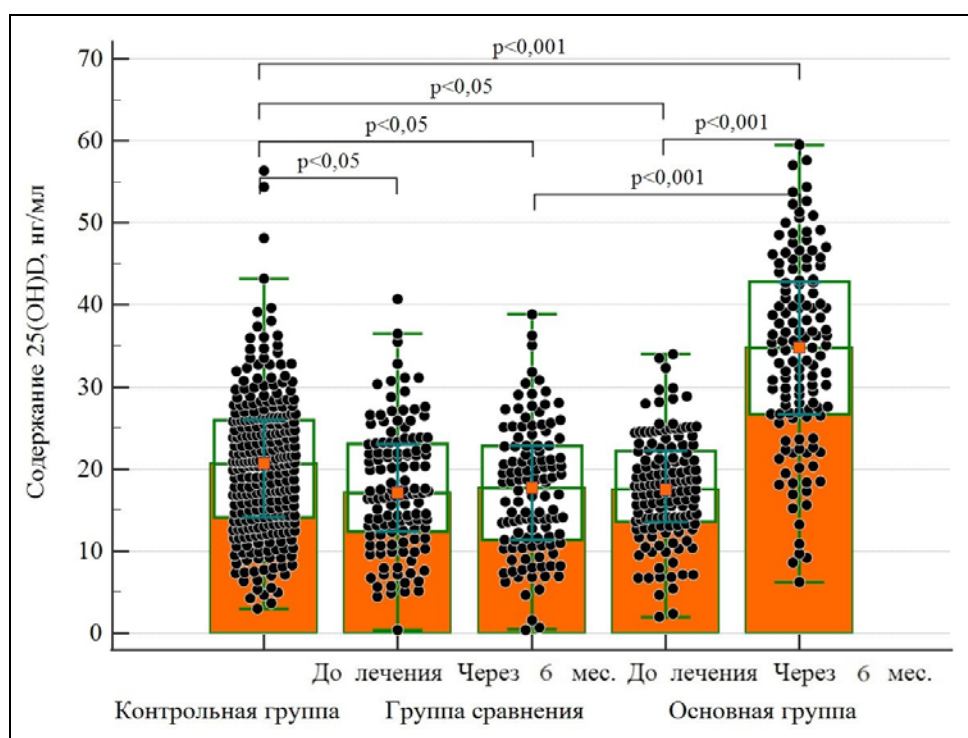


Рисунок 5.11 – Уровни 25(ОН)D в сыворотке крови женщин с ОА коленных суставов в динамике наблюдения после эндопротезирования

Примечание: см. рисунок 5.10

В отличие от пациентов основной группы у представителей группы сравнения значения 25(ОН)D в динамике наблюдения не изменялись. До лечения они составили 17,08 [12,36; 23,06] нг/мл, после – 17,70 [11,36; 22,81] нг/мл ($p > 0,05$). Причём в начале наблюдения и спустя 6 месяцев после операции уровни 25(ОН)D у женщин группы сравнения были ниже контрольных значений, которые определялись на уровне 20,62 [14,10; 25,97] нг/мл ($p < 0,05$).

Использование же женщинами с ОА коленных суставов курса холекальциферола привело к росту концентраций 25(OH)D в сыворотке крови. Исходный показатель 25(OH)D составили 17,54 [13,59; 22,21] нг/мл, а в конце наблюдения – 34,78 [26,70; 42,82] нг/мл ($p < 0,001$). Динамика увеличения насыщенности организма женщин основной группы витамином D обусловило спустя 6 месяцев наблюдения показатели 25(OH)D, существенно превышающие результаты обследования как лиц контрольной группы (34,78 [26,70; 42,82] нг/мл против 20,62 [14,10; 25,97] нг/мл; $p < 0,001$), так и пациентов группы сравнения (34,78 [26,70; 42,82] нг/мл против 17,70 [11,36; 22,81] нг/мл; $p < 0,001$).

Таким образом, выполненные исследования показали, что эндопротезирование коленных суставов у женщин постменопаузального возраста с гонартрозом приводит к значимому ($p < 0,001$) снижению как частоты регистрации, так и тяжести всех признаков заболевания по шкале Лекена независимо от использования препарата витамина D. Как в группе сравнения, так и в основной группе благоприятные клинические эффекты, вызванные эндопротезированием коленных суставов, сопровождаются у женщин изменениями цитокинового статуса. Так, вне зависимости от использования препарата витамина D для женщин обеих групп через 6 месяцев после операции характерно достоверное снижение сывороточных уровней ИЛ-1 β , -6, -8, -17A, ФНО- α и RANKL, а также повышение величины соотношения OPG/RANKL ($p < 0,01$ – $p < 0,001$).

Однако необходимо отметить, что приём женщинами холекальциферола в течение 3-х месяцев до и 6-ти месяцев после оперативного вмешательства обуславливает ряд благоприятных изменений как в клинической картине заболевания, так и патогенетических механизмах.

Приём препарата витамина D закономерно сопровождается достоверным ($p < 0,001$) повышением сывороточных концентраций 25(OH)D до значений, превышающих аналогичные показатели контрольной группы ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p < 0,001$).

Насыщение витамином D сочетается у пациентов спустя 6 месяцев после операции с более выраженным снижением интегрального показателя шкалы Лекена ($p < 0,001$). Клинические эффекты при приёме витамина D обусловлены улучшением таких показателей шкалы Лекена, как частота жалоб на трудности при ходьбе по пересечённой местности ($p = 0,035$), интенсивность боли ($p = 0,009$) и степень ограничения дистанции ($p = 0,019$) при ходьбе, трудность при ходьбе по пересечённой местности ($p = 0,006$). Вышеуказанные благоприятные клинические эффекты в группе женщин, принимавших холекальциферол, сочетаются с более высокими показателями амплитуды движений в оперированном коленном суставе ($115,0 [109,0; 120,0]$ градусов против $111,0 [104,0; 117,0]$ градусов у женщин группы сравнения; $p < 0,001$).

Важно отметить, что насыщение организма женщин витамином D и нормализация его показателей обеспечивает более выраженную положительную динамику уровней цитокинов и висфатина.

Только при использовании препарата витамина D отмечается спустя 6 месяцев после эндопротезирования достижение уровней ИЛ-6, -8, ФНО- α и величины индекса OPG/RANKL значений, характерных для женщин контрольной группы ($p > 0,05$). В группе же сравнения вышеуказанные показатели цитокинового статуса, несмотря на благоприятную динамику, всё-таки, оставались изменёнными ($p < 0,05 - p < 0,001$). Кроме того, по истечении 6 месяцев наблюдения содержание ИЛ-6 и ФНО- α в группе женщин, принимавших холекальциферол, не только соответствует контрольным значениям, но и достоверно ниже аналогичных показателей в группе сравнения (соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$).

У женщин группы сравнения регистрируется всего лишь тенденция к снижению сывороточного уровня висфатина ($p < 0,1$), тогда как у пациентов, схема лечения которых включала приём препарата витамина D, отмечается достоверное его снижение ($p < 0,001$). Необходимо указать, что у больных с ОА включение в курс лечения холекальциферола обуславливает более низкое содержание

указанного адипокина в сыворотке крови, чем у пациентов без витаминной коррекции ($p < 0,05$).

Таким образом, роль витамина D в патогенезе гонартроза, обоснованная приведёнными в предыдущих главах результатами на генетическом, молекулярном и клиническом уровнях, нашла подтверждение и при использовании его препаратов в комплексной терапии женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов. Женщины, получавшие наряду со стандартной терапией холекальциферол, отличаются достоверными более благоприятными эффектами в изменении уровней воспалительных маркеров, что сочетается с более выраженными изменениями и в улучшении клинической картины заболевания суставов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА коленного сустава представляет собой распространённое прогрессирующее заболевание суставов, которое характеризуется постоянным болевым синдромом и функциональной неполноценностью. Большинство (80%) пациентов с ОА коленного сустава характеризуются ограничениями в самостоятельном передвижении, а 25% пациентов не имеют возможности выполнять основные повседневные действия. При этом поражение коленных суставов является одной из наиболее распространённых форм заболевания [146].

Глобальная распространённость гонартроза составляет 16% у лиц в возрасте 15 лет и старше и 22,9% у лиц в возрасте 40 лет и старше. В 2020 году во всём мире насчитывалось около 654,1 миллиона человек в возрасте 40 лет и старше с ОА коленного сустава [147]. Популяционные когортные исследования показали, что ОА коленного сустава является независимым фактором риска потери работы или инвалидности.

ОА коленного сустава чаще встречается у лиц старшего возраста женского пола с низким уровнем образования, низким социально-экономическим статусом, проживающих преимущественно в сельской местности [156]. Другие факторы риска включают генетическую предрасположенность, ожирение, травмы, а также механические воздействия, мышечную слабость, частые приседания и повреждения мениска, тяжёлый физический труд или интенсивные физические упражнения [228].

Нами установлена выраженная ассоциация наличия гонартроза как с весом, так и с индексом массы тела. Эти данные согласуются с достаточно многочисленными работами, указывающими на повышенный риск развития гонартроза у лиц с избыточным весом [22, 132, 274].

Предполагаемая величина влияния ожирения на риск развития ОА варьирует в зависимости от ряда факторов, таких как локализация сустава, метод, используемый для подтверждения ОА (рентгенологический, симптоматический

или комбинированный), демографические данные исследуемой популяции (возраст, пол и этническая принадлежность) и поправка на другие факторы риска (предшествующая травма сустава и др.).

На основании современных представлений о роли ожирения в возникновении ОА можно сделать несколько общих выводов. Во-первых, наиболее подвержен ОА на фоне ожирения коленный сустав, риск поражения которого повышается в 1,3 – 6,0 раз. Во-вторых, ожирение приводит к поражению суставов и других локализаций – развивается ОА суставов позвоночника, кисти, бедра и т.д. В-третьих, вероятность гонартроза возрастает с величиной ИМТ, особенно в возрасте от 20 до 53 лет. Наконец, хотя ожирение увеличивает риск развития ОА как у мужчин, так и у женщин, величина указанного эффекта более выражена у женщин.

Ранее ожирение считалось фактором риска гонартроза главным образом по биомеханическим причинам, таким как изменение нагрузки на сустав и чрезмерный "износ" сустава. При этом биомеханические эффекты ожирения многогранны. Ожирение изменяет частоту, величину и продолжительность нагрузки на сустав – как положительно, так и отрицательно – в зависимости от анатомической локализации сустава и других факторов. Некоторые из прогнозируемых повышений нагрузки на суставы уменьшаются за счёт снижения скорости ходьбы, либо наоборот, увеличиваются за счёт повышения коэффициента нагрузки (доли времени, в течение которого нога соприкасается с землёй), увеличения углов наклона колена, более вальгусного выравнивания конечностей. Таким образом, указанные изменения затрудняют определение механочувствительных путей, с помощью которых ожирение способствует катаболизму хряща и развитию ОА.

Целостный взгляд на риск и этиологию ОА должен учитывать то, что биомеханические факторы взаимодействуют с психосоциальными, физиологическими и структурными изменениями тканей, которые имеют место при ожирении [61].

Немаловажным аспектом, связанным с ожирением, является развитие метаболических нарушений, которые могут выступать в качестве независимых факторов риска развития ОА. Рядом исследований установлено, что среди больных с ОА существенно повышена частота признаков метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, увеличение глюкозы, триглицеридов и т.д.), а частота возникновения и прогрессирования рентгенологического ОА коленного сустава существенно увеличивается у лиц при сочетании большего количества указанных компонентов метаболического синдрома [24].

Ещё одним механизмом влияния ожирения на риск развития ОА выступает тесное взаимодействие между регуляцией метаболизма и иммунным ответом. Как известно, ожирение выступает в качестве одной из причин хронического системного воспаления низкой степени интенсивности. Однако, несмотря на некоторые доказательства системного воспалительного фенотипа в патогенезе ОА, всё-таки в патогенезе ОА имеет значение не только системное, но и локальное воспаление. Основной причиной ОА называется появление воспалительной активности в синовиальной оболочке, хряще, синовиальной жидкости [303]. На основании данных магнитно-резонансной томографии в ряде крупных клинических исследований было показано, что избыточный вес и ожирение, определяемые по ИМТ, связаны с большей распространённостью и тяжестью выпота в коленном суставе – синовитом, аномалией сигнала инфрапателлярной жировой подушечки и синовиальной пролиферацией [227]. Было установлено, что инфрапателлярный жировой синовит и выпотный синовит увеличивают риск возникновения рентгенологического гонартроза у женщин с избыточным весом [248].

Ряд характерных патологических признаков воспалённой жировой ткани (гипертрофия адипоцитов, провоспалительная поляризация макрофагов и короноподобные структуры макрофагов), как правило, наблюдаются в инфрапателлярном жире только среди пациентов с ОА при выраженном ожирении (ИМТ ≥ 35) [251]. При этом более распространённым признаком инфрапателлярного жира, связанным с ожирением, является фиброз [251],

распространение которого может негативно отразиться на передаче внутрисуставной жировой тканью нагрузки на сустав, и повлиять на выработку адипокинов. Околосуставные ткани, такие как инфрапателлярный жир, являются важными паракринными медиаторами воспаления в суставе. Пока не ясно, является ли изменённая паракринная сигнализация основным механизмом, посредством которого ожирение или метаболический синдром обуславливают развитие воспаления в суставах, или данный эффект является вторичным. Во многих доклинических исследованиях, изучавших сочетание ожирения, вызванного диетой, и повреждения суставов, было показано, что ожирение стимулирует ткани сустава, включая внутрисуставную жировую ткань, потенцировать воспалительную реакцию после травмы и задерживать её разрешение [150].

При ОА синовиальная оболочка, инфрапателлярный жир и синовиальная жидкость инфильтрированы множеством подтипов иммунцитов, включая CD14+ моноциты/макрофаги, нейтрофилы, CD4+ Т-хелперы и тучные клетки [347]. Однако на данный момент нет данных о какой-либо конкретной подгруппе иммунных клеток, которая играет ведущую роль в синовиальной или инфрапателлярной жировой ткани сустава, поражённого остеоартритом при ожирении [194]. В ряде исследований сообщалось о положительной связи между секрецией TNF- α инфрапателлярным жиром и ИМТ [194], что позволяет предположить, что ожирение изменяет выработку медиаторов воспаления самими адипоцитами или ещё не идентифицированной подгруппой иммунных клеток.

Установленное в работе положительное влияние лёгкой физической активности на здоровье суставов находит подтверждение в исследованиях ряда авторов. Например, структурированные программы упражнений, такие как тренировка с отягощениями и аэробная ходьба, а также неструктурированная физическая активность, такая как увеличение среднего количества шагов в сутки, приводят к снижению степени функциональных ограничений у лиц с ОА коленного сустава. Отмечается, что физическая активность малой интенсивности

даёт положительный эффект как для лиц группы риска, так и для пациентов с уже развившимся гонартрозом [243].

Лица, которые нарушали рекомендации по выполнению физических упражнений (пять сеансов физической активности в неделю с суммарной продолжительностью более 150 минут), вероятность рентгенологического прогрессирования ОА возрастала в два раза [82]. Наши выводы о защитном эффекте физической активности также согласуются с данными, что у лиц, занимающихся пробежками, вероятность хирургического вмешательства из-за гонаартрита снижается на 50% в сравнении с лицами, которые не занимаются бегом [280]. В то же время высказываются предположения о том, что высокая физическая активность, напротив, может оказывать пагубное влияние на прогрессирование ОА из-за увеличения кумулятивной нагрузки на суставы. Механизм защитного действия умеренных физических нагрузок на суставы до конца не известен, однако ряд авторов объясняет указанный эффект развитием хронического воспаления низкой интенсивности вследствие бездействия. Другим возможным объяснением может служить наличие хорошо развитого мышечного каркаса, так как поддерживаемая на адекватном уровне физическая активность сопровождается наращиванием массы и тонуса четырёхглавой мышцы, которая, как предполагается, поддерживает сустав за счёт улучшения амортизации и распределения нагрузки на него.

Результаты проведённых ранее исследований влияния кормления ребёнка грудью на риск развития ОА достаточно неоднозначны. В ряде работ показано, что грудное вскармливание оказывает защитное действие в отношении метаболического синдрома [60, 242] – одного из факторов риска развития ОА. Установлено, что беременность может быть причиной накопления жировой ткани и метаболических расстройств, а грудное вскармливание обращает вспять эти изменения.

В исследовании Matsunaga T. и соавт. [52] были изучены ассоциации между анамнезом грудного вскармливания и метаболическим синдромом, а также сердечно-сосудистыми факторами риска у рожениц. Установлено, что наличие в

анамнезе грудного вскармливания неизменно ассоциируется с более низкой вероятностью развития метаболического синдрома, а также была выявлена обратная зависимость "доза-эффект" между общей продолжительностью грудного вскармливания и повышенным уровнем липидов низкой плотности и глюкозы, дислипидемией.

Обратную связь между грудным вскармливанием и рисками метаболического синдрома можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, циркулирующие уровни гормона гипофиза, пролактина, повышаются во время беременности и лактации [206], а недавнее исследование показало, что уровни пролактина обратно пропорционально связаны с риском развития сахарного диабета 2 типа [80]. Во-вторых, грудное вскармливание сопровождается высвобождением окситоцина, воздействие которого может приводить к снижению массы тела и жировой прослойки и улучшению гомеостаза глюкозы. В-третьих, исключительно грудное вскармливание требует от матерей дополнительного потребления 400-600 килокалорий в сутки, из которых 150-170 килокалорий мобилизуются из тканей. В-четвертых, грудное вскармливание приводит к увеличению продукции адипокинов (грелин, пептид YY), которые способствуют снижению риска развития диабета и ожирения [103]. В-пятых, уровень аполипопротеина D, участвующего в транспорте липидов, снижается во время беременности, но возвращается к исходному уровню во время грудного вскармливания, что приводит к снижению уровня триглицеридов [213].

В то же время, ряд авторов пришли к выводу, что грудное вскармливание ребёнка в анамнезе сопровождается повышением риска развития ОА у мамы, а также повышенной распространённостью болей в суставах [148, 263]. Авторы объясняют это дефицитом эстрогена, имеющим место во время лактации, что оказывает неблагоприятное влияние на синтез коллагена, плотность костной ткани и метаболизм хондроцитов.

Наконец, существуют исследования, не выявившие связь наличия ОА с количеством детей и продолжительностью грудного вскармливания [268].

Выявленное нами влияние противозачаточных средств на развитие ОА коленных суставов находит отражение в работе Zhou M. и соавт. [84], в которой была обнаружена положительную связь использования оральных контрацептивов с болью в колене. При этом авторы отмечают, что ожирение и использование оральных контрацептивов демонстрируют аддитивное и мультипликативное воздействие на болевые ощущения. Предполагается, что оральные контрацептивы связаны с развитием венозной тромбоэмболии, что в свою очередь приводят к субхондральной ишемии и, в конечном счёте, к костной дистрофии. Кроме того, имеются данные, что применение оральных контрацептивов и ожирение повышают уровень общего холестерина и триглицеридов в плазме, а гиперлипидемия может быть потенциальным фактором риска нарушений метаболизма костей и хрящей [212].

К настоящему времени выполнено достаточно большое количество исследований, направленных на изучение роли полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* в развитии ОА различных локализаций. Пристальное внимание к данному вопросу патогенетически оправдано, ведь снижение продукции эстрогенов является одной из причин ОА [223]. Прямые эффекты эстрогенов на ткани сустава опосредуются эстрогеновыми рецепторами, которые присутствуют в клетках хрящевой и синовиальной тканях, связках. Механизмы участия эстрогенов в патогенезе ОА могут быть и опосредованными. В частности, обсуждается негативное влияние дефицита вышеуказанных гормонов на хрящ через нарушения в регуляции как костных клеток, что способствует поражению субхондральной кости, так и иммунокомпетентных клеток, вследствие чего увеличивается продукция провоспалительных цитокинов.

