

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



ЦВИНГЕР СВЕЛАНА МАТВЕЕВНА

**СУБКЛИНИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ
ОСТЕОАРТРОЗОМ: ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ И КРИТЕРИИ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор А.В. Говорин

Чита – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Эпидемиология и современные представления о патогенезе остеоартроза.....	13
1.2 Место сердечно-сосудистых заболеваний в структуре коморбидности у больных остеоартрозом: общие факторы риска и взаимоотношающегося течения.....	17
1.3 Эндотелиальная дисфункция и ее роль в развитии и прогрессировании остеоартроза и атеросклероза.....	29
1.4 Нарушения в обмене липопротеинов у больных остеоартрозом и атеросклерозом.....	35
1.5 Роль воспалительных цитокинов, адипокинов и матриксных металлопротеиназ в развитии остеоартрита и атеросклероза.....	37
1.6 Генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в развитии и прогрессировании остеоартроза и атеросклероза.....	51
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	54
2.2. Характеристика контрольной группы.....	55
2.3 Общее клиническое обследование.....	56
2.4 Исследование количества циркулирующих эндотелиальных клеток.....	63
2.5. Исследование концентрации адипокинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ – 3 и – 13 в сыворотке крови	64
2.6. Молекулярно-генетическое исследование.....	65
2.7. Статистическая обработка материала.....	66
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1 Популяционная и клиническая характеристика обследуемых пациентов.....	67
3.2 Закономерности формирования эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом	
3.2.1 Количественный и качественный состав пула циркулирующих эндотелиальных клеток у больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия субклинического атеросклероза.....	81
3.2.2 Изменение количественного и качественного состава общего пула циркулирующих эндотелиальных клеток у больных первичным остеоартрозом в зависимости от стадии и тяжести процесса.....	87
3.3 Особенности нарушений обмена липопротеинов у больных первичным остеоартрозом	
3.3.1 Изменение липидного состава плазмы крови больных остеоартрозом в зависимости от наличия субклинического атеросклероза	98
3.3.2 Взаимосвязь нарушений обмена липопротеинов со стадией и тяжестью остеоартроза.....	102
3.4 Некоторые механизмы реализации «low grade inflammation» у больных первичным остеоартрозом.....	107

3.4.1 Изменение баланса адипокинов в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия латентного атеросклероза.....	107
3.4.2 Содержание адипокинов в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от стадии, тяжести заболевания.....	108
3.4.3 Изменение баланса цитокинов в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия субклинического атеросклероза.....	111
3.4.5 Содержание цитокинов в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от стадии, тяжести заболевания.....	113
3.4.6 Изменение концентрации матричных металлопротеиназ (-3; -13) в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия субклинического атеросклероза.....	115
3.4.7 Содержание матричных металлопротеиназ (-3; -13) в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от стадии, тяжести заболевания	116
3.5 Генетическая обусловленность развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.....	119
3.5.1 Распределения генотипов матричных металлопротеиназ – 3 и – 13 у больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия субклинического атеросклероза.....	119
3.5.2 Изменение сывороточных уровней матричных металлопротеиназ -3 и -13 в зависимости от распределения генотипов у больных первичным остеоартрозом.....	122
3.6 Прогнозирование риска раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.....	124
3.6.1 Корреляционный анализ изученных показателей.....	124
3.6.2 Многофакторная модель прогнозирования тяжелого течения остеоартроза.....	127
3.6.3 Многофакторная модель прогнозирования раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.....	129
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	140
ВЫВОДЫ.....	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) – наиболее частая причина болей в суставах у пациентов, обращающихся за медицинской помощью [20, 34]. На долю ОА приходится 36 млн. амбулаторных приемов и 750 тыс. госпитализаций в год (ESCEO). В зависимости от выбранных критериев диагностики частота ОА в мировой популяции колеблется от 10% до 33% [200, 344]. В экономиках развитых стран затраты на ОА составляют 1,5–2% ВВП в год [236]. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении распространенности первичного ОА среди населения как Европейских, так и Азиатских стран [34, 243, 297, 300, 357, 358,]. Серьезность проблемы ОА в мировом масштабе отмечают эксперты Международного общества по изучению ОА (OARSI) и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), что нашло отражение в совместном документе от 2016 года [168].

Степень разработанности темы исследования

Известно, что ОА в силу многофакторной обусловленности, имеет высокий коморбидный индекс. Лидирующие позиции среди сопутствующей ему патологии занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение и сахарный диабет 2 типа [95, 98, 106, 109]. Частота атеросклероза (АТ) и ассоциированных с ним состояний среди больных ОА по данным разных авторов колеблется от 12% до 89%, составляя в среднем около 59% [109, 195, 197]. Атеросклероз и ассоциированные с ним состояния — это основная причина смерти больных ОА [264, 273, 322]. Изучены факторы риска смерти у пациентов с ОА, и, по мнению большинства авторов, ими являются тяжесть течения заболевания (выраженность боли и нарушения функции сустава), пожилой возраст и наличие коморбидной патологии [153, 273, 339]. Между тем, работ, посвященных изучению непосредственного вклада первичного ОА в ранее

развитие АТ у пациентов молодого и среднего возраста практически нет. В этой связи представляется актуальным проведение комплексного исследования по изучению клинико-патогенетических закономерностей раннего развития атеросклероза у больных первичным ОА молодого и среднего возраста.

Цель исследования

Установить клинические и патогенетические закономерности формирования атеросклероза у больных первичным остеоартрозом и разработать прогностические критерии его раннего развития.

Задачи исследования

1. Изучить частоту субклинического атеросклероза у больных первичным остеоартрозом методом дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий.
2. Оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции на основании определения уровня циркулирующих эндотелиальных клеток и субпопуляций эндотелиоцитов в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия латентного атеросклероза.
3. Изучить особенности содержания в крови сывороточных липопротеидов и апопротеинов (А1, А2, В100) у больных первичным остеоартрозом в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия атеросклероза.
4. Определить закономерности изменений содержания адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, резистина) в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от тяжести течения заболевания и оценить роль выявленных нарушений в развитии атеросклероза у данной категории пациентов.
5. Исследовать содержание в крови матриксных металлопротеиназ-3,-13 и цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-10, IL-33) у больных первичным остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом и без такового.

6. Изучить полиморфизм и экспрессию генов ММП 3 – rs 3025058; ММП 13 – rs 2252070 в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия атеросклероза.
7. Оценить характер взаимосвязей между изученными клиническими (тяжесть течения остеоартроза), лабораторными (липопротеиды, апопротеины, цитокины, адипокины, матриксные металлопротеиназы), показателями, маркерами эндотелиальной дисфункции и наличием атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.
8. На основании многофакторного регрессионного анализа определить дополнительные прогностические маркеры тяжелого течения первичного остеоартроза.
9. Разработать прогностические критерии раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

Научная новизна

У больных первичным остеоартрозом молодого и среднего возраста установлен высокий риск развития раннего атеросклероза, частота которого при проведении дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий составила 39%. Выявлены клинические, биохимические и генетические особенности, предрасполагающие к раннему развитию атеросклероза у данной категории пациентов. Показано, что тяжесть течения остеоартроза ассоциирована с ранним развитием атеросклероза у этой когорты пациентов.

Впервые установлено, что часто встречающаяся у больных первичным остеоартрозом эндотелиальная дисфункция, характеризуется преобладанием в общем пуле циркулирующих эндотелиальных клеток погибших эндотелиоцитов, а уровень прогениторных клеток снижается по мере прогрессирования суставного синдрома. Наименьшее количество прогениторных клеток и самое большое количество погибших эндотелиоцитов зафиксировано у пациентов с первичным остеоартрозом и субклиническим атеросклерозом.

У больных первичным остеоартрозом выявлены значительные нарушения в липидном составе плазмы крови, который характеризуется увеличением

содержания холестерина в составе липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, а также снижением уровня холестерина в составе липопротеидов высокой плотности. При этом нарушения соотношения АпоВ100/АпоА1 были более выражены у больных остеоартрозом с наличием субклинического атеросклероза.

Установлено, что выявленные у больных первичным остеоартрозом нарушения баланса адипокинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ патогенетически взаимосвязаны с ранним развитием атеросклероза у данной категории пациентов. Содержание адипонектина и адипсина снижается, а уровни IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-10 и IL-33 нарастают в сыворотке крови больных остеоартрозом и субклиническим атеросклерозом в сравнении с пациентами с остеоартрозом и отсутствием атеросклероза. Также наиболее высокие уровни матриксной металлопротеиназы-3 и низкие матриксной металлопротеиназы-13 зафиксированы у больных остеоартрозом в сочетании с латентным атеросклерозом.

Впервые установлено, что носительство гетерозиготного TC полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-13 чаще встречается в группе пациентов остеоартрозом с наличием атеросклероза, при этом сывороточные концентрации матриксной металлопротеиназы-13 не зависят от генотипического типа полиморфизма гена MMP-13 rs2252070 T/C. Непосредственного влияния полиморфизма гена MMP-3 rs3025058 T/C на риск развития атеросклероза и концентрацию кодируемой матриксной металлопротеиназы в сыворотке крови у больных остеоартрозом установлено не было.

Выявленные корреляционные взаимосвязи изученных лабораторных и клинических показателей у больных первичным остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом позволили установить наличие связи между тяжестью течения остеоартроза, активностью воспалительного процесса (содержание в сыворотке крови адипонектина, TNF- α , IL-1 β , MCP-1, MMP-3), нарушением обмена липидов (сывороточный уровень триглицеридов), апобелков

(соотношение АпоВ100/АпоАІ), дисфункцией эндотелия (количество живых эндотелиальных клеток в циркулирующей крови) и ранним развитием атеросклероза.

Впервые у больных первичным остеоартрозом на основании многофакторного регрессионного анализа (с поправкой на традиционные факторы риска - артериальная гипертензия, курение) определены прогностические критерии раннего развития атеросклероза - тяжесть течения остеоартроза, показатель индекса АпоВ100/АпоАІ, уменьшение содержания адипонектина, повышение уровней провоспалительных цитокинов (МСР-1, ІІ-6) и матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови, тип циркулирующих эндотелиальных клеток), а также установлены дополнительные факторы тяжелого течения суставного синдрома у этой категории больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе раскрыты основные клиничко-патогенетические механизмы раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом. Показана необходимость проведения дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий у больных первичным остеоартрозом, а также исследование липидного обмена. Выявленный субклинический атеросклероз у пациентов с первичным остеоартрозом является основанием для проведения дифференцированной гиполипидемической терапии, что позволит существенно снизить риск сосудистых осложнений у этой категории больных.