Несмотря на очевидную роль эстрогенов в развитии ОА коленных суставов, тем не менее, результаты выполненных к настоящему времени молекулярно-генетических исследований противоречивы. В отдельных работах полученные результаты подтверждают связь полиморфных вариантов гена *ESR1* с заболеванием, выводы же других авторов опровергают такие ассоциации, совпадая с нашими данными. Так, в одном из мета-анализов на основании

обработки результатов обследования 6417 больных с ОА и 8605 здоровых лиц было обнаружена связь полиморфизма rs2234693 гена *ESR1* с ОА коленных суставов [139]. В других же, более поздних мета-анализах, эта связь с рентгенологическим диагнозом ОА вышеуказанной локализации не подтвердилась [48]. Ма Н. и соавт. [137] в своём мета-анализе также исключают ассоциацию с ОА полиморфизма rs2234693, но подтверждают при этом важную роль в развитии заболевания другого полиморфизма гена *ESR1* – rs9340799. Однако, результаты мета-анализа Huang Y.Н. и соавт. [321] показывают отсутствие связи полиморфизма rs9340799 с гонартритом.

Важно отметить, что ассоциации полиморфизмов гена *ESR1* могут зависеть от этнических характеристик больных с ОА. В одном из мета-анализов, объединивших результаты тестирования 3328 больных с ОА и 6390 здоровых лиц из 10 исследований, не было выявлено связи полиморфизмов rs2234693 и rs9340799 гена *ESR1* с ОА. Однако эти два полиморфизма влияли на риск развития ОА среди китайцев [36]. В другом мета-анализе (5325 больных ОА и 10834 здоровых) полиморфизм rs9340799 показал связь с ОА только у европейцев, а полиморфизм rs2234693 не проявил ассоциацию с заболеванием ни у европейцев, ни у представителей азиатских стран [39].

Выявленная ассоциация полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1* с повышенным риском ОА согласуется с результатами имеющихся единичных исследований, подтверждающих роль мутаций гена ароматазы в развитии ОА коленных суставов. Опосредованно о важной роли таких мутаций в патогенезе ОА могут свидетельствовать также данные, свидетельствующие об экспрессии гена *CYP19A1* активированными хондроцитами, что сопровождается появлением в клетках как матричной РНК так и ароматазы – белкового продукта вышеуказанного гена [134]. Хотя доказательств локального образования эстрогенов в суставах к настоящему времени не имеется, тем не менее, мы должны учитывать, что ароматаза играет ключевую роль в эндогенном синтезе эстрогенов в тканях – эстрона из андростендиона и 17 β -эстрадиола из тестостерона.

Таким образом, как полученные в нашей работе результаты при обследовании женщин в постменопаузе, так и имеющиеся к настоящему времени данные других исследований свидетельствуют о возможной патогенетической роли в формировании ОА коленных суставов отдельных полиморфных вариантов генов *ESR1* и *CYP19A1*. По всей видимости, несопоставимость получаемых различными авторами результатов обусловлена различными критериями в формировании групп пациентов. Ведь на генетические ассоциации могут влиять различные факторы – пол пациентов, их возраст, расовая принадлежность и т.д. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что ОА является полигенным заболеванием. Участвующие в этиопатогенезе ОА гены могут влияют друг на друга, нивелируя или, наоборот, потенцируя друг друга. Поэтому в ряде случаев ассоциации одних факторов могут не проявляться из-за воздействия других.

Установленная в данном исследовании частота генотипов CC, CG и GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* (26,4, 54,9 и 18,7 % соответственно) существенно не отличается от аналогичных данных, полученных при обследовании 485 финских женщин (32,4, 48,5 и 19,2 % соответственно) [86] или 162 жителей приморского края РФ (26,5, 57,5 и 25,9 %) [14]. В других исследованиях было показано, что среди китайцев и индийцев частота выявления генотипа CC вышеуказанного полиморфизма была значительно ниже (4,3 и 11,5 % соответственно), а генотипа GG — выше (69,5 и 39,0 % соответственно) [254]. По всей видимости, частота вариантов гена *IL-6* по полиморфизму rs1800795 существенно зависит от популяционных особенностей и расовых характеристик.

Полученные нами результаты о роли полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* в формировании заболевания суставов согласуются с выводами индийских учёных [217, 254], которые при обследовании 279 пациентов с умеренно тяжёлым и тяжёлым течением ОА коленных суставов определили неблагоприятную прогностическую роль аллеля G вышеуказанного полиморфизма в развитии заболевания ($p < 0,001$). Авторы также обнаружили независимую роль в развитии заболевания и повышенных уровней провоспалительного цитокина ИЛ-6.

Связь мутации гена *IL-6* с ОА коленных суставов также была продемонстрирована в работе Yigit S. и соавт. [104]. При обследовании 150 пациентов с патологией суставов была показана увеличенная встречаемость генотипа GG ($p=0,001$) и аллеля G ($p=0,002$) полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* при ОА.

Молекулярно-генетические исследования у женщин г. Хельсинки (Финляндия) в возрасте от 45 до 63 лет, имеющих подтверждённый ОА II, III или IV рентгенологических стадий по Kellgren – Lawrence, позволили также установить ассоциацию заболевания суставов с генотипом GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* ($p=0,024$). Следует отметить, что сильная связь ($p<0,05$) генотипа GG полиморфизма rs1800795 с поражением суставов была установлена и при обследовании пациентов с ОА в Пакистане [138]. Аналогичные данные были получены и при обследовании 400 пациентов с гонартрозом коленных суставов в центральной больнице китайского города Циндао (Qingdao). Установлено, что полиморфизм rs1800795 гена *IL-6* связан не только с повышенной восприимчивостью к ОА коленных суставов ($OR=1,66$; 95% CI: 1,40–1,87; $p<0,001$), но и с более тяжёлым его течением и более высокими показателями экспрессии ИЛ-6.

Связь полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* с увеличенными показателями продукции цитокина, по всей видимости, можно объяснить результатами ряда исследований, продемонстрировавших, что данный полиморфизм сочетается с более высокой промоторной активностью гена *IL-6* в иммунокомпетентных клетках, а значит, и с более интенсивным образованием цитокина, в том числе при дефиците эстрогенов у женщин в постменопаузе [7]. При этом необходимо учитывать, что ИЛ-6 является плейотропным провоспалительным цитокином, играющим важную роль в развитии воспалительных процессов при различных патологических состояниях, в том числе при заболеваниях костно-мышечной системы [12, 13, 198, 234].

Наряду с вышеизложенным следует отметить, что в недавно выполненном мета-анализе указывается, что в различных исследованиях, посвящённых

изучению ассоциации полиморфизма rs1800795 с ОА, получены противоречивые результаты, которые не позволяют сделать обоснованные и однозначные выводы о его роли в развитии ОА [50]. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения возможного влияния мутаций гена *IL-6* в развитии патологии суставов. При планировании и выполнении исследований необходимо обязательно учитывать различные влияющие на этиопатогенез ОА факторы, в частности, этническую принадлежность, локализацию заболевания, возраст, пол, сопутствующие заболевания, период развития женщин (репродуктивный, пременопауза, менопауза, постменопауза) и т.д.

Распределение генотипов полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1*, полученное в контрольной группе нашего исследования (GG – 67,8%, GT – 28,8%, TT – 3,4%), сопоставимо с результатами обследования жителей Российской Федерации различных регионов (GG – 73,2%, GT – 23,4%, TT – 3,4%) [1] и здоровых спортсменов Польши (GG – 76,0%, GT – 21,3%, TT – 2,7%) [185]. Существенно не отличаются от результатов других исследований и установленные в нашей работе частоты выявления генотипов полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1*. Так, в исследовании Saito M. и соавт. [187] среди российских альпинистов (n=30), а также в контрольной группе здоровых лиц (n=201) частота регистрации генотипа AA полиморфизма rs1107946 составила 3,0 и 2,0 % соответственно, генотипа AC – 20,0 и 15,0 % соответственно, генотипа CC – 77,0 и 83,0 % соответственно. Не отличаются от полученных в нашем исследовании результатов данные обследования и 183 практически здоровых спортсменов в Польше (AA – 2,2%, AC – 25,1%, CC – 72,7%) [185].

При этом следует отметить, что к настоящему времени накопились данные, подтверждающие возможное участие мутаций гена *COL1A1* в этиопатогенезе ОА. Предполагается, что изменения в гене могут быть связаны с прогрессированием ОА и выступать в качестве потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней при заболевании суставов. Так, у 70 больных ОА, в том числе у 58 женщин, было обнаружено двукратное увеличение частоты гетерозиготного генотипа полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* [3]. Кроме того, при

обследовании 256 женщин установлена ассоциация полиморфизма rs1107946 с ОА в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (OR=1,59; 95% CI: 1,04–2,43; p=0,032) [16]. Для второго изученного нами полиморфизма гена *COL1A1* (rs1800012) выявлена связь как с повышенным риском дегенерации межпозвоночных дисков, так и с увеличенной восприимчивостью к ОА коленных и тазобедренных суставов у женщин постменопаузального возраста [40, 217]. По всей видимости, для выяснения роли полиморфных вариантов гена *COL1A* в этиопатогенезе ОА требуются дальнейшие исследования.

Ген *TNFSF11* кодирует RANKL, который является провоспалительным цитокином из суперсемейства фактора некроза опухоли. Описан цитокин был в 1990-х годах и наряду с двумя другими медиаторами вошёл в систему RANK/RANKL/OPG, где RANK и RANKL – соответственно активатор рецептора ядерного фактора κB и его лиганд, а OPG – остеопротегерин. Последнее десятилетие ознаменовалось бурным прогрессом в области остеоиммунологии, проясняющей тесные механизмы взаимодействия костно-мышечной и иммунной систем. При этом цитокиновая система RANK/RANKL/OPG стала одним из ярких примеров такого взаимодействия [12, 13]. Эта цитокиновая система является ключевой в регуляции остеокластогенеза, а её нарушения ведут к развитию патологии скелета. Лучше всего изучена роль вышеуказанных цитокинов при остеопорозе. Доказано, что в костной системе источником RANKL являются остеобласты и остеоциты. Эти клетки посредством данного цитокина обеспечивают регуляцию функции остеокластов и резорбции кости. Чрезмерный синтез RANKL приводит к усилению резорбционных свойств остеокластов и формированию остеопороза, а недостаточный уровень цитокина – к снижению активности остеокластов и развитию остеопетроза. Поэтому мутации гена *TNFSF11*, способные вызывать количественные и/или структурно-функциональные изменения молекул RANKL, могут оказывать неблагоприятное влияние на костную ткань.

Следует отметить, что RANKL способны продуцировать не только остеобласты и остециты. Неполный перечень клеток-продуцентов данного цитокина включает Т- и В-лимфоциты, эпителиальные клетки молочной железы, эндотелиальные клетки сосудов, клетки тканей пародонта. В связи с этим становятся объяснимыми выявленные ассоциации полиморфизмов гена *TNFSF11* с повышенным риском и более тяжёлым течением не только остеопороза, но и множественной миеломы, рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, периодонтита и т.д. [47, 271, 334].

Источником RANKL также являются синовиальные фибробласты, хондроциты. Эти клетки, а также активированные лимфоциты участвуют в патогенезе заболеваний суставов, усиливая локальный синтез ряда провоспалительных цитокинов, в том числе и RANKL. К настоящему времени получены свидетельства участия RANKL в патогенезе ревматоидного артрита. Подтверждением патогенетической роли RANKL при ревматоидном артрите являются выявленные ассоциации полиморфизмов гена *TNFSF11* с риском развития данного заболевания [241].

В последние годы всё большее внимание уделяется изучению эффектов как RANKL, так и всей системы RANK/RANKL/OPG в развитии ОА [332, 337]. Причём, высказывается даже мнение, что роль RANKL в патогенезе ОА может быть и ключевой [337]. Активация пути RANK/RANKL/OPG, происходящая при ОА, представляет собой многогранный процесс, который обуславливает инициацию и прогрессирование заболевания. При ОА повышается экспрессия RANKL в хрящевом матриксе, вследствие чего усиливается его повреждение. Необходимо отметить, что хондроциты экспрессируют не только RANKL, но и его рецепторы RANK. Поэтому через собственный рецептор данный цитокин запускает сигнальный каскад с активацией множества генов в хондроцитах. Это сопровождается нарушениями в выработке компонентов внеклеточного матрикса, в частности коллагена и протеогликанов, и деградацией структурной целостности хряща. Изменениям структуры хряща также способствует вызываемое

молекулами RANKL усиление апоптоза хондроцитов, а уменьшение количества этих клеток только усиливает дегенеративные процессы в хрящевой ткани.

Не менее важным компонентом патогенеза ОА является и поражение субхондральной кости [337]. В этом опять же играет ведущую роль цитокиновая система RANK/RANKL/OPG. Стимуляция продукции RANKL вызывает повышенную активность остеокластов, которые индуцируют ускоренную костную резорбцию, особенно в субхондральном отделе кости. Результатом нарушения ремоделирования костной ткани являются структурные аномалии в субхондральной области, характерные для ОА – потеря трабекулярной костной массы, образование кистозных поражений и склеротические изменения. Наряду со структурными нарушениями субхондральной кости вследствие усиления синтеза RANKL, как предполагается, происходит и стимулирование роста аксонов сенсорных нервов. Присутствие этих чувствительных нервных волокон в субхондральной кости может способствовать повышению болевой чувствительности, характерной для ОА.

Установлено, что для пациентов с ОА свойственно значительное усиление экспрессии RANKL и в синовиальной ткани [337]. Причём это свойство синовиальной ткани может иметь решающее значение в инициации заболевания и поддержании хронического воспаления. Связываясь с родственным ему рецептором RANK, RANKL запускает последовательность внутриклеточных сигнальных событий, кульминацией которых является формирование стойкого воспаления с усиленной продукцией как самого RANKL, так и других провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО и т.д.).

Всё вышеизложенное свидетельствует о существенном вкладе цитокина RANKL в патогенез ОА. Серьёзным подтверждением этому являются результаты, полученные Pan L. и соавт. [158]. Авторы исследования идентифицировали пять критически важных в патогенезе ОА иммунорегуляторных генов. А среди них ведущую роль они отвели гену *TNFSF11*, снижение экспрессии которого может замедлять прогрессирование деструктивных процессов в хрящевой ткани при ОА, а повышение экспрессии его, наоборот, способно индуцировать воспалительный

компонент, ускорять разрушение суставных тканей и способствовать нарастанию клинических симптомов.

Важно указать, что ген *TNFSF11* внесён в базу данных «GeneCards» в качестве гена-кандидата для ОА коленных суставов [19]. Однако до сих пор мы не обладаем существенными доказательствами участия полиморфизмов этого гена в этиопатогенезе заболевания. Не выяснен и сам перечень полиморфизмов этого гена, которые имеют ассоциации с риском развития и тяжестью течения ОА коленных суставов. Поэтому является целесообразным проведение дальнейших исследований генетических аспектов ОА, в том числе изучение роли полиморфных вариантов гена *TNFSF11*. При этом необходимы более масштабные наблюдения больных ОА коленных суставов как среди женщин различного возраста, так и мужчин, а также у больных с первичным и вторичным ОА.

Исходя из полученных к настоящему времени данных, считается, что OPG играет важную роль в патогенезе ОА коленных суставов. Показано, что OPG совместно с RANKL демонстрирует ассоциацию с тяжестью ОА, особенно на ранних стадиях заболевания. Поэтому предполагается, что повышение концентрации OPG можно рассматривать как ранний маркер заболеваний, а уровень экспрессии цитокина как признак степени его прогрессирования [289, 332]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что мутации гена *TNFRSF11B*, кодирующего молекулы OPG, могут оказывать влияние на этиопатогенез ОА. Это патогенетически объяснимо, так как однонуклеотидные генетические полиморфизмы могут вызывать количественные или структурно-функциональные изменения кодируемого белка, что, в свою очередь, может влиять на патогенез ОА, либо способствуя, либо препятствуя развитию заболеванию.

В нашей работе обнаружена ассоциация с гонартрозом у женщин постменопаузального возраста одного (rs3134069) из трёх изученных полиморфизмов гена *TNFRSF11B*. Следует отметить, что имеющиеся к настоящему времени работы, посвящённые изучению роли генетических полиморфизмов гена *TNFRSF11B* в развитии ОА коленных суставов,

немногочисленны и не дают однозначного понимания о роли полиморфных вариантов вышеуказанного гена в этиопатогенезе заболевания. В исследовании, проведенным в Китае и включившем больных гонартритом 132 мужчин и 261 женщин, также были установлены связи однонуклеотидных полиморфизмов гена *TNFRSF11B* с заболеванием [45]. Ассоциацию с патологией суставов имели полиморфизмы rs1485286, rs1905786 и rs1032128. Важно отметить, что выборка, используемая в работе, в отличие от нашего исследования, включала не только женщин, но и мужчин. Кроме того, использованный в нашем исследовании полиморфизм rs3134069 в работе китайских авторов не тестировался.

Последний полиморфизм также не исследовался и в работе английских учёных [154], которые обнаружили ассоциацию аллелей в области VNTR (rs71569778) гена *TNFRSF11B* с ОА коленных суставов только у женщин, но не у мужчин. В другом исследовании, авторы которых отобрали в работу результаты обследования 749 женщин в возрасте 43-67 лет, имеющих гонартроз, показали ассоциацию полиморфизма rs1564858 гена *TNFRSF11B* с прогрессированием заболевания и образованием остеофитов [51]. Этим же коллективом авторов была установлена связь гаплотипов двух полиморфизмов rs1564858 и rs2073618 гена *TNFRSF11B* с риском развития ОА коленных суставов в смешанной группе пациентов, в которую вошли 298 мужчин и 305 женщин в возрасте 50-86 лет [267].

Таким образом, в нашем исследовании, а также в других работах установлены ассоциации полиморфных вариантов гена *TNFRSF11B* с ОА коленных суставов, в том числе у женщин постменопаузального возраста. Однако необходимо учитывать, что разными коллективами авторов исследовались различные полиморфизмы вышеуказанного гена. Тем не менее, полученные результаты, как минимум, могут свидетельствовать о важной роле мутаций в гене *TNFRSF11B* в развитии и прогрессировании ОА.

Установленная в работе ассоциация ОА коленных суставов с генетическим полиморфизмом rs1544410 (BsmI) гена *VDR* согласуются с выводами ряда других работ. По утверждению Mukhtar M. и соавт. [356], полиморфизм rs1544410 имеет связь с началом ОА как на аллельном, так и на генотипном уровне ($p < 0,01$). В

недавно выполненном исследовании, в котором были проанализированы результаты обследования 279 пациентов, также была подтверждена роль полиморфизма rs1544410 при ОА коленного сустава [217]. Мета-анализ, основанный на результатах 18 исследований, показал ассоциацию полиморфизма rs1544410 с восприимчивостью к ОА позвоночника [357]. Единичные попытки исследования роли вышеуказанного полиморфизма при ОА были предприняты и российскими учёными. В одном из исследований была доказана неблагоприятная роль аллеля G и генотипа GG локуса rs1544410 гена *VDR* для развития полиостеоартрита у российских женщин в постменопаузе [5].

Необходимо отметить, что на основании имеющихся к настоящему времени результатов исследований Стогов М. В. и Овчинников Е. Н. [15] для диагностики и оценки прогноза развития ОА обоснованно уже сейчас рекомендуют использовать тесты на полиморфные варианты гена *VDR*. Полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что тест на полиморфизм rs1544410 гена *VDR* может быть важным и многообещающим биомаркером развития ОА. Использование его совместно с другими показателями может позволить заблаговременно выявлять лиц с высокой предрасположенностью к заболеванию суставов и рекомендовать им соответствующие профилактические мероприятия.