На основании полученных данных разработаны прогностические факторы риска раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

Методология и методы исследования

Проведенное нами исследование являлось одномоментным и включало в себя сопоставление результатов, полученных при обследовании пациентов. В настоящей работе проводились: сбор анамнеза, оценка клинических особенностей пациентов с первичным полиостеоартрозом, инструментальные исследования. Лабораторная диагностика включала клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови (мочевина, креатинин, общий белок, глюкоза,

электролиты крови, АЛТ, АСТ, СРБ, ревматоидный фактор, мочевая кислота, липидный спектр с определением содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности). Использованы следующие функциональные методики: ЭКГ на двенадцатиканальном электрокардиографе «Кардиотехника» (Россия); ЭхоКГ-исследование для верификации атеросклеротического поражения проводилось с помощью ультразвуковой системы «VIVID S5» (США), рентгенологическое исследование суставов проводилось в соответствии со стандартными методиками укладок. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей с определением толщины комплекса интима-медиа проводилось на аппарате Voluson E8 производства GE Healthcare, определение концентрации матриксных металлопротеиназ проводилось сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови; молекулярно-генетический анализ осуществляли методом ПЦР «SNP-экспресс-РВ. Количество СЕС в кровотоке проведено на аппарате, методом проточной цитофлуометрии. Исследование содержания в крови про/противовоспалительных цитокинов, адипокинов, аполипопротеинов проводилось методом проточной цитофлуометрии с использованием набора Human Inflammation Panel фирмы Biolegend.

В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне одномоментного исследования в параллельных группах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных первичным остеоартрозом установлена высокая частота субклинического атеросклероза, которая нарастает по мере увеличения тяжести течения основного заболевания. При первичном остеоартрозе развивается эндотелиальная дисфункция, характер и выраженность которой зависит от стадии и степени тяжести остеоартроза, а также от наличия субклинического атеросклероза.

2. У больных первичным остеоартрозом развивается мобилизационная дислипидемия с повышением в сыворотке крови проатерогенных липопротеидов (холестерина в составе липопротеидов низкой плотности), триглицеридов и аполипопротеина В100 на фоне сниженного содержания холестерина в составе липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина А1. Наиболее атерогенный липидный профиль отмечается в группе пациентов с первичным остеоартрозом в сочетании с латентным атеросклерозом.

3. При первичном остеоартрозе выявлены значительные нарушения содержания в крови адипокинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ, выраженность которых зависит от рентгенологической стадии, тяжести основного заболевания и наличия субклинического атеросклероза. У пациентов с первичным остеоартрозом генотип ТС гена матриксной металлопротеиназы-13 ассоциирован с ранним развитием атеросклероза.

4. Факторами, определяющими тяжесть течения остеоартроза среди изученных показателей, являются: наличие субклинического атеросклероза, уровень триглицеридов в крови, содержание адипокина - адипонектина, провоспалительных цитокинов (IL-1 β ; TNF- α) и матриксной металлопротеиназы-3, а также тип циркулирующих эндотелиальных клеток.

5. Тяжесть течения остеоартроза, показатель индекса АпоВ100/АпоА1, содержание в сыворотке крови некоторых маркеров воспаления (адипонектина, MCP-1; IL-6, матриксной металлопротеиназы-3), а также тип циркулирующих эндотелиальных клеток обладают высокой прогностической значимостью для оценки риска развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

Внедрение результатов в практику

Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» кафедр поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, госпитальной терапии и эндокринологии, терапии ФПК и ППС и лечебно-диагностическую практику поликлинических подразделений ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы. По материалам работы издано

методическое письмо «Ведение пациента с остеоартритом в условиях коморбидности» (Чита, 2020).

Апробация работы

Результаты исследования доложены на международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2018); IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2019); конкурсе, объявленном «Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» по программе «УМНИК» (Чита, 2019); VI, VII, VIII Съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2018-2020). В виде устного доклада представлены на Международной ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Современная ревматология – эволюция взглядов», Москва, 2019 г.

Степень достоверности результатов исследования и личный вклад автора

Лично автором сформулирована идея и гипотеза исследования, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Определена цель, задачи и разработан дизайн работы. Автором проведен анализ когорты пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью в ГУЗ «Клинический медицинский центр», города Читы по поводу болей в суставах за период 2017-2019 годы. Стратификация пациентов для проведения исследования, согласно выбранным критериям включения и исключения. Написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций осуществлялась лично автором. Диссертантом самостоятельно изучены параметры рентгенологического, электрокардиографического, эхокардиографического, ультразвукового и лабораторных методов исследования. Подробно проведен статистический анализ

данных, разработаны дополнительные прогностические критерии раннего развития атеросклероза у больных первичным полиостеоартрозом.

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 23 научные работы, из них 11 статей - в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 214 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 рисунками и 34 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 165 отечественных и 254 зарубежных источников.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и современные представления о патогенезе остеоартрита

Остеоартрит является часто встречающимся заболеванием, как в России, так и в мировой популяции в целом. Клинические проявления ОА фиксируются более чем у 10% жителей земного шара, в Российской Федерации (РФ) частота ОА среди населения старше 18 лет составляет 13%, еще чаще встречаются рентгенологические признаки данного заболевания [129, 200]. Согласно оценке Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO), на ОА приходится 36млн. амбулаторных приемов и 750тыс. госпитализаций в год. В экономиках развитых стран затраты на ОА составляют 1,5–2% ВВП в год [232, 265].

Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте распространенности ОА в популяции [34, 45, 107, 168, 183, 298]. Так, результаты анализа заболеваемости взрослого населения болезнями костно-мышечной системы (БКМС) в РФ за период 2013-2017 года, проведенного Р.М. Балабановой и соавторами на основании статистических отчетов Минздрава России по данным формы №12 в восьми федеральных округах, демонстрирует лидерство ОА как по показателю заболеваемости (более 4 млн человек – четверть всех БКМС), так и по показателю распространенности – 3670,4 случаев на 100 тыс. населения. В работе отмечена стабильная тенденция к росту заболеваемости ОА за исследуемый период [21]. Эпидемиологическое исследование распространенности ревматических заболеваний (РЗ), включающее 12 регионов РФ, выполненное Е.А. Галушко и Е.Л. Насоновым, также обозначило первую позицию ОА в нозологической структуре РЗ, распространенность которого в пересчете на всех жителей РФ старше 18 лет составила 13%. Полученные в работе данные о распространенности ОА, в 5 раз превысили таковые показатели

официальной статистики [34]. Недоучет данной патологии в РФ отмечен и Л.В. Меньшиковой, которая изучала заболеваемость ОА в Иркутской области, так по данным на 2006 она составила 8058,9/100 тыс. населения и была более чем в 2 раза выше в сравнении с данными официальной статистики, которые фиксировались по обращаемости – 3633,5/100 тыс. [89]. Вероятно, и в других регионах РФ истинная картина отличается от статистических показателей.

Частота ОА на примере европейской популяции изучена в исследовании EPOSA (2011-2012гг.), включавшем 6 стран, в зависимости от локализации ОА встречался в 16,3%-19% случаев. Фремингемское исследование, проведенное в США в 2005 г., также в зависимости от поражаемой патологическим процессом группы суставов продемонстрировало разброс распространенности ОА от 19,6% до 33%. Канадские ученые указывают на частоту ОА равную 7,5% - 12,1%. [232, 343, 344]. Есть данные о распространенности ОА в популяциях Вьетнама [320], Индии [356] и Бангладеша [358], там частота ОА колеблется в пределах 4,1% и 11,3%. Относительно низкая распространенность ОА от 2,3% до 4,1% зафиксирована в работах из Бразилии [376], Мексики [214], Ирана [297], Пакистана [357].

При проведении эпидемиологических исследований, касающихся ОА, существует ряд особенностей, которые обуславливают широкий разброс получаемых данных. Частота заболевания растет по мере увеличения возрастной категории обследуемой группы и достигает максимума у лиц пожилого и старческого возраста, а также имеет гендерные особенности – ОА чаще встречается у женщин [8, 243, 280, 281]. Кроме того, значительные колебания результатов изучения распространенности ОА обусловлены методологией проводимого анализа, ряд эпидемиологических исследований (EPOSA, EPISER) диагностировали заболевание на основании только клинических критериев, другие (Роттердамское, Пекинское) – рентгенологических признаков, третьи (ESORDIG, Epi RheumaPt) применяли комбинированный подход. Применяемые в настоящее время клинические (ACR; Альтмана и соавт., 1991г.) и рентгенологические (Келлгрена и Лоуренса, 1975 г.) диагностические критерии

ОА позволяют верифицировать процесс уже в развернутой и поздней стадии. При этом ранние диагностические критерии ОА до сих пор не разработаны, и пациенты с дебютом заболевания редко попадают в статистические учетные формы [9]. В связи с вышеизложенным, оценка истинной распространенности ОА в популяции представляется затруднительной и требует разработки универсальных исследовательских программ с едиными подходами к набору диагностических критериев с учетом ранних маркеров заболевания.

В современном понимании ОА — это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро и микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы [8, 232]. В данной интерпретации сустав рассматривается как отдельный орган, обладающий метаболической и иммунной активностью, а также клинико-функциональными особенностями [21]. Термин остеоартроз, принятый до недавнего времени для обозначения заболевания в России, предполагает возрастную дегенеративную патологию со структурными изменениями хряща и подлежащей кости, которые определяются при рентгенологическом исследовании и характерную клиническую картину, представленную болью, тугоподвижностью и нарушением функции сустава [71]. В англоязычной литературе, а в последние годы и в РФ, для обозначения данной нозологической формы фигурирует название остеоартрит. Изменилась и концепция освещающая патогенез ОА, доказана ведущая роль хронического низкоинтенсивного воспаления («low-grade inflammation») в развитии и прогрессировании заболевания [71, 123, 153, 156, 274, 313]. Сустав, являясь частью опорно-двигательного аппарата организма, ежедневно подвергается статической и динамической нагрузке, испытывая, так называемый «механический стресс». В результате этого происходит постепенное разрушение структурных компонентов суставных тканей: высокодифференцированных клеток с четкой специализацией (хондроциты, остециты, синовиальные фибробласты), элементов межклеточного матрикса (МКМ). Компенсация процессов

«изнашивания» достигается с помощью физиологических механизмов репарации и ремоделирования. Частицы погибших клеток и фрагменты макромолекул элиминируются путем местной воспалительной реакции, инициаторами которой и являются. Внутреннее содержимое клеток (белки теплового шока, АТФ, фрагменты ДНК и РНК), продукты распада МКМ (фибриноген, гиалуроновая кислота) образуют ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP) [236]. DAMP контактируют с Toll – подобными рецепторами на поверхности макрофагальных клеток, это взаимодействие инициирует внутриклеточный сигнальный путь, где основным передатчиком является ядерный фактор каппа В (NF-κB). Запускается синтез воспалительных медиаторов – IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-17, IL-18; циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2); ферментов, синтезирующих матриксные металлопротеиназы (ММП), таким образом, реализуется процесс катаболического воспаления при ОА. То есть процессы дегенерации хрящевой ткани и воспаления при ОА тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены [19].

Остеоартроз характеризуется многообразием патогенетических механизмов, и наряду с хроническим субклиническим воспалением в развитии и прогрессировании заболевания рассматривается роль возрастных [182], гормональных [312], иммунологических [401], генетических [86, 113, 410, 411] и средовых факторов [8, 109, 278]. Отмечена высокая частота патологической минерализации с отложением микрокристаллов пирофосфата кальция в тканях сустава при ОА, достигающая 72% на поздних стадиях заболевания [52]. Более глубокое понимание гетерогенности факторов, опосредующих развитие ОА, привело к необходимости разделения пациентов и подходов к терапии в зависимости от преобладающих патофизиологических изменений. В настоящее время широко обсуждается вопрос фенотипирования пациентов с ОА. Предлагаются разные подходы к выделению фенотипических типов ОА [203, 325], часть из них Dell'Isola A и соавт. отразили в систематическом обзоре, где выделили шесть основных фенотипов: минимального заболевания, хронической боли, биомеханических нарушений, воспалительный, метаболический и фенотип

измененного метаболизма кости и хряща [278]. Позже, в 2018г., эти же авторы подробно охарактеризовали предложенные ранее типы ОА, и отметили, что в 20% случаев наблюдается перекрест фенотипов заболевания, такой вариант обозначили как комплексный фенотип. Другой вариант классификации опубликовала Международная организация по изучению ОА (OARSI), где были выделены варианты с определенным набором клинических признаков. В качестве критериев выдвигались: локализация процесса (поражение только коленных суставов или генерализованный процесс), наличие или отсутствие коморбидности [6, 330]. Российские клинические рекомендации от 2020г. предусматривают классификацию ОА на основании патогенетической сущности (первичный или вторичный ОА), локализации (моно-, олиго-, полиостеоартроз), рентгенологической стадии (Келлгрена и Лоуренса, 1975 г.) с учетом критериев Альтмана и соавт., 1991г. и, выделяют основные факторы риска неблагоприятных исходов заболевания [129].

1.2 Место сердечно-сосудистых заболеваний в структуре коморбидности у больных остеоартритом: общие факторы риска и взаимоотношающего течения

Многообразие патогенетических механизмов и гетерогенность факторов риска, находящихся в сложных взаимоотношениях при ОА, а также дебют заболевания в подавляющем большинстве случаев во второй половине жизни обуславливают высокий уровень коморбидности у данной категории больных [6, 225, 253, 298]. Проблема сочетания нескольких заболеваний у пациента с ревматической патологией рассматривается с нескольких точек зрения [95, 98, 203, 370]. Коморбидность подразумевает наличие основной «индексной» болезни с последующим появлением дополнительных патологий, объединенных едиными патогенетическими звеньями (хроническое воспаление, окислительный стресс, различные метаболические нарушения), либо как осложнения на фоне терапии основного заболевания (поражение слизистой желудочно-кишечного тракта на фоне терапии боли нестероидными противовоспалительными препаратами). Такие междисциплинарные отношения приводят к взаимопотенцирующим

влияниям, несомненно, отражаются на тяжести течения болезни и качестве жизни пациента. С точки зрения лекарственной терапии возможна как конкордантная коморбидность (комбинация хронических болезней, имеющих синергизм в лечении), так и дискордантная коморбидность (сочетание хронических болезней, обуславливающих взаимоисключающие подходы к лечению или антагонистическое взаимодействие лекарственных средств).

Основными сопутствующими патологиями, встречающимися при ОА и способствующими его прогрессированию, являются ожирение, артериальная гипертензия, атеросклероз и ассоциированные с ним состояния [100, 109]. Несколько реже диагностируются сахарный диабет, патология щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта и хроническая обструктивная болезнь легких [6, 106].

Частое сочетание и взаимоотягощающее течение ОА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) изучено и освещено в ряде работ российских и зарубежных авторов [100, 109, 197, 204, 252, 253]. Одними из первых, кто заинтересовался изучением смертности у пациентов с ОА, были Monson R.R. и Hall A.P., которые проанализировали уровень, и причины смерти 617 лиц с ОА в сравнении с популяцией, сопоставимой по возрасту и полу. Оказалось, что в 40% случаев причиной смерти являлись атеросклероз сосудов и в 6% заболевания ЖКТ [322]. Есть сведения об ассоциации ОА суставов кистей с атеросклерозом сонных и коронарных артерий, причем степень выраженности атеросклероза напрямую связана с тяжестью ОА [264]. Исследование AMICA (Италия), которое охватило 3080 врачей и 29132 пациента с ОА различной локализации показало высокую встречаемость АГ, СД 2 типа и ИБС с частотой 53%, 15% и 6% соответственно у этой категории больных [225]. Hochberg M.C. в своей работе, опубликованной в 2008г свидетельствовал о том, что больные ОА имеют более высокий риск развития ССЗ, и более высокий уровень общей смертности по сравнению с популяционным [273]. Lawrence и соавт. в 1990 году, проанализировав 2384 случая смерти лиц, имеющих только рентгенологические признаки ОА коленных суставов в сопоставлении с аналогичной группой лиц без

рентгенологических изменений, характерных для ОА, установили, что пациенты в возрасте от 55 до 74 лет с рентгенологическими признаками ОА умирали достоверно чаще, чем без такового [266]. Датские ученые, обследуя группу больных ОА тазобедренных суставов в возрасте 50-80 лет, выявили сопутствующие ССЗ в 54% случаев [226]. Исследованием гендерных особенностей сердечно-сосудистых рисков у больных ОА занимались М. Наага с соавт. (2003г.), согласно полученным ими результатам мужчины с ОА любого из суставов кистей, а женщины с симметричным ОА дистальных межфаланговых суставов кистей имеют более высокий риск смерти от ССЗ [339]. Согласно Rosemann Th и соавт. сопутствующие заболевания у пациентов с ОА встречаются с одинаковой частотой у представителей обоих полов: артериальная гипертензия 53%, ишемическая болезнь сердца 13%, повышенный уровень холестерина 36%, сахарный диабет 17% [370]. Российские авторы, при обследовании 901 человека с ОА на предмет сопутствующей хронической неинфекционной патологии, установили АГ в 60% случаев, ИБС в 18%, ожирение и сахарный диабет в 25% и в 15% случаев соответственно [109]. Н.В. Изможерова с соавторами (2006) установили ассоциацию между манифестным ОА коленных суставов и повышенным риском развития АГ, ишемической болезни сердца и метаболического синдрома у женщин в климактерическом периоде [61]. Верткин Аркадий Львович и Наумов Анто Вячеславович, оценив соматический статус 14200 пациентов, обратившихся в поликлиники РФ по поводу боли в суставах, указали лидирующую позицию ССЗ у данной категории больных [98]. Н.А. Хитров с соавторами, изучая частоту и характер сопутствующей патологии у пациентов с ОА коленных суставов в течение года в амбулаторных условиях при среднем возрасте группы 69 лет в сравнении с общей когортой больных (средний возраст 53), посещавших поликлинику за обозначенный период, сообщили, что ИБС, АГ и ожирение встречались в 2 раза чаще у лиц с ОА, нежели чем без такового [153]. На основании анализа имеющихся исследований, были обозначены основные факторы риска смерти у пациентов с ОА, это - тяжесть течения заболевания (выраженность боли и нарушения функции сустава),

пожилой возраст и наличие коморбидной патологии. Введено понятие «мультиморбидные соматические факторы риска»: хроническая болезнь почек, хроническое воспаление, метаболические нарушения, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анемия [340].

Таким образом, развитие и прогрессирование ОА сопровождается наличием мультиморбидных соматических факторов риска (ФР), что приводит к раннему формированию хронических неинфекционных заболеваний, и в первую очередь сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных.

Ведущим общим ФР развития ОА и ССЗ в общей популяции является возраст [83, 109, 298]. Согласно данным National Health and Nutrition Examination Survey (NHANE), по распространенности среди хронических состояний у лиц старше 65 лет лидирующее места у АГ – 71% и дислипидемии – 60%, третью позицию уверенно занимает суставная патология (50% случаев) [355].

Одним из значимых механизмов старения является накопление гликозилированных продуктов коллагена, так называемых - AGE продуктов. Связывание восстанавливающих сахаров, и, в частности, глюкозы с боковыми аминогруппами коллагена в процессе неферментативного гликозилирования приводит к изменениям в его структуре и физико-химических свойствах. Происходит пространственная трансформация геометрического состояния тройной спирали молекул коллагена с сохранением ковалентных связей, поверхностные заряды перераспределяются, образуются новые соединения в структуре белка и дополнительные внутри- и межмолекулярных поперечные связи. Все это вызывает функциональные нарушения соединительной ткани разных органов, и в первую очередь ригидность стенок артерий. AGE-продукты, взаимодействуют с коллагеном I типа, тем самым индуцируя его взаимодействие с растворимыми белками плазмы крови: липопротеинами низкой плотности - ЛПНП, -иммуноглобулином G. Образование коллагена IV типа, ламинина, гепарансульфата и протеогликана на белках базальной мембраны сосудистой стенки приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции. Как следствие уменьшается адгезия эндотелиальных клеток, снижается

пролиферация ретинальных перицитов, повышается пролиферация ретинальных эндотелиальных клеток. Эти нарушения внеклеточного матрикса приводят к снижению эластичности сосудистой стенки, изменению ответа на сосудорасширяющее действие оксида азота и способствуют ускоренному развитию атеросклеротического процесса [83, 107].