Следует подчеркнуть, что к настоящему времени роль полиморфизма rs1544410 гена *VDR* показана не только при ОА, но и при других патологиях, в том числе при постменопаузальном остеопорозе. Установленная ассоциация аллеля G и/или генотипа GG полиморфизма rs1544410 с ОА, остеопорозом и другими заболеваниями человека можно объяснить, по всей видимости, плейотропными свойствами витамина D. Известно, что «солнечный витамин» играет важную роль в обеспечении метаболизма костной и хрящевой ткани, регулирует функции иммунной и эндокринной систем, а дефицит его является фактором риска развития и более тяжёлого течения различных заболеваний – сердечно-сосудистых, аутоиммунных, аллергических и т.д. Наличие же некоторых однонуклеотидных полиморфизмов в гене *VDR*, в том числе и BsmI (rs1544410), может, как предполагается, приводить к нарушению функции

рецептора витамина D, а значит и к недостаточности биологических эффектов витамина D на клетки мишени.

В настоящем исследовании не была обнаружена ассоциация с гонартритом полиморфизмов rs4988321 (1999 G>A (Val667Met)) и rs3736228 (3989 C>T (Ala1330Val)) гена белка, связанного с рецепторами липопротеинов низкой плотности. Следует отметить, что данные об ассоциации полиморфизмов гена *LRP5* в доступной литературе достаточно противоречивы. Так, Kerkhof J. M. и соавт. [257] не обнаружили связи между полиморфизмом rs3736228 указанного рецептора с наличием рентгенологически подтверждённого ОА суставов кисти, коленных, бедренных суставов, или распространённого ОА. Аналогичным образом, обследование 131 пациента из двух мексиканских популяций с ОА коленных суставов после корректировки результатов с учётом возраста, пола и ИМТ не выявило значимых ассоциаций заболевания с генетическими полиморфизмами *LRP5* [136]. С другой стороны, Nakano M. и соавт. [53] обнаружили, что минорная аллель T *LRP5* rs3736228 и его гомозиготный генотип показали значительную взаимосвязь с частотой ОА коленного и тазобедренного суставов.

Выполненные нами исследования позволили установить, что женщины постменопаузального возраста, страдающие гонартрозом, характеризуются достоверным повышением сывороточного содержания ряда провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17A, а также ФНО- α ($p < 0,05$ – $p < 0,001$).

Общепризнано, что прогрессирование ОА сопровождается развитием системного воспалительного процесса. Несмотря на то, что воспаление при ОА характеризуется низкой степенью интенсивности, оно вносит важный вклад в развитие и прогрессирование заболевания даже на ранних его стадиях [279]. Предполагается, что структурные изменения в суставе связаны с активностью широкого спектра провоспалительных цитокинов, которые в избытке экспрессируются различными типами клеток, участвующими в патогенезе ОА, включая иммунциты, хондроциты, остеобласты и синовиоциты [57]. При этом роль в повышении уровня провоспалительных цитокинов при первичном ОА у

женщин в постменопаузе отводят снижению уровня эстрогенов [294]. Отметим, что наиболее изученными провоспалительными цитокинами, участвующими в патогенезе ОА являются ИЛ-1 β и ФНО- α . Помимо этого, в патогенез ОА также вовлечены ИЛ-6, ИЛ-17А и ИЛ-8 и ряд других биомаркеров.

Выявленные в нашем исследовании изменения сывороточных уровней маркеров воспаления согласуются с результатами ряда авторов. Так, в исследовании 46 субъектов как с первичным, так и вторичным ОА были обнаружены более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению со здоровой контрольной группой [20]. Кроме того, анализ 139 пациентов с начальными проявлениями гонартроза показал, что повышенная продукция ИЛ-6 и ФНО- α связаны с увеличением индекса WOMAC, развитием остеофитов и синовита [124]. Исследование Sun H. Y. и соавт. [280] также выявило повышенную концентрацию ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови пациентов с ОА. В других работах отмечается, что уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови в значительной степени связаны с симптоматическим и рентгенологическим прогрессированием ОА коленного сустава [317]. Эффекты этих цитокинов в целом можно описать как ингибирование анаболических процессов, активацию катаболизма хряща и сохранение воспалительных реакций путём индукции выработки других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 [214]. На повышение сывороточного содержания ИЛ-6 при ОА, в том числе коленных суставов, указывает и ряд работ других авторов [286].

Зарегистрированное нами повышение сывороточного содержания провоспалительного ИЛ-8, играющего ключевую роль в активации хондроцитов и усилении воспалительного процесса при ОА, также подтверждается результатами других исследований. В частности, Baloun J. и соавт. [71] обнаружили повышение уровня указанного цитокина у пациентов с ОА кисти. На повышенную экспрессию ИЛ-8 в синовиальной жидкости и сыворотке крови пациентов с ОА также указывают Yang P. и соавт. [126].

Другим многообещающим биомаркером ОА может быть ИЛ-17А, высокие уровни которого были установлены нами при обследовании женщин с гонартрозом. Повышенное содержание ИЛ-17 в синовиальной жидкости и сыворотке крови пациентов с ОА были зарегистрированы в ряде работ других авторов [126]. Выявлена значительная корреляция между сывороточной экспрессией ИЛ-17 и степенью поражения хряща при ОА коленных суставов [290]. Несколько моделей на животных также подтвердили роль ИЛ-17 в развитии ОА, а инъекция ИЛ-17 в коленный сустав кролика индуцирует модель ОА, аналогичную той, которая достигается рассечением передней и задней крестообразных связок и иссечением медиального мениска [65, 164].

В то же время, мы не выявили достоверных различий по показателям ИЛ-4 и ИЛ-10. При этом в других исследованиях установлено, что эти два цитокина регулируют воспалительную реакцию, оказывая ингибирующее действие на продукцию провоспалительных цитокинов [177]. Это свидетельствует о наличии при ОА дисбаланса цитокиновой регуляции, характеризующегося преобладанием провоспалительного компонента.

Наличие поражения суставов сопровождается изменениями в цитокиновой системе RANK/RANKL/OPG, которая играет ключевую роль в костном метаболизме. Выявленное в нашей работе достоверное увеличение сывороточного уровня RANKL в сочетании с закономерным снижением величины индекса OPG/RANKL подтверждается рядом исследований других авторов. Так, определение уровня RANKL у 20 пациентов с ОА показало достоверное его повышение в сыворотке крови и суставной жидкости в сравнении с показателями 13 здоровых лиц [261]. Считается, что на ранних стадиях ОА сниженная механическая нагрузка на суставной хрящ увеличивает экспрессию RANKL в остеocyтах, вызывая чрезмерный остеокластогенез и высокую активность костной резорбции, что в конечном итоге приводит к потере субхондральной костной ткани. Зарегистрированное нами повышение экспрессии RANKL также подтверждается на моделях индуцированного ОА у мышей [130]. Следует также отметить, у пациентов с ОА установлена выраженная корреляция между уровнем

С-реактивного белка и соотношением RANKL/OPG [87]. Кроме того, исследование Naik S. и соавт. [289] установило, что уровень RANKL на поздней стадии ОА коленных суставов отличается значительным повышением по сравнению с ранней стадией. При этом концентрация OPG статистически значимо не изменялась в зависимости от стадии ОА. В свою очередь, соотношение RANKL/OPG также характеризуется закономерным повышением у лиц с ОА на более поздней стадии заболевания.

Нами установлено, что ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе сопровождается существенным повышением сывороточного содержания гормона жировой ткани висфатина на фоне достоверного снижения уровня витамина D.

В нескольких исследованиях сообщалось о значительном повышении показателей висфатина в сыворотке крови или синовиальной жидкости пациентов с ОА. В частности, проведённое Askari A. и соавт. [331] обследование 150 пациентов с ОА выявило более высокие уровни висфатина в сыворотке крови, чем у здоровых лиц. Аналогичные результаты были получены в работе Tsai C. H. и соавт. [351], установивших достоверное повышение указанного адипокина в сыворотке крови 30 пациентов с патологией суставов. Fioravanti A. и соавт. [62], обследовав 47 пациентов с эрозивным ОА кисти, также пришли к выводу о более высоком уровне висфатина в сыворотке крови лиц, страдающих поражением суставов. В свою очередь, Duan Y. и соавт. [173], при обследовании 30 женщин с ОА обнаружили более высокие уровни висфатина только в синовиальной оболочке, отмечая отсутствие достоверного изменения концентраций данного маркера в плазме крови.

Полученные нами данные и результаты других работ свидетельствуют не только о важной роли висфатина в развитии ОА, но и могут быть использованы при поиске биомаркеров для ранней диагностики заболевания суставов, классификации тяжести заболевания, мониторинга его течения, тестирования эффективности лечения. Не менее важным представляется и изучение генетических полиморфизмов гена, кодирующего молекулы висфатина, для определения генетических факторов риска ОА. Конечно же, полученные

результаты очень важны и при использовании висфатина в качестве будущей терапевтической мишени для патогенетической терапии пациентов с ОА.

Текущие данные свидетельствуют о том, что дефицит витамина D вовлечён в патогенез ОА коленных суставов. Так, результаты исследования Alabajos-Cea A. и соавт. [333] показали, что у пациентов с ОА на ранней стадии уровень витамина D был статистически значимо ниже, чем в группе здоровых лиц. Причём у 54,2% пациентов авторы обнаружили дефицит витамина. В работе Naik S. и соавт. [289] было установлено, что при прогрессирующей стадии ОА у пациентов наблюдается дефицит витамина D, а снижение уровня его ускоряло переход ОА в прогрессирующую стадию. Jansen J. A. и Haddad F. S. в 2013 году также продемонстрировали, что из 139 пациентов с распространённым ОА, ожидающих тотального эндопротезирования коленного сустава, у 24% пациентов был выявлен дефицит витамина D [189]. Также сниженные уровни витамина D у пациентов с ОА коленного сустава обнаружены Bassiouni H. и соавт. [250].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о неблагоприятной роли дефицита витамина D в патогенезе ОА – снижение уровней витамина сочетается с более выраженными проявлениями гонартрита. В большинстве выполненных к настоящему времени исследований, посвящённых изучению патогенетической значимости витамина D при ОА, получены аналогичные результаты, которые согласуются с нашими данными. В этих работах констатируется, что дефицит витамина D может быть фактором риска развития заболевания суставов, а низкие показатели витамина связаны с уменьшенной толщиной хряща, его дистрофическими изменениями и увеличением тяжести поражения коленного сустава. На основании этих результатов уже сейчас активно обсуждается перспектива применения в качестве средства для терапии ОА препаратов витамина D, особенно при дефиците этого витамина.

Вместе с тем высказываются мнения, в которых отрицается возможная роль витамина D в патогенезе ОА и предполагается, что снижение 25(OH)D при ОА может быть не причиной, а следствием развития заболевания. В частности,

возникновение дефицита витамина при ОА может быть обусловлено наличием хронического воспалительного процесса, снижением солнечной инсоляции из-за ограничения двигательной активности больного в случае поражения коленных или тазобедренных суставов.

Исходя из вышеизложенного, представляется необходимым проведение дополнительных как экспериментальных, так и клинических масштабных исследований с целью изучения ассоциаций 25(OH)D с риском развития ОА, тяжестью заболевания, степенью его прогрессирования и т.д. Также для расшифровки полученных к настоящему времени противоречивых результатов большое значение могут иметь работы, направленные на анализ патогенетической и клинической эффективности назначения препаратов витамина D как для лечения ОА коленных суставов, так и для профилактики заболевания.

Проведённый анализ полученных результатов показал наличие у обследованных женщин корреляционных связей между изученными показателями. При этом, как в общей группе, так и в группах здоровых или страдающих ОА женщин, подавляющее большинство из них было обнаружено между цитокинами.

Наши результаты согласуются с другими исследованиями, установившими значимые ассоциации между тяжестью ОА и содержанием ряда провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и др. [305]. Наличие прямой корреляции уровня различных провоспалительных цитокинов обусловлено, среди прочего, влиянием их на синтез друг друга. В частности, ИЛ-1 β связывается с соответствующими рецепторами и способствует высвобождению таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и ИЛ-8 путём регуляции сигнальных путей NF- κ B и MAPK в хондроцитах и фибробластоподобных синовиоцитах [366]. ИЛ-17 обуславливает высвобождение таких провоспалительных факторов, как ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-7, ИЛ-6 и ИЛ-23. Кроме того, ИЛ-17 индуцирует высвобождение хондроцитами и синовиальными фибробластами интерлейкина-8, который, в свою очередь, усиливает секрецию ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α хондроцитами [126].

Выявленная нами прямая ассоциация ИМТ с содержанием висфатина подтверждается исследованием Askari A. и соавт. [331], установивших положительную связь с ИМТ для лептина, висфатина и резистина. Уровень висфатина также продемонстрировал достоверную прямую корреляцию с концентрациями ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и RANKL, обратную – с показателями соотношения OPG/RANKL и витамина D. Полученные результаты согласуются с данными отдельных авторов. Как известно, висфатин представляет собой провоспалительный адипокин, участвующий в патогенезе ОА посредством активации сигнальных путей воспаления, включая NF- κ B, MAPK, а также STAT3. В результате активации этих путей висфатин обуславливает усиленную продукцию провоспалительных факторов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , MMP-3 и -13, а также ADAMTS-4 и -5.

Нами была зарегистрирована обратная ассоциация ИМТ с уровнем витамина D. Это согласуется с рядом работ, изучавших взаимосвязь ИМТ с содержанием кальцидиола в сыворотке при различной патологии. Так, приводятся данные, что среди различных антропометрических переменных именно ИМТ демонстрирует самую высокую значимую обратную корреляцию со значениями 25(OH)D в сыворотке крови женщин, обследованных на предмет повышенного риска метаболического синдрома, независимо от сезона и возраста. Наличие отрицательной корреляции уровня витамина D с индексом массы тела было выявлено также при обследовании женщин с такими заболеваниями, как синдром поликистозных яичников, рассеянный склероз, сахарный диабет и др. [318].

Для обследованных нами женщин с ОА были свойственны прямые ассоциации индекса массы тела с показателем рентгенографической стадии ОА по Kellgren-Lawrence и классом функциональной недостаточности поражённых суставов. Перекрёстное исследование с участием 240 женщин в возрасте после 50 лет, имеющих гонарtrit, также показало, что высокий ИМТ связан с более тяжёлой стадией заболевания по шкале Kellgren-Lawrence [49]. Подобные выводы были сделаны и в других работах, показавших, что ИМТ является фактором,

влияющим на рентгенологическую тяжесть ОА коленного сустава. Причём более высокие показатели шкалы связаны с увеличением как ИМТ, так и возраста [183].

В нашем исследовании показатели рентгенографической стадии ОА и класс функциональной недостаточности также продемонстрировали прямую связь с уровнем висфатина, а содержание висфатина характеризовалось обратной корреляцией с сывороточным содержанием витамина D. Полученные данные согласуются с рядом исследований, оценивавших взаимосвязь концентрации висфатина с клинической характеристикой пациентов с ОА. Так, уровни висфатина в сыворотке крови и синовиальной жидкости показали положительную корреляцию со структурными повреждениями, маркерами, указывающими на деградацию коллагена II типа и агрекана, уровнями С-реактивного белка и симптомами ОА. В других работах приводятся данные о том, что уровни висфатина в синовиальной жидкости положительно коррелируют с тяжестью ОА и биомаркерами деградации хряща, а также оценкой интенсивности болевых ощущений [173].

Немногочисленные работы, содержащие данные о корреляции уровней висфатина и витамина D не позволяют сделать однозначный вывод о характере взаимосвязи указанных показателей. Так, Emami M. R. и соавт. [362] установили наличие обратной корреляции между сывороточным 25(ОН)D и висфатином в группе пациентов с недостаточностью витамина D, страдающих язвенным колитом. Исследование 110 пациенток с синдромом поликистозных яичников установило наличие достоверного повышения сывороточного уровня висфатина в группе пациентов с дефицитом кальцидиола, а включение препарата витамина D в курс терапии 50 пациентов с гепатитом С приводило к достоверному снижению исходно повышенной концентрации висфатина [186]. С другой стороны, есть работы, в которых не было установлено связи между насыщенностью организма витамином D и значениями висфатина [192].

В нашей работе было установлено, что концентрация кальцидиола характеризуется обратной корреляцией с показателем рентгенографической стадии ОА и классом функциональной недостаточности, а также содержанием

ИЛ-4. Кроме того, рентгенографическая стадия гонартроз демонстрирует прямую связь с уровнем ИЛ-17А. Связь уровня витамина D с тяжестью течения ОА подтверждается рядом исследований. Так, установлено, что при прогрессирующей стадии ОА наблюдается дефицит кальцидиола, а снижение уровня его ускоряет переход заболевания в прогрессирующую стадию [289]. Перекрёстное исследование 105 пожилых пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов установило, что среди пациентов с дефицитом витамина D достоверно чаще встречается тяжёлая форма ОА по критериям Kellgren-Lawrence [355]. Другое перекрёстное исследование с участием 240 женщин в постменопаузе с гонартрозом также обнаружило повышенный риск развития тяжёлой формы заболевания, оцениваемой по рентгенологической шкале Kellgren-Lawrence, при дефиците витамина D [49].

У женщин постменопаузального возраста наличие генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*, который является предиктором ОА, сочеталось с более высокими значениями провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17 и RANKL и сниженными показателями ИФН- γ . При этом, указанные отличия были в основном характерны для женщин с ОА.

Сообщения в литературе о полиморфизме rs1800795 в гене *IL6* достаточно противоречивы. Одно из исследований показало, что самая высокая концентрация ИЛ-6 была связана с генотипом GG [180]. В другом отчёте не было обнаружено различий в концентрации ИЛ-6 между различными генотипами данного полиморфизма [168]. Наконец, исследование Ołdakowska M. и соавт. [44] показало, что донный SNP в гене *IL6* связан с более высокой концентрацией ИЛ-6 в группе курящих пациентов с острым панкреатитом с генотипами GC по сравнению с пациентами с генотипами CC и GG. Влияние полиморфизма rs1800795 в гене *IL6* на другие цитокины в доступной литературе представлено единичными работами. В частности, приводятся данные о повышенной концентрации ИЛ-17 у обладателей генотипов GC и GG, а также о повышенной концентрации RANKL у обладателей генотипа GG по сравнению с обладателями генотипа CC [7]. Автор высказывает предположение, что ИЛ-6, как

полифункциональный медиатор, способен индуцировать выработку других взаимодействующих между собой провоспалительных цитокинов, к которым относится и RANKL.

У женщин постменопаузального возраста нами было обнаружено достоверное снижение содержания ИЛ-6 ($p < 0,01$) у обладателей протективного генотипа ТТ гена *TNFSF11* (rs9594738) по сравнению с носителями генотипа СТ. Также обладатели генотипа ТТ по сравнению со всеми остальными лицами продемонстрировали более низкие значения висфатина, причём в группе женщин с гонартрозом генотип ТТ проявил связь со сниженными уровнями ИЛ-6 в сравнении как с генотипом СС, так и с генотипом СТ. По сравнению со всеми остальными лицами, женщины с ОА, имеющие генотип ТТ, характеризуются более низкими значениями не только ИЛ-6, но также и сниженными уровнями ИЛ-4 и ИЛ-8. Данные об уровне цитокинов при различных вариантах полиморфизма rs9594738 в доступной литературе практически не представлены. В единственной обнаруженной нами работе, посвящённой исследованию сывороточных уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при постменопаузальном остеопорозе, и их изменению в зависимости от полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*. Приводятся данные о повышенных уровнях интерлейкина-6, у обладателей генотипа ТТ, что противоречит полученным нами данным [7].