Функция хрящевой ткани также во многом подвержена влиянию накопления AGE-продуктов во МКМ [181, 312]. Хондроциты экспрессируют на своей поверхности рецепторы гликозилированных продуктов (RAGE). Лиганды этих сигнальных молекул стимулируют синтез хондроцитами медиаторов воспаления и матриксной металлопротеиназы -13, что способствует поддержанию хронического воспаления при ОА [182]. Есть сведения, что в пораженном ОА хряще уровень RAGE намного выше, чем в контрольных образцах [169, 319]. Увеличение содержания AGE-продуктов в МКМ способствует развитию и прогрессированию ОА, стимулируя экспрессию RAGE на поверхности клеточных компонентов хрящевой ткани [182, 373]. Кроме того, продукты гликозилирования коллагена оказывают негативное действие на обменные процессы, клеточные характеристики и биомеханические свойства хряща. Накопление AGE продуктов опосредует жесткость и хрупкость хряща, стимулируя катаболические и ингибируя анаболические процессы в МКМ, что приводит к снижению его механической прочности.

В работе G. Herrero-Beaumont и соавт. выделили возраст-ассоциированный первичный ОА, в патогенезе которого основная роль принадлежит дефициту эстрогенов в период менопаузы и изменениям, вызванным старением [359].

Исследование The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, проведенное на группах пациенток с ОА коленных суставов в постменопаузе и ССЗ, получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ) эстрогеном и прогестероном, и, получающих плацебо, не выявило достоверных различий в выраженности болевого синдрома, и в частоте вызванных им случаев нетрудоспособности [398]. Данные Women`s Health Initiative показали, что пациентки на ЗГТ эстрогеном на 15% чаще нуждались в тотальном

эндопротезировании коленных и тазобедренных суставов, чем женщины, не принимающие ЗГТ. Эстроген в комбинации с прогестероном не ассоциировался с повышением риска артропластики [238]. В исследовании, проведенном Salve et al. в Южном Дели среди 260 женщин, находящихся в перименопаузе, выяснено, что распространенность ОА преобладала среди женщин, живущих в плохих социоэкономических условиях и не зависела от гормонального статуса [356]. Таким образом, результаты исследований, изучающих влияние эндогенного и экзогенного эстрогена на развитие ОА, неоднозначны.

Между тем, наступление менопаузы имеет очевидную ассоциацию с увеличением риска ССЗ. Согласно результатам Фрамингемского исследования, у женщин в постменопаузе частота острых коронарных событий увеличивается в 12 раз по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [261]. Известно, что ранняя естественная менопауза повышает риск развития атеросклероза коронарных артерий в 3 раза, в то время как хирургическая менопауза – в 7 раз [284]. Менопауза характеризуется перераспределением жировой ткани, метаболическими, гемодинамическими и провоспалительными изменениями, вероятно, эти метаморфозы, происходящие в организме женщины, и опосредуют увеличение сердечно-сосудистого риска. Более того, эстрогены обладают рядом непосредственно сосудистых эффектов, причем их влияние распространяется на все слои артериальной стенки. Рецепторы данного гормона присутствуют на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сердца и сосудов, миокардиальных фибробластах, клетках, ответственных за адгезию и воспаление, таких как макрофаги, моноциты, тучные и дендритные клетки [216, 217, 301, 302, 328]. Так, при дефиците эстрогенов снижается синтез оксида азота и, соответственно, эндотелий-зависимая вазодилатация, развивается вазоконстрикция за счет снижения тока кальция в гладкомышечные клетки, увеличивается агрегация тромбоцитов, адгезия клеток воспаления к артериальной стенке, стимулируется высвобождение факторов пролиферации гладкомышечных клеток [17, 84, 91, 212, 301]. Таким образом, большинство авторов сходятся во мнении о

неблагоприятном влиянии менопаузы на профиль кардиологической безопасности женщины.

В настоящее время широко изучается роль ожирения, как фактора развития и прогрессирования ОА и ССЗ [161, 333]. Многочисленные исследования демонстрируют связь ожирения с распространенностью и тяжестью ОА различной локализации – коленные суставы (КС) [282, 306, 396], тазобедренные суставы (ТБС) [208, 288, 394, 413], суставы кистей [193, 209, 331, 332, 334]. Ассоциация ОА различной локализации и ожирения изучалась на европейской, азиатской, американской популяциях. В Великобритании было обследовано 525 мужчин и женщин старше 45 лет, установлено, что при увеличении ИМТ более 36 кг/м² риск развития гонартроза увеличивается в 13,6 раза [299]. По данным L. Lohmander и соавт. (Швеция) [281] риск развития ОА КС у пациентов с ожирением в 8 раз выше, чем при нормальных значениях ИМТ. Другая группа ученых из Швеции, ретроспективно обследовав 239 пациентов мужского пола, перенесших артропластику по поводу первичного ОА ТБС, свидетельствовала о положительной корреляции коксартроза и высокого ИМТ [413]. F. Cicuttini и соавт. при исследовании женщин близнецов среднего возраста обнаружили, что, при росте массы тела на каждый килограмм риск возникновения ОА у больных с ожирением увеличивается на 9–13% [221]. Норвежские ученые, наблюдая в течение 10 лет пациентов с ИМТ более 30 кг/см², выяснили, что заболеваемость ОА КС на 7,3%, ОА ТБС на 5,8%, ОА кистей на 5,6% выше, чем при нормальных значениях этого показателя. На основании этих данных был сделан вывод, что ожирение – это значимый независимый предиктор развития ОА суставов кистей [331].

В США R. Marks и соавт., обследовав 1021 больного в возрасте от 23 до 94 лет с IV рентгенологической стадией ОА коксартроза, диагностировали ожирение в 70% случаев. При этом самый высокий процент больных ожирением и ОА ТБС отмечен в средней возрастной группе (от 50 до 69 лет). Высокий ИМТ ассоциировался как с односторонним, так и с двусторонним коксартрозом [208]. В другом американском исследовании (134 женщины 20–89 лет) была обнаружена

положительная корреляция ожирения и развития ОА суставов кистей [209]. Carman WJ и соавт. (Мичиган) в 1994 опубликовали результаты 23 летнего наблюдения 1276 человек в возрасте от 50 до 74 лет, согласно которым, ожирение в значительной степени связано как с заболеваемостью ОА суставов кистей, так и с его тяжестью [334]. В Балтиморском исследовании в течение 23 лет наблюдалась группа из 800 мужчин. У респондентов не было обнаружено связи между избыточной массой тела и заболеваемостью ОА суставов кистей [247]. Также американскими учеными были получены похожие данные в отношении женской группы. Тяжесть ОА суставов кистей в значительной степени была связана с возрастом, а не с показателем ИМТ [332].

По информации Toivanen A.T. и соавт. (Канада), которые мониторировали коленные суставы пациентов с ожирением на протяжении 22 лет, риск развития ОА у лиц с ИМТ >30 кг/м² был в 7 раз выше, чем при ИМТ <25 кг/м² [336]. Результаты метаанализа, проведенного L. Jiang и соавт. в 2011г. [206], свидетельствуют о том, что возрастание ИМТ на каждые 5 единиц вызывает увеличение риска развития ОА КС на 35%. Lieveense AM с соавт. систематизировали данные 12 исследований, изучавших ОА ТБС и ожирение, согласно их выводам, высокий индекс массы тела имеет прямую корреляцию с частотой ОА ТБС, особенно эта связь прослеживалась в работах, где дизайн исследования предусматривал учет клинических рентгенологических критериев ОА [288].

Однако, наряду с этим, ряд авторов публикуют результаты работ, в которых связь ожирения и ОА не обнаружена. Так, ученые не нашли влияния высокого ИМТ на развитие и прогрессирование ОА ТБС в Роттердамском когортном исследовании [207]. Похожие результаты продемонстрировали S. Terper и M. Hochberg при обследовании 2490 пациентов в возрасте 55–74 лет в рамках First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). [394]. Исследователи из Австралии также указали на отсутствие связи между значениями ИМТ и ОА ТБС, обнаружив при этом прямую сильную связь в случае ОА с локализацией в КС, предположив, возможно, разные патогенетические

механизмы развития гонартроза и коксартроза [281]. В обзоре Erlangga Y и соавт. (2010г.) были проанализированы и систематизированы 25 исследований (2 исследования когортных, 3 – случай–контроль и 20 – сплошных) взаимосвязи высокого индекса массы тела и ОА суставов кистей. Положительная связь между ожирением и ОА суставов кистей установлена в 16 из них, в 12 работах – наличие ожирения коррелировало с рентгенологическими и клиническими признаками ОА запястно-пястных суставов и в 9 исследованиях, связь либо не определялась, либо была слабой [193].

Таким образом, результаты работ, в которых оценивалось влияние ожирения на ОА суставов, однозначно утверждают, лишь наличие ассоциации между высоким ИМТ и ОА КС. Сведения о связи ожирения и ОА, локализованного в ТБС и суставах кистей, неоднозначны. Ряд исследователей не нашли связи между ними, другие, наоборот, рассматривают ожирение в качестве фактора риска развития и прогрессирования ОА ТБС и суставов кистей.