По нашим данным женщины постменопаузального возраста, обладающие генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, который является предиктором развития ОА, отличаются от носителей генотипа AA более высокими значениями ИЛ-1 β , RANKL, 25(OH)D и низкими показателями ИФН- γ , а от лиц, имеющих генотип AG – повышенными концентрациями ИЛ-1 β , RANKL и сниженными значениями индекса OPG/RANKL. При этом вышеуказанные ассоциации обеспечиваются за счёт лиц, страдающих поражением коленных суставов.

Влияние мутации гена рецептора витамина D, включая полиморфизм BsmI, на развитие ОА требует дальнейшего изучения. Существует предположение, что

наличие аллелей риска сопровождается снижением экспрессии VDR, обуславливая снижение регулирующих эффектов холекальциферола на клетки. В результате имеет место функциональный дефицит витамина D на фоне нормальной его концентрации в организме. Связанная с этим недостаточность влияния витамина на остеобласты, остеокласты и хондроциты может играть важную роль в патогенезе ОА. Следует также учитывать, что витамин D может продуцироваться моноцитами и макрофагами и вызывать переход от провоспалительного к толерогенному иммунному ответу [69]. 25(OH)D обуславливает переключение фенотипа M1 на M2 через повышающую регуляцию экспрессии ИЛ-10. В частности, витамин D способствует переключению иммунного профиля Th1 и Th17 на Th2 посредством подавления экспрессии цитокинов профилей Th1 и Th17 и индукции экспрессии цитокинов профиля Th2 [69]. Можно предположить, что генотип GG полиморфизма rs1544410 обуславливает снижение эффектов витамина D на иммунциты, что приводит к тем изменениям в балансе цитокинов, которые мы обнаружили в нашей работе. Отметим также, что результаты, аналогичные нашим, были получены при изучении системной продукции цитокинов при остеопорозе, а также особенностей цитокинового статуса у лиц с различными маркерами полиморфизма rs1544410 [6].

Выполненные исследования показали, что эндопротезирование коленных суставов приводит к значимому снижению частоты регистрации всех симптомов ОА независимо от приёма препарата витамина D в течение 6 месяцев после операции. В то же время, на фоне использования холекальциферола регистрируется снижение частоты ряда жалоб и более выраженное снижение интегрального показателя шкалы Лекена в сравнении с аналогичными показателями женщин, не принимавших холекальциферол. Вне зависимости от использования препарата витамина D, регистрируется достоверное снижение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, более значимое при использовании препарата витамина D.

Выбор сроков повторного обследования пациентов был обусловлен тем, что восстановление после тотального эндопротезирования коленного сустава происходит не в краткосрочной перспективе и требует достаточно длительного периода реабилитации [345]. Наши результаты подтверждаются рядом исследований, установивших снижение интегрального показателя шкалы Лекена через 6 месяцев после операции. Так, в работе Barbosa I. M. и соавт. [209] зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) снижение среднего балла Лекена с 15,95 до операции до значения 6,5 через 5 месяцев после неё. В более раннем исследовании Theiler R. и соавт. [300] установили достоверное ($p < 0,001$) снижение общего балла индекса Лекена более чем в 2 раза через 6 мес. после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

Данные о влиянии дефицита витамина D, представленные в доступной литературе, достаточно противоречивы. Ряд исследователей не обнаружили связи между сывороточным уровнем витамина D и послеоперационными исходами эндопротезирования коленного сустава [246]. Напротив, другие исследования связывают недостаточность с более высокими показателями интенсивности болевых ощущений, более низкими послеоперационными функциональными показателями, различиями в кинематике походки, повышенным риском развития послеоперационных осложнений и большей потребностью в ревизионной операции.

Vivek K. и соавт. [354] в своём обзоре приводят данные, что достаточный уровень витамина D сопровождается улучшением функциональных результатов после первичного тотального эндопротезирования колена по сравнению с пациентами с дефицитом указанного витамина. Кроме того, приём добавок витамина D ведёт к улучшению функциональных показателей, о чём свидетельствуют результаты 8 из 10 исследований, описывающих результаты терапии 149 337 пациентов.

Другими исследователями отмечается, что ряд функциональных показателей (функциональная оценка A-KSS, альтернативный шаговый тест, тест на шестиметровую ходьбу, тест «сидя-стоя» и тест «timed up and go») после

эндопротезирования характеризуются худшими результатами на фоне дефицита витамина D, а вероятность послеоперационной скованности, требующей манипуляций под наркозом, у пациентов с дефицитом витамина D увеличивается на 66% через 3 месяца и на 69% через 1 год.

В нашей работе было установлено более выраженная динамика снижения сывороточного содержания провоспалительных цитокинов при сочетании реабилитации после эндопротезирования сустава с приёмом витамина D. Полученные данные находят отражение в исследованиях, изучавших влияние приёма холекальциферола на уровень воспалительных маркеров [359]. Описан благоприятный эффект приёма витамина D по снижению концентраций маркеров воспаления при широком спектре заболеваний у взрослых и детей, а также у женщин в период постменопаузы [169].

ВЫВОДЫ

1. У женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов увеличены вес, ИМТ, снижена частота остеопении и остеопороза ($p < 0,001$). По данным анамнеза в репродуктивном периоде пациенты с гонартрозом характеризуются более ранним началом половой жизни ($p = 0,023$) и более высокой частотой половых контактов ($p = 0,016$), увеличением длительности использования гормональной контрацепции ($p = 0,039$), снижением средней продолжительности кормления грудью одного ребёнка ($p = 0,027$), частоты занятий физкультурой ($p = 0,012$) и средней продолжительности нахождения на солнце в течение летнего дня ($p = 0,015$). В период постменопаузы вышеуказанные женщины реже принимают летние «солнечные ванны» ($p = 0,010$) и меньше совершают прогулок на свежем воздухе длительностью более 30 минут ($p = 0,014$), а также отмечают уменьшение количества дней пребывания на солнце в летние месяцы ($p = 0,049$).

2. ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе имеет ассоциацию с наличием генотипа GG полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена *VDR* ($p = 0,003$), генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* ($p = 0,021$), генотипами AC или CC ($p = 0,030$), а также аллелем C ($p = 0,040$) полиморфизма rs3134069 гена *TNFRSF11B*. Среди женщин с гонартрозом также повышена частота генотипа AA полиморфизма rs2414096 гена *CYP19A1* ($p = 0,022$), генотипов CC или CT полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11* ($p = 0,049$), однако эти ассоциации показали достоверную ($p < 0,05$) зависимость от массы тела и ИМТ.

3. С помощью метода бинарной логистической регрессии получена модель для определения риска развития ОА коленных суставов у женщин с учётом клинико-анамнестических и генетических факторов, которая имеет чувствительность 75,1% и специфичность 61,8%. В качестве предикторов заболевания модель включает указание на систематический приём солнечных ванн в период постменопаузы ($p = 0,0097$), показатель ИМТ ($p = 0,0001$) и результаты тестирования полиморфизмов rs1800795 гена *IL-6* ($p = 0,0048$), rs9594738 гена *TNFSF11* ($p = 0,0062$) и rs1544410 гена *VDR* ($p < 0,0001$).

4. Для женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов характерно достоверное повышение сывороточной концентрации интерлейкинов - 1β ($p<0,001$), -6 ($p<0,001$), -8 ($p=0,009$), -17A ($p=0,020$), ФНО- α ($p<0,001$), RANKL ($p=0,001$) и снижение величины индекса OPG/RANKL ($p=0,005$). Кроме того, ОА коленных суставов сопровождается повышением сывороточного содержания гормона жировой ткани висфатина ($p<0,001$) на фоне снижения уровня витамина D ($p=0,039$).

5. В общей группе обследованных женщин обнаружено ($p<0,05$) 27 корреляционных связей (из них 19 корреляций между цитокинами), в контрольной группе – 11 корреляций (10 – между цитокинами), у пациентов с гонартрозом – 27 корреляций (18 – между цитокинами). Закономерные взаимосвязи между цитокинами в трёх группах являются, как правило, положительными. В общей группе лиц установлены прямые связи ИМТ с содержанием висфатина ($p<0,001$), а уровней висфатина с концентрациями ИЛ- 1β , ИЛ-6, ФНО- α и RANKL ($p<0,001$). Отрицательная корреляция установлена между ИМТ и уровнями витамина D ($p=0,01$), значений висфатина с показателями OPG/RANKL ($p<0,05$) и витамина D ($p<0,01$). Обратная ассоциация ИМТ с уровнем 25(ОН)D установлена и в контрольной группе ($p<0,05$). В группе женщин с гонартрозом показатели рентгенологической стадии ОА и класс ФН имеют прямые связи с ИМТ ($p<0,05$), уровнем висфатина ($p<0,05$) и обратные корреляции с концентрацией 25(ОН)D ($p<0,01$). Кроме того, прямая корреляция характерна между рентгенологической стадией заболевания и продукцией ИЛ-17A ($p<0,05$), а отрицательная корреляция – между показателями висфатина и витамина D ($p<0,001$).

6. Женщины постменопаузального возраста, обладающие полиморфизмами, которые ассоциированы с развитием гонартроза, характеризуются особенностями уровней цитокинов, висфатина, витамина D:

- генотип GG полиморфизма rs1800795 гена *IL-6*, который является фактором повышенного риска гонартроза, в общей группе лиц сочетается с повышенными значениями ИЛ-6 ($p=0,001$), ИЛ- 1β ($p=0,032$), ИЛ-17A ($p=0,018$),

RANKL ($p=0,020$) и сниженными показателями ИФН- γ ($p=0,026$); в контрольной группе – увеличенными концентрациями ИЛ-1 β ($p=0,038$); в основной группе – повышенными содержаниями ИЛ-6 ($p<0,05$), ИЛ-17A ($p<0,01$), RANKL ($p<0,050$);

- генотип ТТ полиморфизма rs9594738 гена *TNFSF11*, который является протективным фактором при гонартрозе, в общей группе женщин имеет связь со сниженными уровнями ИЛ-6 ($p<0,01$), висфатина ($p=0,023$); в группе пациентов с гонартрозом – с пониженными показателями ИЛ-6 ($p<0,001$), ИЛ-4 ($p=0,044$) и ИЛ-8 ($p=0,042$);

- носители генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, фактора повышенного риска гонартроза, отличаются от обладателей генотипов AA и/или AG более высокими значениями ИЛ-1 β ($p<0,01$), RANKL ($p<0,05$) и низкими показателями ИФН- γ ($p<0,01$), индекса OPG/RANKL ($p<0,01$) в общей группе обследованных лиц, а среди пациентов с гонартрозом – более высокими показателями ИЛ-1 β ($p<0,01$), RANKL ($p<0,05$), 25(OH)D ($p<0,01$) и более низкими значениями ИЛ-10 ($p<0,05$), ИФН- γ ($p<0,01$), OPG ($p=0,034$), индекса OPG/RANKL ($p<0,05$).

7. Через 6 месяцев после эндопротезирования коленного сустава у женщин с гонартрозом вне зависимости от применения холекальциферола существенно уменьшается частота регистрации и тяжесть всех признаков заболевания по шкале Лекена ($p<0,001$), снижаются сывороточные уровни ИЛ-1 β , -6, -8, -17A, ФНО- α и RANKL, повышается индекс OPG/RANKL ($p<0,01$ – $p<0,001$). Приём такими пациентами препарата витамина D в течение 3-х мес. до и 6 мес. после операции обуславливает более благоприятную динамику клинических и лабораторных показателей:

- более выраженное снижение частоты выявления жалоб на трудности при ходьбе по пересечённой местности, интегрального показателя тяжести симптомов по шкале Лекена ($p<0,001$), в том числе интенсивности боли при ходьбе, степени ограничения дистанции при ходьбе, тяжести ходьбы по пересечённой местности ($p<0,01$ – $p<0,05$), а также более высокие показатели амплитуды движений в оперированном коленном суставе ($p<0,001$);

- нормализацию уровней ИЛ-6, -8, ФНО- α и величины индекса OPG/RANKL на фоне сохранения повышенного уровня указанных цитокинов среди женщин, терапия которых не включала приём холекальциферола ($p < 0,05$ – $p < 0,001$);

- достоверное ($p < 0,001$) снижение содержания висфатина сыворотки крови до уровней значимо ниже, чем у пациентов без витаминной коррекции ($p < 0,05$), а также закономерное повышение ($p < 0,001$) сывороточных концентраций 25(OH)D до значений, превышающих аналогичные показатели контрольной группы ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для индивидуального проведения профилактики ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста рекомендовано использование в практической деятельности врачей различных специальностей (семейные врачи, терапевты, гинекологи, ревматологи, травматологи, эндокринологи, иммунологи и т.д.) программы для вычисления риска развития ОА коленных суставов в постменопаузе.

2. Для расчёта индивидуального риска развития ОА коленных суставов в постменопаузе необходимо осуществлять сбор анамнестических данных и клинико-лабораторное обследование женщин, которые должны включать оценку солнечных инсоляций женщины в период постменопаузы, определение ИМТ и генетических полиморфизмов rs1800795 (ген *IL-6*), rs9594738 (ген *TNFSF11*) и rs1544410 (ген *VDR*).

3. Женщинам постменопаузального возраста, относящимся к группе риска по развитию ОА коленных суставов рекомендовано назначать профилактические программы, среди прочего ориентированные на нормализацию ИМТ и увеличение частоты пребывания на солнце.

4. Женщинам с ОА коленных суставов, которым проведено тотальное эндопротезирование сустава, рекомендовано в течение 3 месяцев до операции и 6 месяцев после неё включение в комплексную терапию приёма препаратов витамина D по индивидуально подобранным схемам насыщения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования вклада в патогенез ОА коленных суставов генетических факторов (генетические полиморфизмы, эпигенетика и т.д.), а также воспалительных и иммунологических показателей. Для более глубокой и полноценной оценки иммунопатогенеза ОА коленных суставов целесообразно проведение исследований возможного участия в этом других, не изученных в этой работе факторов врождённого и адаптивного иммунитета, в том числе как гуморальных, так и клеточных.

Следует отметить необходимость исследования особенностей патогенеза ОА не только коленных суставов, но и суставов иной локализации, в том числе в зависимости от гендерных (у мужчин и женщин), возрастных, этнических различий. Целесообразными видятся исследования патогенеза ОА в зависимости от основных факторов риска (например, при ожирении), при наличии сопутствующих заболеваний и т.д.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПК	- антигенпрезентирующая клетка
АФК	- активные формы кислорода
ГК	- гиалуроновая кислота
ИЛ	- интерлейкин
ИМТ	- индекс массы тела
ИФН	- интерферон
ОА	- остеоартроз, остеоартрит
ФНО	- фактор некроза опухоли
ФПС	- фибробластоподобные синовиоциты
ЭЦМ	- экстрацеллюлярный матрикс
ADAMTS	- аггреканы
<i>COL1A1</i>	- ген $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа
<i>CYP19A1</i>	- ген фермента ароматаза
DAMP	- молекулярные паттерны, связанные с повреждением
ERK	- киназы, регулируемые внеклеточными сигналами
ESR	- эстрогеновый рецептор
<i>ESR1</i>	- ген эстрогенового рецептора 1 типа
GWAS	- полногеномное ассоциативное исследование
HIF1 α	- фактор, индуцируемый гипоксией 1 α
HLA	- человеческий лейкоцитарный антиген
HSPs	- белки теплового шока
<i>IL</i>	- ген, кодирующий интерлейкин
IL-1Ra	- антагонист рецептора ИЛ-1
iNOS	- синтаза оксида азота
JNK	- c-Jun N-терминальные киназы
LRP5	- белок 5 типа, родственник семейству белков рецептора липопротеинов низкой плотности
<i>LRP5</i>	- ген, кодирующий белок 5 типа, родственник семейству белков

	рецептора липопротеинов низкой плотности
MAPK	- митоген-активируемая протеинкиназа
MHC	- антигены главного комплекса гистосовместимости
MMP	- матриксная металлопротеиназа
NF-κB	- ядерный фактор κB
NO	- оксид азота
OPG	- остеопротегерин
PGE-2	- простагландин E2
PRR	- рецепторы распознавания паттернов
RANK	- активатор рецептора ядерного фактора κB
RANKL	- лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB
SNP	- однонуклеотидный полиморфизм
TGF-β	- трансформирующий фактор роста β
Th	- Т хелперы
TLR	- toll-like рецептор
<i>TNFRSF11B</i>	- ген, который кодирует остеопротегерин (OPG)
<i>TNFSF11</i>	- ген, который кодирует лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB (RANKL)
VDR	- рецептор витамина D
<i>VDR</i>	- ген рецептора витамина D
VEGF	- эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ молекулярно-генетических маркеров остеопороза у жителей Российской Федерации / Р. В. Полибин, А. В. Ломоносова, Е. В. Глушкова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 57-63. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-57-63>
2. Взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами генов Smad3, TNF α , DIO2 и развитием остеоартроза / М. А. Жукова, Е. В. Трубникова, В. В. Сорока [и др.] // E-Scio. – 2021. – № 8. – С. 111-116.
3. Кабалык, М. А. Роль полиморфизма генов COL1A1, MMP12, EPHX1 при остеоартрите и кардиоваскулярной коморбидности / М. А. Кабалык, В. А. Невзорова, А. Б. Сунайкин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 373-379.
4. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60-84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
5. Комплексное клинико-генетическое исследование остеоартроза / А. В. Тюрин, Р. И. Хусаинова, Д. А. Шаповалова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 103.
6. Майлян, Э. А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от отдельных полиморфизмов генов VDR, COL1A1, LRP5 / Э. А. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 67-74. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-2-67-74>
7. Майлян, Э. А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от полиморфизмов генов IL-6, TNFSF11 и TNFRSF11B / Э. А. Майлян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2018. – Т. 41, № 2. – С. 235-244.
8. Новаков, В. Б. Полногеномные исследования остеоартроза коленного сустава: обзор литературы / В. Б. Новаков, О. Н. Новакова, М. И. Чурносков //

Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 131-144.
<https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1580>

9.Новаков, В. Б. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) / В. Б. Новаков, О. Н. Новакова, М. И. Чурносков // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 112-120. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120>

10.Остеоартроз в клинике внутренних и профессиональных болезней: дифференциально-диагностические аспекты / Л. А. Стрижаков, С. В. Гуляев, С. А. Бабанов, С. В. Моисеев // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 6. – С. 89-92. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000620>

11.Переломы проксимального отдела бедренной кости. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: S72.0, S72.1, S72.2. Возрастная категория: Взрослые : федеральные клинические рекомендации / утв. Минздравом РФ 2021 г. – Москва, 2021. – 72 с.

12.Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии / Г. А. Игнатенко, Э. А. Майлян, И. Г. Немсадзе [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 133-139. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139>

13.Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза / Г. А. Игнатенко, И. Г. Немсадзе, Е. Д. Миревич [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 6-18. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18>

14.Смагина, Е. А. Полиморфизм -174C>G (rs1800795) интерлейкина-6 как предиктивный маркер развития колоректального рака / Е. А. Смагина // Медицина будущего. II Дальневосточная конференция молодых учёных, Владивосток, 24–27 апреля 2023 г.: сборник материалов / ДВФУ. – Владивосток : Издательство Дальневосточного федерального университета, 2023 – С. 303-305. <https://doi.org/10.24866/7444-5501-9>

15.Стогов, М. В. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. Аналитический обзор / М. В. Стогов, Е. Н. Овчинников // Гений

Ортопедии. – 2016. – № 1. – С. 96-103.

16. Шаповалова, Д. А. Исследование молекулярно-генетических основ остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани из Республики Башкортостан / Д. А. Шаповалова, А. В. Тюрин, Р. И. Хусаинова // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 8. – С. 67-69. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.08.67-69>

17. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) and extracellular inorganic phosphate activate mitogen-activated protein kinase pathway through fibroblast growth factor 23 contributing to hypertrophy and mineralization in osteoarthritic chondrocytes / T. Orfanidou, K. N. Malizos, S. Varitimidis, A. Tsezou // Exp Biol Med (Maywood). – 2012. – Vol. 237, № 3. – P. 241-253. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.011301>

18. A link between bone mineral density and serum adiponectin and visfatin levels in acromegaly / N. Sucunza, M. J. Barahona, E. Resmini [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 94, № 10. – P. 3889-3896. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0474>

19. A Novel Mutation of the KLK6 Gene in a Family With Knee Osteoarthritis / Y. Ge, C. Zhou, X. Xiao [et al.] // Front Genet. – 2021. – Vol. 12. – P. 784176. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.784176>

20. A potential diagnostic serum immunological marker panel to differentiate between primary and secondary knee osteoarthritis / S. Rankothgedera, I. Atukorala, C. Fernando [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 9. – P. e0257507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257507>

21. A single recent injury is a potent risk factor for the development of accelerated knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative / J. E. Davis, L. L. Price, G. H. Lo [et al.] // Rheumatol Int. – 2017. – Vol. 37, № 10. – P. 1759-1764. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3802-6>

22. A systematic review of the sex differences in risk factors for knee osteoarthritis / I. A. Szilagyi, J. H. Waarsing, J. B. J. van Meurs [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2023. – Vol. 62, № 6. – P. 2037-2047. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac688>

23. Aboulenain, S. Primary Osteoarthritis / S. Aboulenain, A. Y. Saber //

StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Aboulenain%2C+S.+Primary+Osteoarthritis+> (accessed: 06.12.2024)

24. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study / N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2012. – Vol. 20, № 11. – P. 1217-1226. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.006>

25. Adipokines: A Possible Contribution to Vascular and Bone Remodeling in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension / E. A. Kochetkova, L. G. Ugai, Y. V. Maistrovskaia, V. A. Nevzorova // *Calcif Tissue Int*. – 2017. – Vol. 100, № 4. – P. 325-331. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0224-5>

26. Adipose tissue is a critical regulator of osteoarthritis / K. H. Collins, K. L. Lenz, E. N. Pollitt [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2021. – Vol. 118, № 1. – P. e2021096118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021096118>

27. Alarmins S100A8/S100A9 aggravate osteophyte formation in experimental osteoarthritis and predict osteophyte progression in early human symptomatic osteoarthritis / R. F. Schelbergen, W. de Munter, M. H. van den Bosch [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 218-225. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205480>

28. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study / E. Nüesch, P. Dieppe, S. Reichenbach [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. d1165. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1165>

29. Alzheimer's Disease. Genome-wide association meta-analysis of neuropathologic features of Alzheimer's disease and related dementias / G. W. Beecham, K. Hamilton, A. C. Naj [et al.] // *PLoS Genet*. – 2014. – Vol. 10, № 9. – P. e1004606. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004606>

30. Anari, H. Association between serum Vitamin D deficiency and Knee Osteoarthritis / H. Anari, A. Enteshari-Moghaddam, Y. Abdolzadeh // *Mediterr J Rheumatol*. – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 216-219. <https://doi.org/10.31138/mjr.30.4.216>

31. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. – Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M01AC&showdescription=no (accessed: 06.12.2024)

32. Anilides / Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. – Available at: <https://www.atccode.com/N02BE> (accessed: 09.12.2024)

33. Annual incidence rates of hip symptoms and three hip OA outcomes from a U.S. population-based cohort study: the Johnston County Osteoarthritis Project / A. S. Moss, L. B. Murphy, C. G. Helmick [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2016. – Vol. 24, № 9. – P. 1518-1527. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.012>

34. Appay, V. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences / V. Appay, D. Sauce // *J Pathol*. – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 231-241. <https://doi.org/10.1002/path.2276>

35. Articular Cartilage Degradation and Aberrant Subchondral Bone Remodeling in Patients with Osteoarthritis and Osteoporosis / L. Chu, X. Liu, Z. He [et al.] // *J Bone Miner Res*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 505-515. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3909>

36. Association between estrogen receptor-alpha gene PvuII and XbaI polymorphisms and osteoarthritis risk: a meta-analysis / W. Hu, F. Shuang, H. X. Zou, H. H. Yang // *Int J Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 1956-1965.

37. Association between interleukin-17A/F single nucleotide polymorphisms and susceptibility to osteoarthritis in a Chinese population / L. Jiang, X. Zhou, Y. Xiong [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 12. – P. e14944. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014944>

38. Association between MRI-defined osteoarthritis, pain, function and strength 3-10 years following knee joint injury in youth sport / J. L. Whittaker, C. M. Toomey, L. J. Woodhouse [et al.] // *Br J Sports Med*. – 2018. – Vol. 52, № 14. – P. 934-939. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097576>

39. Association between polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and osteoarthritis susceptibility: a meta-analysis / Y. Ren, B. Tan, P. Yan [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord*. – 2015. – Vol. 16. – P. 44. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0506-5>

40. Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis / G. Xie, C. Liang, H. Yu, Q. Zhang // *J Orthop Surg Res.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 616. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02724-8>

41. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations / B. Chen, Y. Deng, Y. Tan [et al.] // *J Int Med Res.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 138-144. <https://doi.org/10.1177/0300060513501751>

42. Association between Vitamin D and Knee Osteoarthritis: A PRISMA-Compliant Meta-analysis / Y. Yu, D. Liu, D. Feng, J. Zhao // *Z Orthop Unfall.* – 2021. – Vol. 159, № 3. – P. 281-287. <https://doi.org/10.1055/a-1098-8815>

43. Association of biomarkers with pre-radiographically defined and radiographically defined knee osteoarthritis in a population-based study / J. Cibere, H. Zhang, P. Garnero [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60, № 5. – P. 1372-1380. <https://doi.org/10.1002/art.24473>

44. Association of Genetic Variants in IL6 Gene (rs1800795) with the Concentration of Inflammatory Markers (IL-6, hs-CRP) and Superoxide Dismutase in the Blood of Patients with Acute Pancreatitis-Preliminary Findings / M. Ołdakowska, M. Ściskalska, M. Kepinska [et al.] // *Genes (Basel).* – 2022. – Vol. 13, № 2. – P. 290. <https://doi.org/10.3390/genes13020290>

45. Association of OPG gene polymorphisms with the risk of knee osteoarthritis among Chinese people / Y. Qi, F. An, J. Wang [et al.] // *Mol Genet Genomic Med.* – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. e662. <https://doi.org/10.1002/mgg3.662>

46. Association of osteoporosis and varus inclination of the tibial plateau in postmenopausal women with advanced osteoarthritis of the knee / S. P. Wang, P. K. Wu, C. H. Lee [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 223. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04090-2>

47. Association of RANK and RANKL gene polymorphism with survival and calcium levels in multiple myeloma / P. Łacina, A. Butrym, M. Humiński [et al.] // *Mol Carcinog.* – 2021. – Vol. 60, № 2. – P. 106-112. <https://doi.org/10.1002/mc.23272>

48. Association of rs2234693 and rs9340799 polymorphisms of estrogen

Receptor-1 gene with radiographic defined knee osteoarthritis: A meta-analysis / H. Ahrar, K. Aghili, M.R. Sobhan [et al.] // J Orthop. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.02.022>

49.Association of vitamin D, BMD and knee osteoarthritis in postmenopausal women / E. P. Zafeiris, G. C. Babis, C. P. Zafeiris, E. Chronopoulos // J Musculoskelet Neuronal Interact. – 2021. – Vol. 21, № 4. – P. 509-516

50.Association of rs1800795 and rs1800796 polymorphisms in interleukin-6 gene and osteoarthritis risk: evidence from a meta-analysis / X. Deng, K. Ye, J. Tang, Y. Huang // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. – 2023. – Vol. 42, № 4. – P. 328-342. <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2147541>

51.Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis / A. M. Valdes, D. J. Hart, K. A. Jones [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50, № 8. – P. 2497-2507. <https://doi.org/10.1002/art.20443>

52.Associations of breastfeeding history with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in community-dwelling parous women: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study / T. Matsunaga, Y. Kadomatsu, M. Tsukamoto [et al.] // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. e0262252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262252>

53.Associations of LRP5 and MTHFR Gene Variants with Osteoarthritis Prevalence in Elderly Women: A Japanese Cohort Survey Randomly Sampled from a Basic Resident Registry / M. Nakano, H. Yui, S. Kikugawa [et al.] // Ther Clin Risk Manag. – 2021. – Vol. 17. – P. 1065-1073. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S330530>

54.Attenuation of osteoarthritis via blockade of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway / F. Wei, D. C. Moore, L. Wei [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. R177. <https://doi.org/10.1186/ar3930>

55.Berteau, J. P. Knee Pain from Osteoarthritis: Pathogenesis, Risk Factors, and Recent Evidence on Physical Therapy Interventions / J. P. Berteau // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 12. – P. 3252. <https://doi.org/10.3390/jcm11123252>

56.Biomarkers of early stage osteoarthritis, rheumatoid arthritis and musculoskeletal health / U. Ahmed, A. Anwar, R. S. Savage [et al.] // Sci Rep. – 2015.

– Vol. 5. – P. 9259. <https://doi.org/10.1038/srep09259>

57. Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions / R. Kumavat, V. Kumar, R. Malhotra [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 5574582. <https://doi.org/10.1155/2021/5574582>

58. Biomechanical effect of unloader braces for medial osteoarthritis of the knee: a systematic review (CRD 42015026136) / W. Petersen, A. Ellermann, T. Zantop [et al.] // *Arch Orthop Trauma Surg.* – 2016. – Vol. 136, № 5. – P. 649-656. <https://doi.org/10.1007/s00402-015-2388-2>

59. Bone Mineral Density is Lower in Patients with Severe Knee Osteoarthritis and Attrition / K. N. Linde, K. B. Puhakka, B. L. Langdahl [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2017. – Vol. 101, № 6. – P. 593-601. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0315-y>

60. Breastfeeding and Prevalence of Metabolic Syndrome among Perimenopausal Women / E. Suliga, E. Ciesla, M. Gluszek-Osuch [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2691. <https://doi.org/10.3390/nu12092691>

61. Bridging Disciplines as a pathway to Finding New Solutions for Osteoarthritis a collaborative program presented at the 2019 Orthopaedic Research Society and the Osteoarthritis Research Society International / T. P. Andriacchi, T. M. Griffin, R. F. Loeser [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage Open.* – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 100026. <https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2020.100026>

62. Can adipokines serum levels be used as biomarkers of hand osteoarthritis? / A. Fioravanti, S. Cheleschi, A. De Palma [et al.] // *Biomarkers.* – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 265-270. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2017.1401665>

63. CCL2/CCR2, but not CCL5/CCR5, mediates monocyte recruitment, inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis / H. Raghu, C. M. Lepus, Q. Wang [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76, № 5. – P. 914-922. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210426>

64. CCL3 serves as a potential plasma biomarker in knee degeneration (osteoarthritis) / X. Y. Zhao, Z. B. Yang, Z. J. Zhang [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2015. – Vol. 23, № 8. – P. 1405-1411. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.002>

65. CCN2 Facilitates IL-17 Production and Osteoclastogenesis in Human

Osteoarthritis Synovial Fibroblasts by Inhibiting miR-655 Expression / S. C. Liu, H. L. Hsieh, C. H. Tsai [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2022. – Vol. 37, № 10. – P. 1944-1955. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4661>

66.CCR2 chemokine receptor signaling mediates pain in experimental osteoarthritis / R. E. Miller, P. B. Tran, R. Das [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2012. – Vol. 109, № 50. – P. 20602-20607. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209294110>

67.CD56+/CD16- Natural Killer cells expressing the inflammatory protease granzyme A are enriched in synovial fluid from patients with osteoarthritis / P. Jaime, N. García-Guerrero, R. Estella [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2017. – Vol. 25, № 10. – P. 1708-1718. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.06.007>

68.Characterization of the interleukin-17 effect on articular cartilage in a translational model: an explorative study / D. Sinkeviciute, A. Aspberg, Y. He [et al.] // *BMC Rheumatol.* – 2020. – Vol. 4. – P. 30. <https://doi.org/10.1186/s41927-020-00122-x>

69.Charoenngam, N. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease / N. Charoenngam, M. F. Holick // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>

70.Charoenngam, N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence / N. Charoenngam // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 19. – P. 10659. <https://doi.org/10.3390/ijms221910659>

71.Chemokine and Cytokine Profiles in Patients with Hand Osteoarthritis / J. Baloun, T. Kropáčková, H. Hulejová [et al.] // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 4. <https://doi.org/10.3390/biom11010004>

72.Cherifi, C. Promising targets for therapy of osteoarthritis: a review on the Wnt and TGF- β signalling pathways / C. Cherifi, S. Monteagudo, R. J. Lories // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1759720X211006959. <https://doi.org/10.1177/1759720X211006959>

73.Choline Uptake and Metabolism Modulate Macrophage IL-1 β and IL-18 Production / E. Sanchez-Lopez, Z. Zhong, A. Stubelius [et al.] // *Cell Metab.* – 2019. – Vol. 29, № 6. – P. 1350-1362. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.011>

74. Cholinergic pathways and cognition in patients with schizophrenia: a pilot study / T. K. Rajji, T. W. Chow, A. N. Voineskos [et al.] // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 139, № 1-3. – P. 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.006>

75. Chondrogenic potential of IL-10 in mechanically injured cartilage and cellularized collagen ACI grafts / P. Behrendt, M. Feldheim, A. Preusse-Prange [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2018. – Vol. 26, № 2. – P. 264-275. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.11.007>

76. Chow, Y. Y. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis / Y. Y. Chow, K. Y. Chin // *Mediators Inflamm.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 8293921. <https://doi.org/10.1155/2020/8293921>

77. Circulating and Synovial Fluid Heat Shock Protein 70 Are Correlated with Severity in Knee Osteoarthritis / S. Ngarmukos, S. Scaramuzza, N. Theerawattanapong [et al.] // *Cartilage.* – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 323-328. <https://doi.org/10.1177/1947603518790075>

78. Circulating IL-10 is compromised in patients predisposed to developing and in patients with severe knee osteoarthritis / T. Barker, V. E. Rogers, V. T. Henriksen [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1812. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81382-6>

79. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults / O. Stannus, G. Jones, F. Cicuttini [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol. 18, № 11. – P. 1441-1447. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.016>

80. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women / J. Li, M. S. Rice, T. Huang [et al.] // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61, № 12. – P. 2549-2560. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4733-9>

81. Clinical manifestations of osteoarthritis in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women / S. Rizou, E. Chronopoulos, M. Ballas, G. P. Lyritis // *J Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 208-214

82. Clinical risk factors associated with radiographic osteoarthritis progression among people with knee pain: a longitudinal study / M. Simic, A. R. Harmer,

M. Agaliotis [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 160.
<https://doi.org/10.1186/s13075-021-02540-9>

83.Clinical, humanistic, and economic burden of osteoarthritis among noninstitutionalized adults in the United States / X. Zhao, D. Shah, K. Gandhi [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2019. – Vol. 27, № 11. – P. 1618-1626.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.07.002>

84.Combined effects of reproductive and hormone factors and obesity on the prevalence of knee osteoarthritis and knee pain among middle-aged or older Chinese women: a cross-sectional study / M. Zhou, J. Chen, D. Wang [et al.] // *BMC Public Health.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1192. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6114-1>

85.Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial / J. A. Roman-Blas, S. Castañeda, O. Sánchez-Pernaute [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69, № 1. – P. 77-85. <https://doi.org/10.1002/art.39819>

86.Common interleukin-6 promoter variants associate with the more severe forms of distal interphalangeal osteoarthritis / O. P. Kämäräinen, S. Solovieva, T. Vehmas [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 21. <https://doi.org/10.1186/ar2374>

87.Comparative study of the synovial levels of RANKL and OPG in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and osteoarthritis / T. O. Quaresma, S. C. L. de Almeida, T. A. da Silva [et al.] // *Adv Rheumatol.* – 2023. – Vol. 63, № 1. – P. 13.
<https://doi.org/10.1186/s42358-023-00294-3>

88.Complement Expression and Activation in Osteoarthritis Joint Compartments / E. Assirelli, L. Pulsatelli, P. Dolzani [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 535010. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.535010>

89.Correlation Analysis of C-terminal telopeptide of collagen type II and Interleukin-1 β for Early Diagnosis of Knee Osteoarthritis / C. X. Liu, G. Gao, X. Q. Qin [et al.] // *Orthop Surg.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 286-294.
<https://doi.org/10.1111/os.12586>

90. Correlation between plasma, synovial fluid and articular cartilage Interleukin-18 with radiographic severity in 33 patients with osteoarthritis of the knee / Y. Wang, D. Xu, L. Long [et al.] // *Clin Exp Med.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 297-304. <https://doi.org/10.1007/s10238-013-0251-8>

91. Coryell, P. R. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis / P. R. Coryell, B. O. Diekman, R. F. Loeser // *Nat Rev Rheumatol.* – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 47-57. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00533-7>

92. Crane, J. L. Function of matrix IGF-1 in coupling bone resorption and formation / J. L. Crane, X. Cao // *J Mol Med (Berl).* – 2014. – Vol. 92, № 2. – P. 107-115. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1084-3>

93. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis / M. Gosset, F. Berenbaum, C. Salvat [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, № 5. – P. 1399-1409. <https://doi.org/10.1002/art.23431>

94. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis / V. Molnar, V. Matišić, I. Kodvanj [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 17. – P. 9208. <https://doi.org/10.3390/ijms22179208>

95. Daghestani, H. N. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis / H. N. Daghestani, C. F. Pieper, V. B. Kraus // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67, № 4. – P. 956-965. <https://doi.org/10.1002/art.39006>

96. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations / C. G. Boer, K. Hatzikotoulas, L. Southam [et al.] // *Cell.* – 2021. – Vol. 184, № 18. – P. 4784-4818. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038>

97. Deep heating therapy via microwave diathermy relieves pain and improves physical function in patients with knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial / A. Rabini, D. B. Piazzini, G. Tancredi [et al.] // *Eur J Phys Rehabil Med.* – 2012. – Vol. 48, № 4. – P. 549-559.

98. Dhillon, M. S. Improvising PRP for use in osteoarthritis knee- upcoming trends and futuristic view / M. S. Dhillon, S. Patel, T. Bansal // *J Clin Orthop Trauma.* –

2019. – Vol. 10, № 1. – P. 32-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.10.005>

99.Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways / M. Almezgagi, Y. Zhang, K. Hezam [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 131. – P. 110594. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110594>

100.Differential expression of pro-inflammatory cytokines IL-15, IL-6 and TNF α in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients / A. Santos Savio, A. C. Machado Diaz, A. Chico Capote [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2015. – Vol. 16. – P. 51. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0516-3>

101.Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics / W. M. Oo, S. P. Yu, M. S. Daniel, D. J. Hunter // *Expert Opin Emerg Drugs.* – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 331-347. <https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1547706>

102.Drug Index A to Z. – Available at: <https://www.drugs.com/mtm/salsalate.html> (accessed: 06.12.2024)

103.Duration of lactation and maternal adipokines at 3 years postpartum / A. M. Stuebe, C. Mantzoros, K. Kleinman [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60, № 4. – P. 1277-1285. <https://doi.org/10.2337/db10-0637>

104.Effect of IL-6 -174G/C and -572G/C variants on susceptibility to osteoarthritis in Turkish population / S. Yigit, A. Tekcan, A. Inanir [et al.] // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* – 2023. – Vol. 42, № 1. – P. 65-76. <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2107219>

105.Effect of low-intensity long-duration ultrasound on the symptomatic relief of knee osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled double-blind study / D. O. Draper, D. Klyve, R. Ortiz, T.M. Best // *J Orthop Surg Res.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 257. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0965-0>

106.Effect of vitamin D supplementation on pain and physical function in patients with knee osteoarthritis (OA) – an OA Trial Bank protocol for a systematic review and individual patient data (IPD) meta-analysis / X. Jin, B. Antony, X. Wang [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. e035302. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035302>

107. Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Incident Hip and Knee Replacement : Exploratory Analyses From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / M. Schieker, P. G. Conaghan, L. Mindeholm [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 173, № 7. – P. 509-515. <https://doi.org/10.7326/M20-0527>

108. Effects of Isometric Strengthening Exercises on Pain and Disability Among Patients With Knee Osteoarthritis / C. N. Onwunzo, S. E. Igwe, J. O. Umunnah [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. e18972. <https://doi.org/10.7759/cureus.18972>

109. Effects of short-term dry immersion on bone remodeling markers, insulin and adipokines / M. T. Linossier, L. A. Amirova, M. Thomas [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0182970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182970>

110. Efficacy and safety of tanezumab administered as a fixed dosing regimen in patients with knee or hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled phase III trials / Z. R. Fan, J. X. Ma, Y. Wang [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2021. – Vol. 40, № 6. – P. 2155-2165. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05488-4>

111. Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial / P. Richette, A. Latourte, J. Sellam [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2021. – Vol. 80, № 3. – P. 349-355.