В отношении связи ожирения и рисков ССЗ, показательным является Фрамингемское исследование (Framingham Heart Study), которое длилось 26 лет и заключалось в наблюдении за 5209 мужчинами и женщинами в возрасте от 28 до 65 лет на момент включения в исследование, не имеющими ССЗ. Результаты данной работы позволили сформулировать вывод о том, что ожирение является независимым фактором риска развития ССЗ, особенно у женщин. Так, у респондентов женского пола, у которых ИМТ составлял 23—25 кг/м² и не выходил за пределы общепринятой нормы, риск возникновения ИБС оказался на 50% выше, чем у пациенток с ИМТ менее 21 кг/м². Возрастание показателя ИМТ до 25—29 кг/м² увеличивало относительный риск ИБС в 2 раза, а при ИМТ более 29 кг/м² — в 3 раза. При этом, прогностическая роль ожирения не зависела от возраста, систолического АД, холестерина, курения и наличия нарушения толерантности к глюкозе. Кроме того, авторами была установлена прямая сильная связь между увеличением массы тела и риском развития ССЗ, а похудения, напротив, со снижением риска [335]. Значительно позже, в 2011 году, был опубликован анализ 12 когортных европейских исследований, который также

продемонстрировал наличие прямой сильной зависимости между ИМТ и смертностью от ССЗ у обоих полов. Каждое увеличение ИМТ на 5 единиц было связано с ростом показателя смертности от ССЗ на 34% у мужчин и на 29% у женщин. С поправкой на возраст, статус курения, уровень общего холестерина и систолического АД коэффициенты риска сохраняли свои значения. При дополнительной корректировке на диабет и холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) связь между ИМТ и смертностью от ССЗ отсутствовала [237]. По данным Всемирной организации здравоохранения увеличение массы тела на 1 кг повышает риск развития ССЗ на 3,1% и около 23% случаев ИБС обусловлены избыточной массой тела и ожирением [323]. Ряд исследователей указывают на U-образную зависимость уровня смертности и ИМТ. Так, у представителей европеоидной расы наиболее благоприятный прогностический диапазон в интервале значений ИМТ от 20 до 24,9 кг/м²; а в восточно-азиатской (Китай, Корея, Япония) – при ИМТ от 22,6 до 27,5 кг/м² [140, 186]. На территории России наиболее низкая общая смертность фиксируется при уровнях ИМТ 24–26,9 кг/м² [161]. При значениях ИМТ выше или ниже указанных диапазонов увеличивается риск возникновения ССЗ и смерти от сердечно-сосудистых событий. В рамках исследования INVEST, где оценивалось влияние исходно повышенного значения ИМТ на факторы риска развития «конечной точки» – смерти, показано, что риск смерти был выше при дефиците веса (коэффициент 1,52; 95% ДИ 1,24–1,86) и на 30% меньше при ожирении 1-й степени (коэффициент 0,68; 95% ДИ 0,59–0,77), при том, что эффективность контроля АД в группе с нормальным ИМТ была выше [409]. Помимо показателя ИМТ в разрезе формирования ССЗ имеет значение фенотип ожирения, то есть характер распределения жировой ткани. Поддержание правильного соотношения окружности талии и окружности бедер не менее важно, чем нормальная масса тела. [110, 205, 399]. Висцеральное ожирение имеет прямую сильную корреляционную связь с толщиной комплекса интима-медия сонных артерий и распространенностью атеросклеротических бляшек в указанных сосудах, об этом свидетельствуют результаты Lear S.A. и соавт., которые

получены на когорте лиц обоих полов среднего возраста, сопоставимых по ИМТ и различающихся фенотипом ожирения [414].

С одной стороны, в больших эпидемиологических исследованиях разного времени продемонстрировано несомненное неблагоприятное влияние ожирения на возникновение и прогноз ССЗ [262, 333]. С другой - в настоящее время публикуются работы, изучающие возрастные и фенотипические особенности лиц с ожирением различной степени выраженности с точки зрения влияния на ССС, результаты, которых неоднозначны [124, 140].

Говоря об общих внешних факторах развития и прогрессирования ОА и ССЗ, нельзя обойти вниманием проблему малоподвижного образа жизни и низкой физической активности (ФА). Низкая ФА служит одной из основных причин смертности [259] и рассматривается как один из главных корригируемых факторов риска ССЗ [244]. Особенно негативно на состоянии ССС сказывается длительное сидение в течение дня. Несмотря на соблюдение нормы еженедельной ФА, риск смертности среди таких людей выше, чем среди тех, кто мало сидит в течение дня и не выполняет рекомендованных норм по ФА. Barnes A.S. с соавт. показали, что среди женщин, которые смотрят телевизор более 40 часов в неделю, отмечено повышение сердечно-сосудистой и общей смертности. Причем среди женщин смертность при неактивном образе жизни выше, чем среди мужчин [201]. Для поддержания здоровья организма рекомендуется 30 минут умеренной ФА большинство дней в неделю, при этом 75 минут ФА в неделю позволяет снижать риск ССЗ на 14% [345, 374]. Согласно данным ВОЗ, ФА более чем у половины (60%) населения Земли не достигает необходимого уровня, вызывая ежегодно около 1,9 млн смертей в мире [346]. Положительное влияние ФА на состояние ССС реализуется через множество физиологических механизмов, а именно посредством снижения уровня триглицеридов (ТГ), аполипопротеина В, повышения содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), улучшения метаболизма глюкозы. Также на фоне физических упражнений снижается уровень С-реактивного белка, повышается фибринолитическая активность крови, улучшается ее реология. Приходит в норму функция эндотелия, увеличивается

число циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток, стабилизируется системное артериальное давление (АД), уменьшается частота сердечных сокращений (ЧСС) [51, 345]. Факт позитивного воздействия дозированной ФА, как и негативных последствий ее отсутствия, доказан результатами масштабных исследований [51]. Так, метаанализ, опубликованный Clark и соавт. в 2005 году, показал снижение риска общей смертности в когорте больных с ИБС, в программы реабилитации, которых были включены физические упражнения, на 15 %. Положительное влияние реабилитации на основе физических тренировок отразилось и на выживаемости: риск смерти от всех причин через год снижался на 7 %, через 2 года – на 47 % [318]. Рандомизированное исследование, выполненное на группе лиц (101 человек) больных стенокардией I–III ФК показало увеличение выживаемости при включении в программы реабилитации физических упражнений [342].

В разрезе суставного синдрома общая двигательная активность и локальная суставная гимнастика лежат в основе профилактики и являются средствами первого выбора в лечении ОА согласно Российским и международным консенсусам [41, 71, 129]. Однако не следует забывать, что длительная, чрезмерная механическая нагрузка на суставы, их хроническая микротравматизация в процессе профессиональной или спортивной деятельности, неравномерное распределение нагрузки по поверхности сустава с перегрузкой отдельных частей приводят к дегенерации хондроцитов и МКМ, в результате чего образуются ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP) и запускается воспалительный процесс. Механорецепторы хряща и связочно-сухожильного аппарата сустава одинаково чувствительны как отсутствию динамического воздействия, так и к его избытку или нефизиологической направленности [19, 82].

1.3 Эндотелиальная дисфункция и ее роль в развитии и прогрессировании остеоартрита и атеросклероза

Нарушение функции эндотелия рассматривается как один из универсальных патологических механизмов развития и прогрессирования ССЗ, в частности, атеросклероза [31, 47, 48, 49, 53, 210, 227, 260, 303]. Роль эндотелия в возникновении и развитии АТ связана не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с поддержанием целостности сосудистой стенки, участием в воспалительных и аутоиммунных реакциях [202].

Известно, что накопление липидов в артериальной стенке на ранних стадиях атеросклеротического поражения происходит при отсутствии непосредственного повреждения эндотелиальных клеток, на этапе функциональных нарушений во внутреннем слое сосуда, под влиянием специфических биохимических изменений и активации клеточных сигнальных путей [59].

Среди эндотелиальных факторов, влияющих на сосудистый тонус, выделяют вазодилатирующие факторы, к которым относятся NO, EDHF (эндотелиальный гиперполярирующий фактор), простациклин, адренomedуллин, моноокись углерода, пуриновые основания, эндогенные каннабиоиды, Н-уретический пептид С, кинины и ряд других. К вазоконстрикторным факторам, продуцируемым эндотелиальными клетками, относятся тромбоксан А₂, эндотелины, 20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота), ангиотензин II. Балланс между факторами релаксации и констрикции определяет тонус сосудов и соответственно величину местного кровотока [143, 152].

При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие. Основная роль в этом процессе принадлежит ангиотензин-превращающему ферменту (АПФ), представленному как кардиальный сосудистый тканевой фактор, до 90% содержания которого, локализуется в эндотелиальном слое, и 10% находится в плазме крови. Данный фермент реализует свои биологические эффекты на эндотелий несколькими путями. Во-первых, под действием АПФ из ангиотензина I (АТ-I) происходит образование АТ-II, который является одним из наиболее

сильных вазоконстрикторов. Кроме того, есть сведения, что АТ-II, участвует в механизмах развития АТ независимо от его гемодинамического действия [35, 254]. Ангиотензин-II вызывает вазоспазм, активизируя ангиотензиновые рецепторы АТ1Rс гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Стимуляция АТ1Rс эндотелиальных клеток связана с образованием в эндотелии эндотелина-1 и 20-НЕТЕ, а активация АТ1Rс гладкомышечных клеток вызывает их сокращение. Стимуляция АТ2Rс усиливает образование в эндотелии NO, что ослабляет вазоконстрикторную реакцию на воздействие АТ-II [68]. В условиях увеличения концентрации АТ-II и снижении содержания NO активируется тромбоцитарное звено гемостаза и свертывающая система, подавляется фибринолиз, индуцируется адгезия лейкоцитов. Лейкоциты, в свою очередь, активируют продукцию хемо- и цитокинов, пептидных ростовых и антиростовых факторов, экспрессию лейкоцитарных и тромбоцитарных адгезивных молекул, все это приводит к прогрессированию АТ. Во-вторых, повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, стимулирует катаболизм брадикинина, что приводит к его относительному дефициту. А это, в свою очередь, влечет за собой недостаточную стимуляцию брадикининовых В2-рецепторов клеток эндотелия, что приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов, усугубляя нарушение функции эндотелия [35, 164].