112. Electrical stimulation for pain relief in knee osteoarthritis: systematic review and network meta-analysis / C. Zeng, H. Li, T. Yang [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 189-202. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.014>

113. Elevated levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the synovial tissue of patients with labral tear: a comparative study with hip osteoarthritis / T. Koyama, K. Uchida, K. Fukushima [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 33. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03888-w>

114. Elevated plasma and synovial fluid interleukin-8 and interleukin-18 may be associated with the pathogenesis of knee osteoarthritis / S. M. Koh, C. K. Chan, S. H. Teo [et al.] // *Knee.* – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2019.10.028>

115. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus / M. P. Chen, F. M. Chung, D. M. Chang [et al.] //

J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91, № 1. – P. 295-299.
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-1475>

116.Elevated serum levels of alarmin S100A8/A9 in patients with hand osteoarthritis / O. Addimanda, L. Pulsatelli, T. Vogl [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2019. – Vol. 37, № 5. – P. 885.

117.Elevated Synovial Fluid Concentration of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Interleukin-8 in Dogs with Osteoarthritis of the Stifle / S. A. Kleine, R. M. Gogal, C. George [et al.] // Vet Comp Orthop Traumatol. – 2020. – Vol. 33, № 2. – P. 147-150. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3399525>

118.Emerging Technologies and Platforms for the Immunodetection of Multiple Biochemical Markers in Osteoarthritis Research and Therapy / E. Bernotiene, E. Bagdonas, G. Kirdaite [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2020. – Vol. 7. – P. 572977. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.572977>

119.Epigenetic regulation of interleukin-8, an inflammatory chemokine, in osteoarthritis / A. Takahashi, M. C. de Andrés, K. Hashimoto [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2015. – Vol. 23, № 11. – P. 1946-1954.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.02.168>

120.Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study / B. Zegels, P. Crozes, D. Uebelhart [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 22-27.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.09.017>

121.Evaluation of synovial cytokine patterns in rheumatoid arthritis and osteoarthritis by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction / S. Wagner, P. Fritz, H. Einsele [et al.] // Rheumatol Int. – 1997. – Vol. 16, № 5. – P. 191-196. <https://doi.org/10.1007/BF01330295>

122.Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial / I. C. Helmark, U. R. Mikkelsen, J. Børglum [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. R126. <https://doi.org/10.1186/ar3064>

123. Expert Opinion on the Extensive Use of Prescription Crystalline Glucosamine Sulfate in the Multimodal Treatment of Osteoarthritis in Ukraine, Kazakhstan, Uzbekistan, and Armenia / A. M. Gnylorybov, S. K. Ter-Vartanian, I. Y. Golovach [et al.] // Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. – 2020. – Vol. 13. – P. 1179544120946743. <https://doi.org/10.1177/1179544120946743>

124. Exploring the Association of Innate Immunity Biomarkers With MRI Features in Both Early and Late Stages Osteoarthritis / S. N. Rajandran, C. A. Ma, J. R. Tan [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2020. – Vol. 7. – P. 554669. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.554669>

125. Expression and correlation of matrix metalloproteinase-7 and interleukin-15 in human osteoarthritis / Y. Tao, X. Qiu, C. Xu [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 8, № 8. – P. 9112-9118.

126. Expression profile of cytokines and chemokines in osteoarthritis patients: Proinflammatory roles for CXCL8 and CXCL11 to chondrocytes / P. Yang, J. Tan, Z. Yuan [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2016. – Vol. 40. – P. 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.08.005>

127. Exuberant expression of chemokine genes by adult human articular chondrocytes in response to IL-1beta / L. J. Sandell, X. Xing, C. Franz [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – Vol. 16, № 12. – P. 1560-1571. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.04.027>

128. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) alleviates senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the SIRT1-mTOR signaling pathway / H. Lu, C. Jia, D. Wu [et al.] // Cell Death Dis. – 2021. – Vol. 12, № 10. – P. 865. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04157-x>

129. Fields, J. K. Structural Basis of IL-1 Family Cytokine Signaling / J. K. Fields, S. Günther, E. J. Sundberg // Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1412. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01412>

130. FOXO1 Mediates Advanced Glycation End Products Induced Mouse Osteocyte-Like MLO-Y4 Cell Apoptosis and Dysfunctions / C. Zhang, W. Wei, M. Chi [et al.] // J Diabetes Res. – 2019. – Vol. 2019. – P. 6757428.

<https://doi.org/10.1155/2019/6757428>

131. Free Fatty Acids in Bone Pathophysiology of Rheumatic Diseases / K. W. Frommer, R. Hasseli, A. Schäffler [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2757. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02757>

132. Fundamentals of OA. An initiative of Osteoarthritis and Cartilage. Obesity and metabolic factors in OA / A. Batushansky, S. Zhu, R. K. Komaravolu [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2022. – Vol. 30, № 4. – P. 501-515. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.06.013>

133. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, N 10258. – P. 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

134. Gender-Related Aspects in Osteoarthritis Development and Progression: A Review / M. Peshkova, A. Lychagin, M. Lipina [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 2767. <https://doi.org/10.3390/ijms23052767>

135. Gender-specific differential expression of exosomal miRNA in synovial fluid of patients with osteoarthritis / R. Kolhe, M. Hunter, S. Liu [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 2029. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01905-y>

136. Gene-gene interactions of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in knee osteoarthritis / J. Fernández-Torres, Y. Zamudio-Cuevas, A. López-Reyes [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2018. – Vol. 45, № 5. – P. 1089-1098. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4260-2>

137. Genetic effects of common polymorphisms in estrogen receptor alpha gene on osteoarthritis: a meta-analysis / H. Ma, W. Wu, X. Yang [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8, № 8. – P. 13446-13454.

138. Genetic markers of osteoarthritis: early diagnosis in susceptible Pakistani population / Y. Badshah, M. Shabbir, H. Hayat [et al.] // *J Orthop Surg Res.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 124. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02230-x>

139. Genetic polymorphism of the estrogen receptor alpha gene and susceptibility to osteoarthritis: evidence based on 15,022 subjects / Q. Wang, X. B. Yan, Q. Q. Sun [et

al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 1047-1055.
<https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1037727>

140. Genetics of osteoarthritis / G. Aubourg, S. J. Rice, P. Bruce-Wootton, J. Loughlin // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2022. – Vol. 30, № 5. – P. 636-649.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.03.002>

141. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status / Y. Okada, S. Eyre, A. Suzuki [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – Vol. 78, № 4. – P. 446-453.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213678>

142. Genomic atlas of the human plasma proteome / B. B. Sun, J. C. Maranville, J. E. Peters [et al.] // *Nature.* – 2018. – Vol. 558, № 7708. – P. 73-79.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0175-2>

143. Genomics of body fat percentage may contribute to sex bias in anorexia nervosa / C. Hübel, H. A. Gaspar, J. R. I. Coleman [et al.] // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2019. – Vol. 180, № 6. – P. 428-438.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32709>

144. Geusens, P. P. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology / P. P. Geusens, J. P. van den Bergh // *Curr Opin Rheumatol.* – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 97-103. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000256>

145. Ghouri, A. Prospects for Therapies in Osteoarthritis / A. Ghouri, P. G. Conaghan // *Calcif Tissue Int.* – 2021. – Vol. 109, № 3. – P. 339-350.
<https://doi.org/10.1007/s00223-020-00672-9>

146. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 / S. Safiri, A. A. Kolahi, E. Smith [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 79, № 6. – P. 819-828.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216515>

147. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies / A. Cui, H. Li, D. Wang [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2020. – Vol. 29-30. – P. 100587. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>

148. Ham, D. Associations of breastfeeding duration and the total number of children breastfed with self-reported osteoarthritis in Korea women 50 years and older:

a cross-sectional study / D. Ham, S. Bae // *Epidemiol Health.* – 2023. – Vol. 45. – P. e2023044. <https://doi.org/10.4178/epih.e2023044>

149.Heilig, J. Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) signaling regulates osterix expression and cartilage matrix mineralization during endochondral ossification / J. Heilig, M. Paulsson, F. Zaucke // *Bone.* – 2016. – Vol. 83. – P. 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.10.007>

150.High-fat feeding primes the mouse knee joint to develop osteoarthritis and pathologic infrapatellar fat pad changes after surgically induced injury / K. Warmink, A. E. Kozijn, I. Bobeldijk [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2020. – Vol. 28, № 5. – P. 593-602. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.03.008>

151.Hoeksema, M. A. Nature and nurture of tissue-specific macrophage phenotypes / M. A. Hoeksema, C. K. Glass // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 281. – P. 159-167. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.005>

152.Hsu, H. Knee Osteoarthritis / H. Hsu, R. M. Siwiec // *StatPearls.* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507884/> (accessed: 06.12.2024)

153.Hulin-Curtis, S. L. Association between CCL2 haplotypes and knee osteoarthritis / S. L. Hulin-Curtis, J. L. Bidwell, M. J. Perry // *Int J Immunogenet.* – 2013. – Vol. 40, № 4. – P. 280-283. <https://doi.org/10.1111/iji.12015>

154.Hulin-Curtis, S. L. Tumour necrosis factor receptor superfamily member 11B polymorphisms and association with knee osteoarthritis in women / S. L. Hulin-Curtis, J. L. Bidwell, M. J. Perry // *Int J Immunogenet.* – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 207-209. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2012.01083.x>

155.Human osteoarthritic synovium impacts chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells via macrophage polarisation state / N. Fahy, M. L. de Vries-van Melle, J. Lehmann [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2014. – Vol. 22, № 8. – P. 1167-1175. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.05.021>

156.Hunter, D. J. Osteoarthritis / D. J. Hunter, S. Bierma-Zeinstra // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, № 10182. – P. 1745-1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)

157. Hyaluronic acid viscosupplementation and osteoarthritis: current uses and future directions / E. J. Strauss, J. A. Hart, M. D. Miller [et al.] // *Am J Sports Med.* – 2009. – Vol. 37, № 8. – P. 1636-1644. <https://doi.org/10.1177/0363546508326984>

158. Identification of five hub immune genes and characterization of two immune subtypes of osteoarthritis / L. Pan, F. Yang, X. Cao [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – Vol. 14. – P. 1144258. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1144258>

159. Identification of gene biomarkers in patients with postmenopausal osteoporosis / C. Yang, J. Ren, B. Li [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 1065-1073. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9752>

160. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data / I. Tachmazidou, K. Hatzikotoulas, L. Southam [et al.] // *Nat Genet.* – 2019. – Vol. 51, № 2. – P. 230-236. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0327-1>

161. Identification of Synovial Fluid Biomarkers for Knee Osteoarthritis and Correlation with Radiographic Assessment / F. Monibi, B. L. Roller, A. Stoker [et al.] // *J Knee Surg.* – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 242-247. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549022>

162. IgE-mediated mast cell activation promotes inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis / Q. Wang, C. M. Lepus, H. Raghu [et al.] // *Elife.* – 2019. – Vol. 8. – P. e39905. <https://doi.org/10.7554/eLife.39905>

163. IL-15 and IL15RA in Osteoarthritis: Association With Symptoms and Protease Production, but Not Structural Severity / S. C. Warner, A. Nair, R. Marpadga [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1385. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01385>

164. IL-17 and immunologically induced senescence regulate response to injury in osteoarthritis / H. J. Faust, H. Zhang, J. Han [et al.] // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 130, № 10. – P. 5493-5507. <https://doi.org/10.1172/JCI134091>

165. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages / A. Bhattacharjee,

M. Shukla, V. P. Yakubenko [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2013. – Vol. 54. – P. 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.553>

166.IL-6 exhibits both cis- and trans-signaling in osteocytes and osteoblasts, but only trans-signaling promotes bone formation and osteoclastogenesis / N. E. McGregor, M. Murat, J. Elango [et al.] // *J Biol Chem.* – 2019. – Vol. 294, № 19. – P. 7850-7863. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008074>

167.IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity / M. J. Pearson, D. Herndler-Brandstetter, M. A. Tariq [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 3451. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03759-w>

168.IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals / K. F. Rodrigues, N. T. Pietrani, A. A. Bosco [et al.] // *Arch Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 61, № 5. – P. 438-446. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000254>

169.Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial / N. Goncalves-Mendes, J. Talvas, C. Dualé [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 65. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00065>

170.Implication of interleukin 18 in production of matrix metalloproteinases in articular chondrocytes in arthritis: direct effect on chondrocytes may not be pivotal / S. M. Dai, Z. Z. Shan, K. Nishioka, K. Yudoh // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 5. – P. 735-742. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.026088>

171.Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the global burden of disease study 2017 / Z. Jin, D. Wang, H. Zhang [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 79, № 8. – P. 1014-1022. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217050>

172.Increased frequency of peripheral blood follicular helper T cells and elevated serum IL-21 levels in patients with knee osteoarthritis / Y. Shan, C. Qi, Y. Liu [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 1095-1102. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6132>

173. Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis / Y. Duan, D. Hao, M. Li [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 985-990. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1731-8>

174. Induction of an inflammatory and prodegradative phenotype in autologous fibroblast-like synoviocytes by the infrapatellar fat pad from patients with knee osteoarthritis / F. Eymard, A. Pigenet, D. Citadelle [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, № 8. – P. 2165-2174. <https://doi.org/10.1002/art.38657>

175. Influence of Bushen Huoxue decoction on beta-catenin, MMP-7 of synoviocytes in rats with knee osteoarthritis / Q. Yuan, W. B. Kan, P. F. Song [et al.] // *Zhongguo Gu Shang.* – 2012. – Vol. 25, № 9. – P. 761-765.

176. Inhibition of interleukin-17-induced effects in osteoarthritis – An in vitro study / J. Y. Mimpfen, A. J. Carr, S. G. Dakin, S. J. Snelling // *Osteoarthr. Cartil.* – 2018. – Vol. 26. – P. 118. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.02.258>

177. Interleukin-10 protects against blood-induced joint damage / N. W. Jansen, G. Roosendaal, M. J. Hooiveld [et al.] // *Br J Haematol.* – 2008. – Vol. 142, № 6. – P. 953-961. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07278.x>

178. Interleukin-15 in autoimmunity / H. Allard-Chamard, H. K. Mishra, M. Nandi [et al.] // *Cytokine.* – 2020. – Vol. 136. – P. 55258. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155258>

179. Interleukin-17A Causes Osteoarthritis-Like Transcriptional Changes in Human Osteoarthritis-Derived Chondrocytes and Synovial Fibroblasts In Vitro / J. Y. Mimpfen, M. J. Baldwin, A. P. Cribbs [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 676173. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676173>

180. Interleukin-6 plasma level increases with age in an Italian elderly population ("The Treviso Longeva"-Trelong-study) with a sex-specific contribution of rs1800795 polymorphism / D. Albani, S. Batelli, L. Polito [et al.] // *Age (Dordr).* – 2009. – Vol. 31, № 2. – P. 155-162. <https://doi.org/10.1007/s11357-009-9092-5>

181. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study / X. Chevalier, P. Goupille, A. D. Beaulieu [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61, № 3. – P. 344-352.

<https://doi.org/10.1002/art.24096>

182. Intra-articular Injection of Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells Without Adjuvant Surgery in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis / S. H. Kim, Y. P. Djaja, Y. B. Park [et al.] // *Am J Sports Med.* – 2020. – Vol. 48, № 11. – P. 2839-2849. <https://doi.org/10.1177/0363546519892278>

183. Investigation of Vitamin D Status, Age, and Body Mass Index as Determinants of Knee Osteoarthritis Severity Using the Kellgren-Lawrence Grading System in a Saudi Arabian Cohort: A Cross-Sectional Study / M. Elbashir, N. Shubayr, A. Alghathami [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. e47523. <https://doi.org/10.7759/cureus.47523>

184. Is Participation in Certain Sports Associated With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review / J. B. Driban, J. M. Hootman, M. R. Sitler [et al.] // *J Athl Train.* – 2017. – Vol. 52, № 6. – P. 497-506. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-50.2.08>

185. Is the Combination of COL1A1 Gene Polymorphisms a Marker of Injury Risk? / M. Stepien-Slodkowska, K. Ficek, P. Zietek [et al.] // *J Sport Rehabil.* – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 234-238. <https://doi.org/10.1123/jsr.2015-0151>

186. Is there association between vitamin D levels, apelin 36, and visfatin in PCOS? / E. Kiyak Caglayan, Y. Engin-Üstun, N. Sari [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 386-389. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1124260>

187. Is COL1A1 Gene rs1107946 Polymorphism Associated with Sport Climbing Status and Flexibility? / M. Saito, M. Ginszt, E. A. Semenova [et al.] // *Genes (Basel).* – 2022. – Vol. 13, № 3. – P. 403. <https://doi.org/10.3390/genes13030403>

188. Jang, S. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee / S. Jang, K. Lee, J. H. Ju // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 2619. <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>

189. Jansen, J. A. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state / J. A. Jansen, F. S. Haddad // *Ann R Coll Surg Engl.* – 2013. – Vol. 95, № 8. – P. 569-572. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2013.95.8.569>

190. Jenei-Lanzl, Z. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis - chondrocytes in

focus / Z. Jenei-Lanzl, A. Meurer, F. Zaucke // *Cell Signal.* – 2019. – Vol. 53. – P. 212-223. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.10.005>

191.Katz, J. N. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review / J. N. Katz, K. R. Arant, R. F. Loeser // *JAMA.* – 2021. – Vol. 325, № 6. – P. 568-578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>

192.Khademi, Z. Vitamin D insufficiency is associated with inflammation and deregulation of adipokines in patients with metabolic syndrome / Z. Khademi, S. Hamed-Shahraki, F. Amirkhizi // *BMC Endocr Disord.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 223. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01141-0>

193.Knee Osteoarthritis Therapy: Recent Advances in Intra-Articular Drug Delivery Systems / L. Ma, X. Zheng, R. Lin [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* – 2022. – Vol. 16. – P. 1311-1347. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S357386>

194.Lack of high BMI-related features in adipocytes and inflammatory cells in the infrapatellar fat pad (IFP) / A. J. de Jong, I. R. Klein-Wieringa, S. N. Andersen [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 186. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1395-9>

195.Lane, N. A Promising Treatment for Osteoarthritis? / N. Lane, D. Felson // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 173, № 7. – P. 580-581. <https://doi.org/10.7326/M20-4938>

196.Lee, Y. H. Association between IL-17 gene polymorphisms and circulating IL-17 levels in osteoarthritis: a meta-analysis / Y. H. Lee, G. G. Song // *Z Rheumatol.* – 2020. – Vol. 79, № 5. – P. 482-490. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-00720-2>

197.Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial / H. Gudbergesen, A. Overgaard, M. Henriksen [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 113, № 2. – P. 314-323. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa328>

198.Liu, S. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review) / S. Liu, Z. Deng, K. Chen [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2022. – Vol. 25, № 3. – P. 99. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12615>

199. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease / C. R. Scanzello, E. Umoh, F. Pessler [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2009. – Vol. 17, № 8. – P. 1040-1048. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.02.011>

200. Lorecivivint, a Novel Intraarticular CDC-like Kinase 2 and Dual-Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated Kinase 1A Inhibitor and Wnt Pathway Modulator for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase II Randomized Trial / Y. Yazici, T. E. McAlindon, A. Gibofsky [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2020. – Vol. 72, № 10. – P. 1694-1706. <https://doi.org/10.1002/art.41315>

201. Lorenzo, P. Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis / P. Lorenzo, M. T. Bayliss, D. Heinegård // *Matrix Biol*. – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 381-391. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2004.07.007>

202. Low Levels of Vitamin D Promote Memory B Cells in Lupus / E. A. Yamamoto, J. K. Nguyen, J. Liu [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 291. <https://doi.org/10.3390/nu12020291>

203. Lumbar disc degeneration is linked to a carbohydrate sulfotransferase 3 variant / Y. Q. Song, T. Karasugi, K. M. Cheung [et al.] // *J Clin Invest*. – 2013. – Vol. 123, № 11. – P. 4909-4917. <https://doi.org/10.1172/JCI69277>

204. Mabey, T. Role of Vitamin D in Osteoarthritis: Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives / T. Mabey, S. Honsawek // *Int J Endocrinol*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 383918. <https://doi.org/10.1155/2015/383918>

205. Macfarlane, E. Arthritis and the role of endogenous glucocorticoids / E. Macfarlane, M. J. Seibel, H. Zhou // *Bone Res*. – 2020. – Vol. 8. – P. 33. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-00112-2>

206. Macotela, Y. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism / Y. Macotela, J. Triebel, C. Clapp // *Trends Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 31, № 4. – P. 276-286. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004>

207. Macrophage: A Potential Target on Cartilage Regeneration / T. L. Fernandes, A. H. Gomoll, C. Lattermann [et al.] // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 111.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00111>

208.Mehana, E. E. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review / E. E. Mehana, A. F. Khafaga, S. S. El-Blehi // *Life Sci.* – 2019. – Vol. 234. – P. 116786. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116786>

209.Mind Health Before and After Total Knee Arthroplasty / I. M. Barbosa, T. G. de Sousa, L. M. Fernandes [et al.] // *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 783-786. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708519>

210.Mitochondria: Potential Targets for Osteoarthritis / X. Mao, P. Fu, L. Wang, C. Xiang // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 7. – P. 581402. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.581402>

211.MMP13 is a critical target gene during the progression of osteoarthritis / M. Wang, E. R. Sampson, H. Jin [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 5. <https://doi.org/10.1186/ar4133>

212.Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol / G. Grandi, I. Piacenti, A. Volpe, A. Cagnacci // *Gynecol Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, № 9. – P. 676-680. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.922947>

213.Modulation of Apolipoprotein D levels in human pregnancy and association with gestational weight gain / S. Do Carmo, J. C. Forest, Y. Giguère [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 92. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-92>

214.Molecular Classification of Knee Osteoarthritis / Z. Lv, Y. X. Yang, J. Li [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 725568. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.725568>

215.Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S. L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B. E. Sawaya // *J Interferon Cytokine Res.* – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 313-326. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>

216.Mościcka, P. History of autologous platelet-rich plasma: A short review / P. Mościcka, A. Przyłipiak // *J Cosmet Dermatol.* – 2021. – Vol. 20, № 9. – P. 2712-2714. <https://doi.org/10.1111/jocd.14326>

217.Multifactorial Landscape Parses to Reveal a Predictive Model for Knee

Osteoarthritis / M. Singh, S. Valecha, R. Khinda [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 11. – P. 5933. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115933>

218. Multi-omics molecular biomarkers and database of osteoarthritis / J. Li, X. Yang, Q. Chu [et al.] // *Database (Oxford)*. – 2022. – Vol. 2022. – P. baac052. <https://doi.org/10.1093/database/baac052>

219. Murphy, G. Progress in matrix metalloproteinase research / G. Murphy, H. Nagase // *Mol Aspects Med*. – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 290-308. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.002>

220. New Insights for RANKL as a Proinflammatory Modulator in Modeled Inflammatory Arthritis / M. Papadaki, V. Rinotas, F. Violitzi [et al.] // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 97. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00097>

221. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation / Z. Zhong, S. Liang, E. Sanchez-Lopez [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 560, № 7717. – P. 198-203. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0372-z>

222. NF- κ B Signaling Pathways in Osteoarthritic Cartilage Destruction / M. C. Choi, J. Jo, J. Park [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 734. <https://doi.org/10.3390/cells8070734>

223. Nguyen U. D. T. Sex Difference in OA: Should We Blame Estrogen? / U. D. T. Nguyen, F. R. Saunders, K. R. Martin // *Eur J Rheumatol*. – 2024. – Vol. 11, Suppl 1. – P. 7-14. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.20193>

224. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis / M. J. McAllister, M. Chemaly, A. J. Eakin [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2018. – Vol. 26, № 5. – P. 612-619. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.02.901>

225. Novel Mechanism for Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Inhibition of TNF- α -mediated Apoptosis in Human Lung Endothelial Cells / R. C. Oita, S. M. Camp, W. Ma [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2018. – Vol. 59, № 1. – P. 36-44. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0155OC>

226. OA Biomarkers Consortium. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium / V. B. Kraus, J. E. Collins, D. Hargrove [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2017. – Vol. 76, № 1. – P. 186-

195. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209252>

227. Obese and overweight individuals have greater knee synovial inflammation and associated structural and cartilage compositional degeneration: data from the osteoarthritis initiative / T. Kanthawang, J. Bodden, G. B. Joseph [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 217-229. <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03550-5>

228. Occupation and risk of knee osteoarthritis and knee replacement: A longitudinal, multiple-cohort study / T. A. Perry, X. Wang, L. Gates [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2020. – Vol. 50, № 5. – P. 1006-1014. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.08.003>

229. Occupational risk in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies / X. Wang, T. A. Perry, N. Arden [et al.] // *Arthritis care & research.* – 2020. – Vol. 72, № 9. – P. 1213-1223

230. Omega-6 oxylipins generated by soluble epoxide hydrolase are associated with knee osteoarthritis / A. M. Valdes, S. Ravipati, P. Pousinis [et al.] // *J Lipid Res.* – 2018. – Vol. 59, № 9. – P. 1763-1770. <https://doi.org/10.1194/jlr.P085118>

231. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships / J. S. Amberger, C. A. Bocchini, A. F. Scott, A. Hamosh // *Nucleic Acids Res.* – 2019. – Vol. 47, № D1. – P. 1038-1043. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1151>

232. Osati, S. Metabolic effects of vitamin D supplementation in vitamin D deficient patients (a double-blind clinical trial) / S. Osati, R. Homayounfar, M. Hajifaraji // *Diabetes Metab Syndr.* – 2016. – Vol. 10, Suppl 1. – P. 7-10. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.01.007>

233. Osteoporosis is associated with varus deformity in postmenopausal women with knee osteoarthritis: a cross-sectional study / C. Zhang, Z. Zhuang, X. Chen [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 694. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04580-3>

234. Pacifici, M. Osteoarthritis and chronic pain: Interleukin-6 as a common denominator and therapeutic target / M. Pacifici // *Sci Signal.* – 2022. – Vol. 15, № 744. – P. 3702. <https://doi.org/10.1126/scisignal.add3702>

235.Park, C. Y. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoarthritis: From Clinical Interventions to Cellular Evidence / C. Y. Park // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 243. <https://doi.org/10.3390/nu11020243>

236.Pattern and trend of five major musculoskeletal disorders in China from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017 / D. Wu, P. Wong, C. Guo [et al.] // *BMC Med*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 34. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01905-w>

237.Pharmaceutical therapeutics for articular regeneration and restoration: state-of-the-art technology for screening small molecular drugs / Y. Chen, H. Sun, X. Yao [et al.] // *Cell Mol Life Sci*. – 2021. – Vol. 78, № 24. – P. 8127-8155. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03983-8>

238.Plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL1Ra) predict radiographic progression of symptomatic knee osteoarthritis / M. Attur, A. Statnikov, J. Samuels [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2015. – Vol. 23, № 11. – P. 1915-1924. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.08.006>.

239.Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence / L. Gato-Calvo, J. Magalhaes, C. Ruiz-Romero [et al.] // *Ther Adv Chronic Dis*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2040622319825567. <https://doi.org/10.1177/2040622319825567>

240.Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries / J. Fang, X. Wang, W. Jiang [et al.] // *Tissue Eng Part B Rev*. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 571-585. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2019.0292>

241.Polymorphisms within the RANK and RANKL Encoding Genes in Patients with Rheumatoid Arthritis: Association with Disease Progression and Effectiveness of the Biological Treatment / J. Wielńska, K. Kolossa, J. Świerkot [et al.] // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. – 2020. – Vol. 68, № 4. – P. 24. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00590-6>

242.Postpartum Breastfeeding and Cardiovascular Risk Assessment in Women Following Pregnancy Complications / J. Yu, J. Pudwell, N. Dayan, G. N. Smith // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2020. – Vol. 29, № 5. – P. 627-635. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7894>

243.Potential Functional Benefit From Light Intensity Physical Activity in Knee Osteoarthritis / D. K. White, J. Lee, J. Song [et al.] // *Am J Prev Med.* – 2017. – Vol. 53, № 5. – P. 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.07.008>

244.Preliminary results of a phase II randomized study to determine the efficacy and safety of genetically engineered allogeneic human chondrocytes expressing TGF- β 1 in patients with grade 3 chronic degenerative joint disease of the knee / J. J. Cherian, J. Parvizi, D. Bramlet [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2015. – Vol. 23, № 12. – P. 2109-2118. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.06.019>

245.Prematurely aging mitochondrial DNA mutator mice display subchondral osteopenia and chondrocyte hypertrophy without further osteoarthritis features / J. Geurts, S. Nasi, P. Distel [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1296. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58385-w>

246.Preoperative vitamin D level does not affect the short-term functional outcome after total knee arthroplasty in elderly women / I. Y. Hwang, K. B. Park, S. W. Chang [et al.] // *Knee Surg Relat Res.* – 2020. – Vol. 32, № 1. – P. 30. <https://doi.org/10.1186/s43019-020-00050-7>

247.Presence of IL-17 in synovial fluid identifies a potential inflammatory osteoarthritic phenotype / S. J. Snelling, S. Bas, G. J. Puskas [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. e0175109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175109>

248.Presence of Magnetic Resonance Imaging-Defined Inflammation Particularly in Overweight and Obese Women Increases Risk of Radiographic Knee Osteoarthritis: The POMA Study / F. W. Roemer, A. Guermazi, M. J. Hannon [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2022. – Vol. 74, № 8. – P. 1391-1398. <https://doi.org/10.1002/acr.24568>

249.Prevalence and risk factors of osteoarthritis in patients with type 2 diabetes in Beijing, China from 2015 to 2017 / J. H. Wu, H. B. Chen, Y. Q. Wu [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2021. – Vol. 53, № 3. – P. 518-522. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2021.03.013>

250.Probing The Relation Between Vitamin D Deficiency and Progression of Medial Femoro-tibial Osteoarthritis of the Knee / H. Bassiouni, H. Aly, K. Zaky [et al.]

// Curr Rheumatol Rev. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 65-71.
<https://doi.org/10.2174/1573397112666160404124532>

251. Profibrotic Infrapatellar Fat Pad Remodeling Without M1 Macrophage Polarization Precedes Knee Osteoarthritis in Mice With Diet-Induced Obesity / E. Barboza, J. Hudson, W. P. Chang [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 1221-1232. <https://doi.org/10.1002/art.40056>

252. Profiling of inflammatory mediators in the synovial fluid related to pain in knee osteoarthritis / L. Li, Z. Li, Y. Li [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 99. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-3120-0>

253. Proinflammatory T cell polarization is already present in patients with early knee osteoarthritis / N. Rosshirt, R. Trauth, H. Platzer [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 37. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02410-w>

254. Promoter polymorphisms in IL-6 gene influence pro-inflammatory cytokines for the risk of osteoarthritis / M. Singh, S. Mastana, S. Singh [et al.] // Cytokine. – 2020. – Vol. 127. – P. 154985. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.154985>

255. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / G. Filardo, D. Previtalli, F. Napoli [et al.] // Cartilage. – 2021. – Vol. 13, Suppl 1. – P. 364-375. <https://doi.org/10.1177/1947603520931170>

256. Quercetin alleviates rat osteoarthritis by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes, modulating synovial macrophages polarization to M2 macrophages / Y. Hu, Z. Gui, Y. Zhou [et al.] // Free Radic Biol Med. – 2019. – Vol. 145. – P. 146-160. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.024>

257. Radiographic osteoarthritis at three joint sites and FRZB, LRP5, and LRP6 polymorphisms in two population-based cohorts / J. M. Kerkhof, A. G. Uitterlinden, A. M. Valdes [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – Vol. 16, № 10. – P. 1141-1149. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.02.007>

258. RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from post-menopausal women. Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis / M. Giner, M. A. Rios, M. A. Montoya [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2009. – Vol. 113, № 1-2. – P. 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.11.005>

259.RANKL/OPG ratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects / A. Corrado, A. Neve, A. Macchiarola [et al.] // J Rheumatol. – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 684-694. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120845>

260.Ratneswaran, A. Osteoarthritis year in review: genetics, genomics, epigenetics / A. Ratneswaran, M. Kapoor // Osteoarthritis Cartilage. – 2021. – Vol. 29, № 2. – P. 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.11.003>

261.Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand serum and synovial fluid level. A comparative study between rheumatoid arthritis and osteoarthritis / A. S. Ellabban, S. R. Kamel, S. S. Ahmed, A. M. Osman // Rheumatol Int. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 1589-1596. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1831-0>

262.Regulatory Mechanisms of Prg4 and Gdf5 Expression in Articular Cartilage and Functions in Osteoarthritis / Y. Takahata, H. Hagino, A. Kimura [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 4672. <https://doi.org/10.3390/ijms23094672>

263.Relationship of breastfeeding duration with joint pain and knee osteoarthritis in middle-aged Korean women: a cross-sectional study using the Korea National Health and Nutrition Examination Survey / M. Y. Kim, H. J. Kim, J. H. Noh [et al.] // BMC Womens Health. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 213. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01078-3>

264.Relationship of plasma and synovial fluid vascular endothelial growth factor with radiographic severity in primary knee osteoarthritis / N. Saetan, S. Honsawek, A. Tanavalee [et al.] // Int Orthop. – 2014. – Vol. 38, № 5. – P. 1099-1104. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-2192-y>

265.Relationships between biomarkers of cartilage, bone, synovial metabolism and knee pain provide insights into the origins of pain in early knee osteoarthritis / M. Ishijima, T. Watari, K. Naito [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 22. <https://doi.org/10.1186/ar3246>

266.Ren, G. Biochemical Markers for the Early Identification of Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis / G. Ren, R. J. Krawetz // Mol Diagn Ther. – 2018. – Vol. 22, № 6. – P. 671-682. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0362-8>

267.Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women / A. M. Valdes, M. Van Oene, D. J. Hart [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, № 2. – P. 533-9. <https://doi.org/10.1002/art.21621>.

268.Reproductive history and osteoarthritis in the Women's Health Initiative / A. Wang, N. Zawadzki, H. Hedlin [et al.] // *Scand J Rheumatol.* – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 58-67. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1751271>

269.Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling / H. Reeh, N. Rudolph, U. Billing [et al.] // *Cell Commun Signal.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 46. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0356-0>

270.Ribot, J. C. $\gamma\delta$ T cells in tissue physiology and surveillance / J. C. Ribot, N. Lopes, B. Silva-Santos // *Nat Rev Immunol.* – 2021. – Vol. 21, № 4. – P. 221-232. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00452-4>

271.Risk association of RANKL and OPG gene polymorphism with breast cancer to bone metastasis in Pashtun population of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan / F. Hayat, N. U. Khan, A. U. Khan [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 11. – P. e0276813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276813>

272.Risk factors for development of lower limb osteoarthritis in physically demanding occupations: A narrative umbrella review / B. Schram, R. Orr, R. Pope [et al.] // *Journal of occupational health.* – 2020. – Vol. 62, № 1. – P. e12103

273.Risk factors for development of lower limb osteoarthritis in physically demanding occupations: A systematic review and meta-analysis / E. F. D. Canetti, B. Schram, R. M. Orr [et al.] // *Appl Ergon.* – 2020. – Vol. 86. – P. 103097. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2020.103097>

274.Risk factors of knee osteoarthritis in Bangladeshi adults: a national survey / M. Z. Haider, R. Bhuiyan, S. Ahmed [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 333. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05253-5>

275.Risk of Periprosthetic Infection Following Intra-Articular Corticosteroid Injections After Total Knee Arthroplasty / Z. Roecker, N. D. Quinlan, J. A. Browne, B. C. Werner // *J Arthroplasty.* – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 1090-1094.