В ряде исследований показано, что эндотелиальная дисфункция имеет место и при ОА [14, 16, 50, 76, 79, 107]. У пациентов с ОА определяются различные маркеры эндотелиоза: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение содержания эндотелина, циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и активности фактора Виллебранда, снижение концентрации оксида азота [14, 15, 53]. Наряду с традиционными общепопуляционными факторами риска развития ЭД, такими как гиподинамия, курение, гиперлипидемия, у больных ОА свой вклад вносят болевой синдром, хроническое низкоинтенсивное воспаление и необходимость приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [68, 213, 271]. Боль способствует повышению активности таламических центров

головного мозга и секреции катехоламинов, которые индуцируют синтез эндотелина. В семействе эндотелинов выделяют четыре эндотелиновых пептида со сходной химической структурой. Эндотелин-1 - единственный член семейства, который образуется как в эндотелиальных клетках, так и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки из проэндотелина-1 в результате гидролитического расщепления аминокислотной последовательности под действием эндотелинпревращающего фермента [28]. В большинстве случаев эндотелин секретируется из эндотелия в направлении мышечных клеток, где расположены чувствительные к нему ЕТА-рецепторы. Связывание эндотелина-1 со специфическими рецепторами на мембранах гладкомышечных клеток приводит к их сокращению и, в конечном счете, к вазоконстрикции. Образование и секреция эндотелина происходят также под действием провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α), которые являются обязательными участниками патологических процессов, происходящих в пораженном хряще. В норме синтез эндотелина-1 практически не происходит, это связано с наличием трех основных ингибирующих его синтез механизмов: ГМФ-зависимый, активируемый оксидом азота; ГМФ-зависимый, активируемый натрийуретическим пептидом и АМФ-зависимый, активируемый простаглицлином [28]. Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет опосредованного цГМФ, снижения концентрации кальция в цитоплазме, что приводит к вазодилатации, оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах, предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток [75]. Функция эндотелина как вазоконстриктора является неотъемлемой частью действия NO как вазодилататора [143, 144]. Следует отметить, что биологический эффект NO находится в прямой зависимости от его концентрации в кровотоке: при концентрациях менее 1 мкМ в основном преобладают прямые эффекты NO, направленные на поддержание работы ССС. В то же время при содержании NO выше 1 мкМ реализуются опосредованные эффекты, обусловленные его свободно-радикальными свойствами, а также способностью к образованию

пероксинитрита [329]. Уровни метаболитов оксида азота отражают активность ферментов, ответственных за синтез NO: эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS). Причем, активность эндотелиальной NO - синтазы рассматривается как защитно-приспособительный механизм, а индуцибельной – как патогенетический механизм.

Для исследования функции эндотелия предложены различные методики, которые основываются на клинико-лабораторных, инструментальных и функциональных методах [28, 136]. Единого стандарта для исследований функции эндотелия в настоящее время не существует. Перспективной в оценке соотношения процессов повреждения и восстановления эндотелия выглядит подсчет общего пула и фенотипирование циркулирующих эндотелиальных клеток (СЕС).

В различных участках сосудистой системы эндотелиоциты находятся в неодинаковых условиях гемодинамики и метаболизма. Специфическая форма эндотелиоцитов определяется отделом сосудистой системы, то есть органной принадлежностью сосудов, которые он выстилает. Так, для магистральных сосудов, органов центральной нервной системы и желез внешней секреции характерны эндотелиоциты соматического типа, пористый или фенестрированный тип выстилает капилляры клубочков почек, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и.т.д.

В норме эндотелий характеризуется высокой стабильностью, и редким обнаружением апоптотических эндотелиоцитов в интиме сосудов и кровотоке [143, 272]. Процесс десквамации отражает обновление эндотелия, утратившего способность выполнять присущие ему физиологические функции вследствие старения или воздействия повреждающих факторов. Эндотелий лежит на базальной мембране, которая является непрерывным слоем электронноплотного фибриллярного материала толщиной 30-300 нм, имеет сетевидную структуру, образована коллагеном (преимущественно IV типа), гликопротеинами (фибронектин и ламинин), гепарин-сульфатосодержащими протеогликанами. Фиксация эндотелиоцитов к базальной мембране осуществляется с помощью

витронектина, фибронектина, кадгеринов и более эффективна у молодых клеток. В основе десквамации эндотелия лежат активация протеиназ, некроз и/или апоптоз эндотелиоцитов. При повреждении и апоптозе происходит нарушение функционирования протеинов, обеспечивающих соединение эндотелиоцитов с базальной мембраной, что приводит к десквамации эндотелиоцита. Продолжительность нахождения СЕС в крови составляет около 24-42 часов, в течение которых происходит их захват и разрушение макрофагами печени, лёгких и селезёнки [255].

Апоптозу и некрозу эндотелиоцитов, повышению продукции протеиназ, разрывающих соединение эндотелиоцитов с подлежащей интимой, способствуют провоспалительные цитокины, свободные радикалы и активные формы кислорода. Источником этих биологически активных веществ могут быть лейкоциты, особенно адгезированные на эндотелии.

С точки зрения клинической и прогностической ценности наибольший интерес представляет фенотипирование эндотелиоцитов в зависимости от места образования и степени зрелости. Исследователями данного направления установлено, что на СЕС обнаруживаются специфические для эндотелиоцитов маркёры, такие как P1H12, тромбомодулин, flk-1, сосудистый эндотелиальный кадгерин, а также фактор фон Виллебранда, PECAM-1, CD34, CD36 и интегрин α_v . Flk-1 и CD34 также являются маркёрами гемангиобластов и гематопозитических клеток-предшественников [233, 279]. Большинство обнаруживаемых СЕС имеют микрососудистое происхождение вследствие наличия маркёров CD36. Однако при разрыве атеросклеротической бляшки и развитии инфаркта миокарда в крови найдены СЕС преимущественно макрососудистого происхождения, которые не находились в состоянии апоптоза [185, 222]. Дифференцированные (зрелые) СЕС имеют низкую пролиферативную способность и не участвуют в неоваскуляризации.

Кроме дифференцированных клеток, популяция СЕС включает гематопозитические эндотелиальные клетки-предшественники (СЕСр) костномозгового происхождения, схожие по фенотипу с эмбриональными

ангиобластами. СЕСр также экспрессируют маркёры эндотелиоцитов, но экспрессия маркёров активации эндотелия (ICAM-1, VCAM-1 и тканевой тромбопластин) увеличивается только после стимуляции IL-1 β или липополисахаридом. Таким образом, выявление и дифференцировка СЕСр от зрелых СЕС и гемопоэтических клеток в периферической крови затрудняется отсутствием у первых специфических маркеров. Одним из возможных селективных маркеров может быть AC-133, который экспрессируется на стволовых гемопоэтических клетках и СЕСр и не обнаруживается на зрелых эндотелиоцитах. СЕСр имеют большую способность к селективной адгезии, способны локально мигрировать к месту повреждения эндотелия, в зоны ишемии, пролиферировать, дифференцироваться в зрелые эндотелиоциты и, таким образом, участвовать в репарации эндотелия и формировании атромбогенной неоинтимы (ангиогенез *in vivo*). В настоящее время интенсивно изучается роль СЕСр в постнатальном ангиогенезе (неоваскуляризация зон ишемии, участие в опухолевом росте и метастазировании). Вероятные кандидаты на роль сигналов, приводящих к высвобождению СЕС из костного мозга, включают трансформирующий фактор роста- α , основной фактор роста фибробластов и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). У больных ИБС отмечается снижение числа СЕСр и нарушение их способности к миграции, которые коррелируют с факторами риска (возраст, пол, курение, уровень липопротеинов низкой плотности, наличие АГ, сахарного диабета), что может нарушать неоваскуляризацию зон ишемии.

Результаты многочисленных исследований, посвященных изучению динамики уровней СЕС у больных ССЗ, и, в частности, АТ, носят однонаправленный характер, свидетельствуя об активации процесса десквамации и угнетении репарации клеток эндотелия у данной категории пациентов [260, 271, 303]. У больных ОА, СЕС, как маркер нарушения эндотелиальной функции, рассматривались в работах Алексенко Е.Ю. и соавт., где был показан значительный рост числа десквамированных эндотелиоцитов, который имел прямую сильную связь с тяжестью суставного синдрома и выраженностью

изменений таких показателей функции эндотелия, как оксид азота, фактор Виллебрандта, эндотелин-1 [14, 15].

1.4 Нарушения в обмене липопротеинов у больных остеоартритом и атеросклерозом.

Обмен липидов является одним из основных процессов, обеспечивающих жизнедеятельность человеческого организма.

Дислипидемия/дислипопротеинемия – понятие, характеризующееся повышенным уровнем одного и нескольких классов липопротеинов в плазме крови. В общем кровотоке циркулируют пять основных классов липопротеидов: липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), и хиломикроны (ХМ). Липопротеиновые частицы имеют в своем составе белок, триглицериды (ТГ), фосфолипиды (ФЛ), эфиры холестерина (ЭХС) и свободный холестерин (СХС) в различных процентных соотношениях. Именно процентное соотношение составляющих липопротеин компонентов обуславливает его свойства и функции. Так ЛПОНП, имеют в своей структуре 50-60% ТГ и всего 10-13% ЭХС, его основной функцией является транспорт ТГ из печени в жировые депо. ЛПНП содержат относительно небольшое количество ТГ - 11-12%, при этом доля ЭХС составляет 36-37%, он обеспечивает транспорт ХС к периферическим тканям. ЛПВП на 50% состоят из белка, содержат 22-24% ФЛ, доля ТГ и ЭХ около 10%, ЛПВП играют основную роль в обратном транспорте ХС из периферических клеток в печень и стероидогенные клетки для последующего катаболизма.

Входящие в состав ЛП белки – аполипопротеины, обеспечивают растворимость неполярных жиров путем взаимодействия в ФЛ; потенцируют взаимодействие липидов с липолитическими ферментами, в частности, с лецитин-холестерин-ацилтрансферазой (ЛХАТ); играют роль лигандов для рецепторов на поверхности клеток, тем самым способствуют деградации ХС в составе ЛП частиц. Основные представители семейства аполипопротеинов, это АпоА, АпоВ, АпоС, АпоЕ и АпоД белки. АпоА основной компонент ЛПВП, он участвует в обратном транспорте ХС из периферических тканей в печень и является

кофактором ЛХАТ. АпоВ в основном локализуется в ЛПНП, осуществляет сборку и секрецию ЛПОН, является лигандом ЛПНП-рецептора, опосредующего поглощение ХС. АпоС регуляторный белок в составе ЛП богатых ТГ (ЛПОНП), физиологический активатор фермента, ответственного за удаление ТГ из ЛПОНП. АпоЕ – основа для связывания ЛПНП-рецептора и липидов.

Как уже было отмечено выше, дислипидемия — это нарушение физиологического соотношения между классами ЛП в плазме крови. Согласно ВОЗ, выделяют 5 типов дислипидемий. Высокой распространенностью и большим риском развития АТ отличаются IIa, IIb и IV типы, при которых наблюдается избыток ТГ, ЛПНП или ЛПОНП и снижение содержания ЛПВП. У больных ОА чаще всего отмечается IIb тип, который характеризуется увеличением уровня ТГ и ЛПНП [32]. При этом процесс инфильтрации синовиальной оболочки липидами аналогичен таковому в интиме артерий [64, 65, 87]. Роль дислипидемии в патогенезе ОА активно изучается: в эпидемиологических исследованиях, в экспериментальной работе показано, что гиперхолестеринемия является независимым фактором риска развития ОА [305]. Уровни ЛПНП и ТГ положительно коррелируют с рентгенологической стадией и тяжестью течения суставного синдрома [64, 66]. Продемонстрировано положительное влияние на развитие и прогрессирование ОА медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена [10, 269, 338]. Однако, на настоящий момент, однозначного мнения по проблеме дислипидемии у больных ОА не сформировалось.

Абсолютно доказанным и признанным в мировом масштабе является факт того, что атерогенная дислипидемия играет важнейшую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, и как следствие возникновении ССЗ [46, 72, 77, 99, 351]. Объемная доказательная база, сформированная за многие годы исследований нарушений липидного обмена, нашла свое отражение в клинических рекомендациях. Известны целевые показатели ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, ХС-ЛПОНП, которые обеспечивают физиологический антиатерогенный потенциал плазмы крови. Последний ключевой документ был

опубликован в 2019 году Европейским обществом кардиологов (ESC): рекомендации по дислипидемиям, где обозначены новые целевые уровни холестерина ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л – для группы очень высокого, 1,8 – высокого, 2,6 – умеренного, 3,0 – низкого сердечно-сосудистого риска) [239].

Продолжает изучаться прогностическое значение аполипопротеинов. Учитывая тот факт, что апобелки в процессе реализации биологической функции не покидают молекулу липопротеина, а, значит, показатели их концентраций более стабильны, им обоснованно приписывают большую прогностическую значимость [69, 219, 386]. Это предположение подтверждается в ряде независимых исследований, особенно показательна прогностическая значимость аполипопротеинов при расчете индексных значений [239, 242, 294, 310, 405]. Так, для соотношения АпоВ100/АпоА1 выведены референсные диапазоны, которые определяют риск возникновения сердечно-сосудистого события, это 0,9 и 0,8 для мужчин и женщин соответственно [184, 415]. Исследование Кадомцевой Л.М., где наряду с показателями липидного спектра оценивали количественный состав АпоА1 и АпоВ100 у 111 пациентов с ожирением и артериальной гипертензией, индексное соотношение аполипопротеинов показало большую чувствительность в отношении диагностики раннего атеросклероза, нежели чем традиционный индекс атерогенности, рассчитанный по формуле ОХС-ХС-ЛПВП/ХС-ЛПВП [67].

Учитывая сведения о наличии атерогенной дислипидемии и раннем развитии АТ у молодых больных ОА, представляется интересным изучение общих патогенетических факторов у данной категории лиц.

1.5 Роль воспалительных цитокинов, адипокинов и матриксных металлопротеиназ в развитии остеоартрита и атеросклероза.

Хроническое низкоинтенсивное воспаление наряду с эндотелиальной дисфункцией рассматривается в качестве ведущего общего звена патогенеза АТ и ОА [54, 63, 73].

Запуск механизмов воспалительной реакции и начальных этапов патогенеза ОА инициируется биологическими фрагментами, которые образуются при разрушении тканей, образующих сустав. При отсутствии описанных в разделе

«Факторы риска ОА» стрессовых факторов, процессы обмена веществ в хондроцитах и межклеточном матриксе (МКМ) протекают медленно. Период полужизни основных биохимических соединений хряща составляет 1–3 недели [19]. Основными структурными компонентами хряща являются коллаген (фибрилярный структурный белок), полисахариды (гликозаминогликаны (ГАГ), протеогликаны (ПГ), адгезивные белки, которые составляют группу неколлагеновых белков МКМ). Полисахариды МКМ хряща представлены ГАГ. Связываясь с белками, ГАГ образуют ПГ – высокомолекулярные соединения, включающие белковый и углеводный компоненты. ПГ содержат свыше 95% углеводов, мукопротеины – 10–50%, гликопротеины – менее 10%. Гиалуроновая кислота (ГНК) также относится к ГАГ и является полимером, состоящим из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Наиболее часто встречающиеся сульфатированные ГАГ в хрящевой ткани человека представлены хондроитинсульфатом (ХС) и кератансульфатом. ХС построен из глюкуроновой кислоты и сульфатированного N-ацетилгалактозамина. ГАГ являются основным связующим звеном в структуре МКМ, они осуществляют взаимодействие с клеточными мембранами и реализуют межклеточные коммуникации. За счет высокой гигроскопичности ГАГ связывают большое количество воды, набухают, и обеспечивают межклеточному матриксу высокую вязкость. ПГ являются белковыми комплексами – ГАГ с ковалентно связанным с ним белком. Биосинтез ПГ начинается с формирования ядерного белка в клетках соединительной ткани, далее к нему присоединяются ГАГ, синтезированные в аппарате Гольджи, образовавшийся ПГ выходит из клетки в ВКМ. Белки ПГ называют ядерными белками, в их структуре присутствует коровый белок, который имеет N- и O-гликозидные связи с трисахаридами, связанными, в свою очередь, с ГАГ. ПГ входят в состав МКМ, формируют прочную трехмерную структуру, которая обеспечивает противостояние компрессии путем связывания с такими белками ВКМ, как коллаген, эластин, фибронектин, ламинин. Они обеспечивают амортизационные свойства тканей сустава; регулируют клеточную миграцию, поддерживают постоянство обмена веществ в хряще [387]. Протеогликановый

комплекс человеческого хряща представлен агреканом [371]. ГАГ и ПГ образуют желеобразную среду, в которую погружены фибриллярные и адгезивные белки. Распад ПГ происходит в межклеточном матриксе соединительной ткани под действием ферментов, преимущественно протеиназ и гликозидаз [21].

В толще МКМ хряща располагаются специализированные клетки – хондроциты. Их участие в метаболизме хряща реализуется через рецепторный аппарат цитоплазматической мембраны, который представлен следующими типами рецепторов: CD44, TLR4, интегрины и ICAM1. CD44 является основным рецептором ГнК, кроме того, к нему могут ковалентно присоединяться несколько типов ГАГ: ХС, гепарансульфат, дерматансульфат и кератансульфат. TLR4 – мембранный белок, относится к группе толл-подобных рецепторов (CD284), распознает полисахариды внеклеточного матрикса и связывается с ними. Интегрины – трансмембранные гетеродимерные белки, формирующие связи с различными белками внеклеточного матрикса (фибронектин, витронектин, коллаген, ламинин). Интегрины присутствуют в мембране постоянно в неактивной форме, их активация происходит при взаимодействии других клеточных рецепторов с цитокинами, например с IL-1 β . ICAM1 – факторы межклеточной адгезии 1 (CD54), участвуют в образовании межклеточных контактов и связывании хондроцитами компонентов МКМ, в частности, высокомолекулярной ГнК (0,5–2,0 · 10⁶ Да). Указанные нервные окончания отслеживают процессы, происходящие в МКМ, и обеспечивают активную реакцию хондроцита при изменении гомеостаза. Помимо рецепторов, внешняя цитоплазматическая мембрана хондроцитов содержит ферменты синтазу 2 ГнК и гиалуронидазу 2, осуществляющие синтез или расщепление ГнК соответственно.

Взаимодействие фрагментов МКМ (коллагена, ГнК, фибронектина) и хондроцитов увеличивается внутриклеточный синтез ХС в цистернах эндоплазматического ретикулума, активируется сборка коллагена на мембране хондроцита с участием синтазы 2 ГнК. Одновременно с клеточной пролиферацией повышается образование ферментов катаболизма, в частности гиалуронидаз, агреканиз (ADAMTS), матриксных металлопротеиназ (MMP) и

хондроитиназ. Первостепенное значение при этом имеет фрагментация ГнК. Если высокомолекулярная ГнК стабилизирует клетки хрящевой ткани, то ее фрагменты оказывают прямо противоположное действие [407]. К доказанным катаболическим стимуляторам относятся также IL-1 β и липополисахариды. Хондроциты отвечают пролиферацией, увеличением экспрессии рецепторов, повышением образования матричных белков и ферментов их метаболизма, таких как гиалуронидазы, аггреканызы (ADAMTS), MMP и хондроитиназы, в том числе и увеличением образования активных форм кислорода. В результате происходит аккумуляция в МКМ фрагментов ГнК, коллагена II, фибронектина и аггрекана, которые связывают и активируют рецепторы хондроцитов, синовиоцитов и остеобластов. При активации хондроциты (и другие клетки суставных тканей) продуцируют ряд белков воспалительного ответа – цитокины, включая IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли α (TNF- α), а также разрушающие матрицу ферменты – MMP и аггреканызы (ADAMTS). Роль этих соединений (коллагеназы (MMP-1, -3 и -13), ферменты (ADAMTS 4 и 5)) в патогенезе ОА активно и всесторонне изучается [337].

Кроме того, внутри хондроцита активируется фактор транскрипции NF- κ B, который проникает в ядро и, воздействуя на геномном уровне, усиливает транскрипцию генов, ответственных за воспаление. Вследствие этого, повышается образование ферментов метаболизма МКМ (гиалуронидазы, ADAMTS, MMP), белков и пептидов: индуцибельных форм ферментов циклооксигеназы-2, NO-синтазы, фосфолипазы A2, провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и др., гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, хемокинов (IL-8, эотаксин, RANTES, моноцитарный хемотаксический белок, воспалительный белок макрофагов 1 α), молекул адгезии VCAM1, ICAM1.