<https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.11.017>

276. Role of interleukin-8 in PiT-1 expression and CXCR1-mediated inorganic phosphate uptake in chondrocytes / D. L. Cecil, D. M. Rose, R. Terkeltaub, R. Liu-Bryan // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, № 1. – P. 144-154.
<https://doi.org/10.1002/art.20748>

277. Role of TrkA signalling and mast cells in the initiation of osteoarthritis pain in the monoiodoacetate model / J. Sousa-Valente, L. Calvo, V. Vacca [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2018. – Vol. 26, № 1. – P. 84-94.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.006>

278. Role of IL-17 gene polymorphisms in osteoarthritis: A meta-analysis based on observational studies / H. Y. Yang, Y. Z. Liu, X. D. Zhou [et al.] // *World J Clin Cases.* – 2020. – Vol. 8, № 11. – P. 2280-2293.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i11.2280>

279. Rousseau, J. C. Soluble biological markers in osteoarthritis / J. C. Rousseau, R. Chapurlat, P. Garnero // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1759720X211040300. <https://doi.org/10.1177/1759720X211040300>

280. Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis / K. A. Timmins, R. D. Leech, M. E. Batt, K. L. Edwards // *Am J Sports Med.* – 2017. – Vol. 45, № 6. – P. 1447-1457. <https://doi.org/10.1177/0363546516657531>

281. Sabha, M. Lorecivivint, an intra-articular potential disease-modifying osteoarthritis drug / M. Sabha, B. C. Siaton, M. C. Hochberg // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2020. – Vol. 29, № 12. – P. 1339-1346.
<https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1842357>

282. Salicylic acid and derivatives // *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.* – Available at: <https://www.atccode.com/N02BA> (accessed: 09.12.2024)

283. Sampath, T. K. Discovery of bone morphogenetic proteins – A historical perspective / T. K. Sampath, A. H. Reddi // *Bone.* – 2020. – Vol. 140. – P. 115548.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115548>

284. Sen, R. Osteoarthritis / R. Sen, J. A. Hurley // *StatPearls.* – Treasure Island

(FL): StatPearls Publishing, 2025. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482326/> (accessed: 06.12.2024)

285.Sequential phosphorylation of NDEL1 by the DYRK2-GSK3 β complex is critical for neuronal morphogenesis / Y. Woo, S. J. Kim, B. K. Suh [et al.] // *Elife*. – 2019. – Vol. 8. – P. e50850. <https://doi.org/10.7554/eLife.50850>

286.Serum Inflammatory Markers in Patients With Knee Osteoarthritis: A Proteomic Approach / R. Giordano, K. K. Petersen, H. H. Andersen [et al.] // *Clin J Pain*. – 2020. – Vol. 36, № 4. – P. 229-237. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000804>

287.Serum keratan sulfate is a promising marker of early articular cartilage breakdown / S. Wakitani, M. Nawata, A. Kawaguchi [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – Vol. 46, № 11. – P. 1652-1656. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem220>

288.Serum levels of interleukin-17 and adiponectin are associated with infrapatellar fat pad volume and signal intensity alteration in patients with knee osteoarthritis / K. Wang, J. Xu, J. Cai [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 193. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1088-9>

289.Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee / S. Naik, S. Sahu, D. Bandyopadhyay, S. Tripathy // *Indian J Med Res*. – 2021. – Vol. 154, № 3. – P. 491-496. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_873_19

290.Serum levels of resistin and interleukin-17 are associated with increased cartilage defects and bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis / K. Wang, J. Xu, J. Cai [et al.] // *Mod Rheumatol*. – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 339-344. <https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1205777>

291.Sharma, L. Osteoarthritis of the Knee / L. Sharma // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384, № 1. – P. 51-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1903768>

292.Shi, J. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death / J. Shi, W. Gao, F. Shao // *Trends Biochem Sci*. – 2017. – Vol. 42, № 4. – P. 245-254. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.10.004>

293.Singh, S. Role of hyaluronic Acid in early diagnosis of knee osteoarthritis /

S. Singh, D. Kumar, N. R. Sharma // J Clin Diagn Res. – 2014. – Vol. 8, № 12. – P. 04-07. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/11732.5342>

294.Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update / E. E. Nagy, C. Nagy-Finna, H. Popoviciu, B. Kovács // Clin Interv Aging. – 2020. – Vol. 15. – P. 501-518. <https://doi.org/10.2147/CIA.S242288>

295.Spolski, R. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential / R. Spolski, W. J. Leonard // Nat Rev Drug Discov. – 2014. – Vol. 13, № 5. – P. 379-395. <https://doi.org/10.1038/nrd4296>

296.Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain / S. Zhu, J. Zhu, G. Zhen [et al.] // J Clin Invest. – 2019. – Vol. 129, № 3. – P. 1076-1093. <https://doi.org/10.1172/JCI121561>

297.SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity / N. Keiran, V. Ceperuelo-Mallafre, E. Calvo [et al.] // Nat Immunol. – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 581-592. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0372-7>

298.Sun, F. Therapeutic mechanisms of ibuprofen, prednisone and betamethasone in osteoarthritis / F. Sun, Y. Zhang, Q. Li // Mol Med Rep. – 2017. – Vol. 15, № 2. – P. 981-987. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6068>

299.Sun, H. Y. RETRACTED: Inhibition of the p38-MAPK signaling pathway suppresses the apoptosis and expression of proinflammatory cytokines in human osteoarthritis chondrocytes / H. Y. Sun, K. Z. Hu, Z. S. Yin // Cytokine. – 2017. – Vol. 90. – P. 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.11.002>

300.Superior responsiveness of the pain and function sections of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) as compared to the Lequesne-Algofunctional Index in patients with osteoarthritis of the lower extremities / R. Theiler, O. Sangha, S. Schaeren [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 1999. – Vol. 7, № 6. – P. 515-519. <https://doi.org/10.1053/joca.1999.0262>

301.Symptomatic bone marrow lesions induced by reduced bone mineral density in middle-aged women: a cross-sectional Japanese population study / S. Ota, D. Chiba,

E. Sasaki [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 113.
<https://doi.org/10.1186/s13075-019-1900-4>

302.Synergism between tumor necrosis factor alpha and interleukin-17 to induce IL-23 p19 expression in fibroblast-like synoviocytes / M. Goldberg, O. Nativ, N. Luknar-Gabor [et al.] // *Mol Immunol.* – 2009. – Vol. 46, № 8-9. – P. 1854-1859.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.01.004>

303.Synergistic Roles of Macrophages and Neutrophils in Osteoarthritis Progression / M. F. Hsueh, X. Zhang, S. S. Wellman [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, № 1. – P. 89-99. <https://doi.org/10.1002/art.41486>

304.Synovial cell cross-talk with cartilage plays a major role in the pathogenesis of osteoarthritis / C. H. Chou, V. Jain, J. Gibson [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 10868. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67730-y>

305.Synovial Cytokines Significantly Correlate with Osteoarthritis-Related Knee Pain and Disability: Inflammatory Mediators of Potential Clinical Relevance / T. A. Nees, N. Rosshirt, J. A. Zhang [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, № 9. – P. 1343. <https://doi.org/10.3390/jcm8091343>

306.Synovial fluid but not plasma interleukin-8 is associated with clinical severity and inflammatory markers in knee osteoarthritis women with joint effusion / M. García-Manrique, J. Calvet, C. Orellana [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 5258. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84582-2>

307.Synovial Fluid HMGB-1 Levels are Associated with Osteoarthritis Severity / X. Ke, G. Jin, Y. Yang [et al.] // *Clin Lab.* – 2015. – Vol. 61, № 7. – P. 809-818.
<https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.141205>

308.Synovial fluid monocyte/macrophage subsets and their correlation to patient-reported outcomes in osteoarthritic patients: a cohort study / A. Gómez-Aristizábal, R. Gandhi, N. N. Mahomed [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 26. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1798-2>

309.Synovial tissue from sites of joint pain in knee osteoarthritis patients exhibits a differential phenotype with distinct fibroblast subsets / D. E. Nanus, A. Badoume, S. N. Wijesinghe [et al.] // *EBioMedicine.* – 2021. – Vol. 72. – P. 103618.

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103618>

310. Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis / A. Latourte, C. Cherifi, J. Maillet [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76, № 4. – P. 748-755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209757>

311. T Helper Cell Infiltration in Osteoarthritis-Related Knee Pain and Disability / T. A. Nees, N. Rosshirt, J. A. Zhang [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 2423. <https://doi.org/10.3390/jcm9082423>

312. Targeting chronic innate inflammatory pathways, the main road to prevention of osteoarthritis progression / G. Herrero-Beaumont, S. Pérez-Baos, O. Sánchez-Pernaute [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2019. – Vol. 165. – P. 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.030>

313. Targeting IL-22 and IL-22R protects against experimental osteoarthritis / C. Yi, Y. Yi, J. Wei [et al.] // *Cell Mol Immunol.* – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 1329-1331. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0491-y>

314. The ability of systemic biochemical markers to reflect presence, incidence, and progression of early-stage radiographic knee and hip osteoarthritis: data from CHECK / W. E. Van Spil, P. M. Welsing, S. M. Bierma-Zeinstra [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2015. – Vol. 23, № 8. – P. 1388-1397. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.023>

315. The Burden of Osteoarthritis in the Middle East and North Africa Region From 1990 to 2019 / A. Shamekh, M. Alizadeh, S. A. Nejadghaderi [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2022. – Vol. 9. – P. 881391. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.881391>

316. The chemokine receptor CCR5 plays a role in post-traumatic cartilage loss in mice, but does not affect synovium and bone / K. Takebe, M. F. Rai, E. J. Schmidt, L. J. Sandell // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 454-61. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.12.002>

317. The combination of an inflammatory peripheral blood gene expression and imaging biomarkers enhance prediction of radiographic progression in knee osteoarthritis / M. Attur, S. Krasnokutsky, H. Zhou [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 208. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02298-6>

318.The correlation of vitamin D level with body mass index in women with polycystic ovary syndrome / A. Nowak, M. Wojtowicz, K. Baranski [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2023. – Vol. 94, № 11. – P. 883-888. <https://doi.org/10.5603/GP.a2023.0037>

319.The Cost of Joint Replacement: Comparing Two Approaches to Evaluating Costs of Total Hip and Knee Arthroplasty / J. A. Palsis, T. S. Brehmer, V. D. Pellegrini [et al.] // *J Bone Joint Surg Am.* – 2018. – Vol. 100, № 4. – P. 326-333. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00161>

320.The Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) as Potential Targets to Treat Osteoarthritis: Perspectives From a Review of the Literature / C. Lambert, J. Zappia, C. Sanchez [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 7. – P. 607186. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.607186>

321.The Decisive Case-Control Study Elaborates the Null Association between ESR1 XbaI and Osteoarthritis in Asians: A Case-Control Study and Meta-Analysis / Y. H. Huang, W. H. Fang, D. J. Tsai [et al.] // *Genes (Basel).* – 2021. – Vol. 12, № 3. – P. 404. <https://doi.org/10.3390/genes12030404>

322.The effects of sprifermin on symptoms and structure in a subgroup at risk of progression in the FORWARD knee osteoarthritis trial / H. Guehring, F. Moreau, B. Daelken [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2021. – Vol. 51, № 2. – P. 450-456. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.03.005>

323.The expanding spectrum of neurological disorders of phosphoinositide metabolism / J. R. Volpatti, A. Al-Maawali, L. Smith [et al.] // *Dis Model Mech.* – 2019. – Vol. 12, № 8. – P. 038174. <https://doi.org/10.1242/dmm.038174>

324.The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee / A. J. MacGregor, Q. Li, T. D. Spector, F. M. Williams // *Rheumatology (Oxford).* – 2009. – Vol. 48, № 3. – P. 277-280. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken475>

325.The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement / T. J. Mäkinen, J. J. Alm, H. Laine [et al.] // *Bone.* – 2007. – Vol. 40, № 4. – P. 1041-1047. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.11.013>

326.The Metabolic Signature of Macrophage Responses / A. Viola, F. Munari, R. Sánchez-Rodríguez [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1462. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01462>

327.The Prevalence of Symptomatic Knee Osteoarthritis in China: Results From the China Health and Retirement Longitudinal Study / X. Tang, S. Wang, S. Zhan [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68, № 3. – P. 648-653. <https://doi.org/10.1002/art.39465>

328.The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – Vol. 1813, № 5. – P. 878-888. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>

329.The relationship between synovial fluid VEGF and serum leptin with ultrasonographic findings in knee osteoarthritis / H. R. Kim, J. H. Lee, K. W. Kim [et al.] // *Int J Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 19, № 3. – P. 233-240. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12486>

330.The relationships between bone mineral density and radiographic features of hand or knee osteoarthritis in older adults: data from the Dong-gu Study / L. Wen, M. H. Shin, J. H. Kang [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55, № 3. – P. 495-503. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev377>

331.The role of adipose tissue secretion in the creation and pain level in osteoarthritis / A. Askari, P. Arasteh, R. Homayounfar [et al.] // *Endocr Regul.* – 2020. – Vol. 54, № 1. – P. 6-13. <https://doi.org/10.2478/enr-2020-0002>

332.The role of TNFRSF11B in development of osteoarthritic cartilage / A. Rodríguez Ruiz, M. Tuerlings, A. Das [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2022. – Vol. 61, № 2. – P. 856-864. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab440>

333.The Role of Vitamin D in Early Knee Osteoarthritis and Its Relationship with Their Physical and Psychological Status / A. Alabajos-Cea, L. Herrero-Manley, L. Suso-Martí [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 4035. <https://doi.org/10.3390/nu13114035>

334.The Roles of RANK/RANKL/OPG in Cardiac, Skeletal, and Smooth Muscles in Health and Disease / L. Marcadet, Z. Bouredji, A. Argaw, J. Frenette //

Front Cell Dev Biol. – 2022. – Vol. 10. – P. 903657.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.903657>

335.The systemic effects of platelet-rich plasma injection / A. S. Wasterlain, H. J. Braun, A. H. Harris [et al.] // Am J Sports Med. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 186-193.
<https://doi.org/10.1177/0363546512466383>

336.The transcriptional coactivator and histone acetyltransferase CBP regulates neural precursor cell development and migration / M. Schoof, M. Launspach, D. Holdhof [et al.] // Acta Neuropathol Commun. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 199.
<https://doi.org/10.1186/s40478-019-0849-5>

337.Therapeutics of osteoarthritis and pharmacological mechanisms: A focus on RANK/RANKL signaling / J. Liang, L. Liu, H. Feng [et al.] // Biomed Pharmacother. – 2023. – Vol. 167. – P. 115646. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115646>

338.Thomas, S. Signaling network regulating osteogenesis in mesenchymal stem cells / S. Thomas, B. G. Jaganathan // J Cell Commun Signal. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 47-61. <https://doi.org/10.1007/s12079-021-00635-1>

339.TLR4 signalling in osteoarthritis--finding targets for candidate DMOADs / R. Gómez, A. Villalvilla, R. Largo [et al.] // Nat Rev Rheumatol. – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 159-170. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.209>

340.Topical products for joint and muscular pain // Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. – Available at: <https://www.atccode.com/M02A> (accessed: 09.12.2024)

341.Traditional and modern management strategies for rheumatoid arthritis / M. Akram, M. Daniyal, S. Sultana [et al.] // Clin Chim Acta. – 2021. – Vol. 512. – P. 142-155. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.003>

342.Triamcinolone acetonide activates an anti-inflammatory and folate receptor-positive macrophage that prevents osteophytosis in vivo / M. Siebelt, N. Korthagen, W. Wei [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2015. – Vol. 17. – P. 352.
<https://doi.org/10.1186/s13075-015-0865-1>

343.TRIM67 regulates exocytic mode and neuronal morphogenesis via SNAP47 / F. L. Urbina, S. Menon, D. Goldfarb [et al.] // Cell Rep. – 2021. – Vol. 34, № 6. – P.

108743. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108743>

344. Tumor necrosis factor- α induces ADAMTS-4 expression in human osteoarthritis chondrocytes / J. Xue, J. Wang, Q. Liu, A. Luo // *Mol Med Rep.* – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 1755-1760. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1729>

345. Two-year recovery courses of physical and mental impairments, activity limitations, and participation restrictions after total knee arthroplasty among working-age patients / T. H. Hylkema, S. Brouwer, R. E. Stewart [et al.] // *Disabil Rehabil.* – 2022. – Vol. 44, № 2. – P. 291-300. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1766583>

346. Updating the role of matrix metalloproteinases in mineralized tissue and related diseases / C. K. Tokuhara, M. R. Santesso, G. S. N. Oliveira [et al.] // *J Appl Oral Sci.* – 2019. – Vol. 27. – P. e20180596. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0596>

347. van den Bosch, M. H. J. Identifying effector molecules, cells, and cytokines of innate immunity in OA / M. H. J. van den Bosch, P. L. E. M. van Lent, P. M. van der Kraan // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2020. – Vol. 28, № 5. – P. 532-543. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.01.016>

348. VanWert, A. Salsalate - Uses, Side Effects, and More / A. VanWert // WebMD Health Corp. – Available at: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-8704/salsalate-oral/details> (accessed: 06.12.2024)

349. VGLL4 targets a TCF4-TEAD4 complex to coregulate Wnt and Hippo signalling in colorectal cancer / S. Jiao, C. Li, Q. Hao [et al.] // *Nat Commun.* – 2017. – Vol. 8. – P. 14058. <https://doi.org/10.1038/ncomms14058>

350. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis / E. Franco-Trepat, M. Guillán-Fresco, A. Alonso-Pérez [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, № 8. – P. 1178. <https://doi.org/10.3390/jcm8081178>

351. Visfatin Increases VEGF-dependent Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells during Osteoarthritis Progression / C. H. Tsai, S. C. Liu, W. H. Chung [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1315. <https://doi.org/10.3390/cells9051315>

352. Visfatin serum level and expression in subcutaneous and visceral adipose tissue in prepubertal boys / S. Novak, D. Divkovic, I. Drenjancevic [et al.] // *Pediatr*

Obes. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. 411-417. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12080>

353. Vitamin D deficiency associates with γ -tocopherol and quadriceps weakness but not inflammatory cytokines in subjects with knee osteoarthritis / T. Barker, V. T. Henriksen, V. E. Rogers [et al.] // *Redox Biol.* – 2014. – Vol. 2. – P. 466-474. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.01.024>

354. Vitamin D Deficiency Leads to Poorer Health Outcomes and Greater Length of Stay After Total Knee Arthroplasty and Supplementation Improves Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Vivek, R. Kamal, E. Perera, C. M. Gupte // *JBJS Rev.* – 2024. – Vol. 12, № 4. – P. e23.00150. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.23.00150>

355. Vitamin D deficiency, functional status, and balance in older adults with osteoarthritis / C. N. Montemor, M. T. P. Fernandes, A. S. Marquez [et al.] // *World J Clin Cases.* – 2021. – Vol. 9, № 31. – P. 9491-9499. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9491>

356. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism: An Important Predictor of Arthritis Development / M. Mukhtar, N. Sheikh, S. K. Suqaina [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 8326246. <https://doi.org/10.1155/2019/8326246>

357. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: a meta-analysis / H. M. Li, Y. Liu, R. J. Zhang [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2021. – Vol. 60, № 2. – P. 538-548. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa644>

358. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts / R. Masuyama, I. Stockmans, S. Torrekens [et al.] // *J Clin Invest.* – 2006. – Vol. 116, № 12. – P. 3150-3159. <https://doi.org/10.1172/JCI29463>

359. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review / L. Bui, Z. Zhu, S. Hawkins [et al.] // *SAGE Open Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 20503121211014073. <https://doi.org/10.1177/20503121211014073>

360. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth / A. R. Eckard, M. A. O'Riordan, J. C. Rosebush [et al.] // *Antivir Ther.* – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 315-324. <https://doi.org/10.3851/IMP3199>

361. Vitamin D supplementation for the management of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials / S. Hussain, A. Singh, M. Akhtar, A. K. Najmi // *Rheumatol Int.* – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 1489-1498. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3719-0>

362. Vitamin D suppresses proangiogenic factors in patients with ulcerative colitis: A randomized double blind placebo controlled clinical trial / M. R. Emami, A. Sharifi, M. Yaseri [et al.] // *Complement Ther Clin Pract.* – 2020. – Vol. 39. – P. 101086. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101086>

363. Vitamin D's Effect on Immune Function / P. J. Martens, C. Gysemans, A. Verstuyf, A. C. Mathieu // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1248. <https://doi.org/10.3390/nu12051248>

364. Vitamin K and D Status in Patients with Knee Osteoarthritis: An Analytical Cross-sectional Study / A. Askari, M. Ariya, S. H. Davoodi [et al.] // *Mediterr J Rheumatol.* – 2021. – Vol. 32, № 4. – P. 350-357. <https://doi.org/10.31138/mjr.32.4.350>

365. Wang, Y. Identification of the vitamin D receptor in osteoblasts and chondrocytes but not osteoclasts in mouse bone / Y. Wang, J. Zhu, H. F. DeLuca // *J Bone Miner Res.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 685-692. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2081>

366. Wojdasiewicz, P. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis / P. Wojdasiewicz, Ł. A. Poniatowski, D. Szukiewicz // *Mediators Inflamm.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 561459. <https://doi.org/10.1155/2014/561459>

367. World Health Organization, Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Chronic rheumatic conditions. Geneva: World Health Organization. – Geneva, 2024. – Available at: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (accessed: 06.12.2024)

368. Yang, C. Y. ADAMTS and ADAM metalloproteinases in osteoarthritis - looking beyond the 'usual suspects' / C. Y. Yang, A. Chanalaris, L. Troeberg // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2017. – Vol. 25, № 7. – P. 1000-1009. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.02.791>

369.Yeasmin, F. Natural Salicylates and Their Roles in Human Health / F. Yeasmin, H. W. Choi // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 23. – P. 9049. <https://doi.org/10.3390/ijms21239049>

370.Zaharija, B. The TRIOBP Isoforms and Their Distinct Roles in Actin Stabilization, Deafness, Mental Illness, and Cancer / B. Zaharija, B. Samardžija, N.J. Bradshaw // Molecules. – 2020. – Vol. 25, № 21. – P. 4967. <https://doi.org/10.3390/molecules25214967>