Известно о комплексном взаимодействии суставного хряща с синовиальной мембраной при ОА. Продукты распада и микрокристаллы, генерируемые хрящевой тканью, активируют синовиальную оболочку. В свою очередь, она продуцирует провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α), простаноиды,

реактивные кислородные радикалы и ММР, которые высвобождаются в синовиальную жидкость и способствуют дальнейшей деградации хряща. Формируется патологический круг межклеточных и межтканевых взаимодействий, основными эффекторами которого, являются провоспалительные цитокины и ММР.

В отечественной и зарубежной литературе опубликовано большое количество работ, посвященных изучению роли воспалительных медиаторов в патогенезе ОА [21, 81, 112, 115, 165, 218]. Большинство авторов в качестве основных фигурантов выделяют следующих представителей семейства цитокинов: IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18, IL-10, IL-4 [123, 154, 156, 401]. Отмечено особенно выраженное изменение содержания именно этих медиаторов воспаления в сыворотке крови [12, 40], синовиальной жидкости [189, 304] и полученных интраоперационно тканях сустава больных ОА [130]. Установлены корреляционные взаимосвязи уровней IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 в крови с рентгенологической стадией и тяжестью альгофункциональных нарушений у больных ОА [15, 60, 81], что указывает на их влияние на деградацию суставного хряща, развитие воспаления в суставе и выраженность болевого синдрома. Еще более значительные колебания указанных показателей зафиксированы у больных ОА в сочетании с ССЗ [11, 26], сахарным диабетом 2 типа и ожирением [56].

Воспаление сосудистой стенки, как ключевое звено патогенеза АТ, является результатом взаимодействия моноцитов с эндотелиальными и гладкомышечными клетками артерии [18, 70, 73, 151]. В начальной стадии патологического процесса происходит локальная активация эндотелия, которая обеспечивает адгезию циркулирующих моноцитов с целью задержки их проникновения в медию артерий [143, 309]. Данный механизм реализуется через экспрессию на поверхности эндотелиоцитов молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), опосредующих миграцию активированных моноцитов (CD14+CD16+TLR4+ моноцит) к месту внедрения [233]. Интенсивное продвижение моноцитов в сосудистую стенку происходит в результате активации молекул адгезии транскрипционным ядерным фактором (NF)-каппа-В и

интегрин - VLA-4 (лейкоцитарным рецептором VCAM-1). Проникшие в интиму моноциты подвергаются трансформации двумя путями: одни, под влиянием лейкотреина, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего факторов, подвергаются дифференциации и пролиферации, экспрессируют скевенджер-рецепторы, и, захватывая модифицированные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), превращаются в макрофаги. Макрофаги, в свою очередь захватившие большое количество ЛПНП, превращаются в жировые или пенистые клетки - основу образования атеросклеротических бляшек) [145, 315, 393], другие - под действием моноцитарного колониестимулирующего фактора, активируются и секретируют провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α). Кроме того, активированные моноциты секретируют хемоаттрактанты, такие, как тромбоцитарный фактор роста, который в свою очередь стимулирует гладкомышечные клетки к миграции из средней оболочки сосуда в интиму. Цитокины принимают активное участие во взаимодействии между воспалительными, эндотелиальными и сосудистыми клетками, они регулируют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, миграцию гладкомышечных клеток, усиливают оксидативный стресс и индуцируют высвобождение эндотелина-1 и IL-6 [5, 251].

Цитокиновый дисбаланс у пациентов с АТ отмечают практически все исследователи, которые занимаются изучением данного вопроса. Интересным является тот факт, что изменения содержания основных, описанных при АТ цитокинов, а именно: IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18, IL-10, IL-4, IFN- γ определенным образом зависят от преимущественной локализации и стадии атеросклеротического процесса [151, 158, 324, 363]. Так у пациентов с ИБС и атеросклерозом коронарных артерий в значительной степени увеличивалась концентрация IL-1 β и TNF- α [133, 160, 375], при АТ брахиоцефальных артерий наиболее выраженные изменения зафиксированы в содержании TNF- α [44, 132, 157], а АТ нижних конечностей сопровождался кратным повышением сывороточного IFN- γ , TNF- α и IL-6 [104, 111, 291]. Установлено кратное возрастание уровня IL-6 у пациентов с атеросклеротическими стенозами как

коронарных, так и брахиоцефальных артерий [122], тогда как на начальных стадиях АТ поражения сосудов в сыворотке крови преобладают IL-1 β и TNF- α [393]. Концентрация IL-10 резко возрастает у пациентов с острым коронарным синдромом [160], а повышение уровня IL-18 связано с увеличением толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий [165]. Снижение сывороточной концентрации противовоспалительного цитокина – IL-4 [417] наблюдается на ранних стадиях атерогенеза, тогда как у пациентов со стенозирующим атеросклерозом наиболее показательно снижается уровень IL-2 [104].

Атеросклероз является заболеванием, для которого характерна инфильтрация мононуклеарных клеток, роль основного хемоаттрактантного фактора принадлежит моноцитарному хемотаксическому протеину (MCP-1), синтез которого стимулируется провоспалительными цитокинами [100]. Изменение концентрации MCP-1 при АТ исследователи отмечают как в эксперименте на трансгенных мышах, так и у больных АТ с острым коронарным синдромом и стабильным течением ИБС [79, 100].

Таким образом, роль воспалительных медиаторов в патогенезе ОА и АТ является доказанной. Важно отметить, что, несмотря на разную локализацию (ткани сустава, сосудистая стенка), в развитии и прогрессировании указанных патологических процессов задействованы общие медиаторы, такие как IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10. Однако особенности функции и динамики цитокинов как при ОА, так и при АТ требуют дальнейшего изучения.

Одним из основных биологических эффектов цитокинов является их способность регулировать экспрессию MMP [263]. На настоящий момент науке известно более 60 протеолитических ферментов, входящих в состав семейства MMP. Основным механизмом реализации биологических эффектов MMP является их способность катализировать гидролиз пептидной связи между аминокислотами в белках [90, 263]. В пораженном ОА хряще MMP способствуют деградации ВКМ путем дезорганизации коллагена II, III типов, агрекана, эластина, фибронектина, желатина, ламинина, витронектина [43, 128, 149, 150]. В патогенезе ОА рассматривается роль MMP-1; -2; -3; -9; -13 [42, 43, 102, 149]. Так,

Zeng G.Q. и соавт. в 2015г опубликовали результаты метаанализа, который включал 1408 образцов. Оказалось, что уровни белка MMP-1, MMP-2 и MMP-9 были выше у пациентов с ОА, чем в контрольной группе. Анализ подгрупп по этнической принадлежности показал, что уровни белка MMP-1 и MMP-2 были выше у пациентов с ОА представителей азиатской расы, чем в контроле. У европеоидов не было статистически значимых различий в экспрессии белков MMP-1 и MMP-2 между группой пациентов с ОА и контрольной группой. Интересно, что уровень белка MMP-9 у пациентов с ОА был выше, чем в контрольной группе как у азиатов, так и у кавказцев. Анализ образцов-источников показал, что сывороточные уровни белков MMP-2 и MMP-9 были выше у пациентов с ОА, чем в контроле, в то время как экспрессия белков MMP-1 и MMP-9 была выше в синовиальной суставной жидкости пациентов с ОА, чем в контроле [267]. В другом исследовании изучена динамика активности MMP-1 и MMP-13 гиалинового хряща у крыс с экспериментальным остеоартрозом коленного сустава с последующим сопоставлением полученных данных с морфометрическими параметрами. Установлено, что формирование выраженных дегенеративных процессов в гиалиновом хряще сопровождается резким увеличением удельного числа хондроцитов, экспрессирующих MMP-1 и, особенно, MMP-3 и MMP-13 с максимальным усилением интенсивности их экспрессии [88, 90]. В ряде работ отмечены изменения сывороточных концентраций MMP-3 и MMP-13 у больных ОА [102, 128].

В разрезе АТ роль MMP в большинстве работ рассматривается с точки зрения влияния на стабильность атеросклеротической бляшки. Известно, что MMP разрушают коллагеновые волокна покрышки бляшки, тем самым способствуют ее разрыву, дестабилизации и образованию тромба [117, 137, 416]. Находящиеся в атеросклеротической бляшке макрофаги продуцируют различные MMP: MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-12, роль, которых, продолжает изучаться [16, 137]. Исследуя культуру макрофагов, полученной интраоперационно атеросклеротической бляшки у больных с нестабильной ИБС, Back M. и соавт. обнаружили повышение экспрессии MMP-1, 2 и 9 в области

плеча и ядра бляшки, аналогичные данные независимо друг от друга представили Brinckerhoff С.Е. и Davies М.Ј. [211, 229]. MMP-1 и MMP-3 обнаружены в высоких концентрациях в области фиброзной покрышки (атерэктомиический материал). Указанные ферменты расщепляют коллаген I и III типов, эластин, протеины базальной пластинки и протеогликаны, тем самым ослабляют МКМ окружающий липидное ядро, делают бляшку уязвимой [223, 316]. Установленным является факт повышения концентрации в крови больных острым инфарктом миокарда MMP- 9, именно этот фермент, по мнению большинства авторов, играет основную роль в дестабилизации бляшки [1, 117, 286, 379]. В ряде работ выявлено повышение сывороточных уровней MMP- 1; MMP– 3 и MMP- 9 у больных, как в остром периоде, так и при стабильном течении ИБС [116, 147, 383].

В литературе есть сведения о том, что в реализации хронического низкоинтенсивного воспаления при ОА и АТ принимают участие пептидные регуляторные гормоны, которые являются компонентами жировой ткани – адипокины [78, 172, 173]. Семейство адипокинов включает различных представителей: адипонектин, адипсин, резистин, лептин и др., все они синтезируются жировой тканью и принимают активное участие в физиологических и патологических процессах в организме. Адипокины задействованы в инициации воспалительных реакций, активации эндотелия и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и т.д.

Так, адипонектин является противовоспалительным белком, действие которого реализуется через подавление активности транскрипционного ядерного фактора каппа-би в макрофагах, моноцитах и эндотелиальных клетках. [178, 196]. Физиологические концентрации адипонектина ингибируют сигнализацию NF-κB в макрофагах и эндотелиальных клетках, что приводит к снижению экспрессии TNF-α и молекул клеточной адгезии, а также выработки антагонистов к рецепторам противовоспалительных цитокинов [142, 177]. Адипонектин уменьшает содержание эфиров холестерина внутри клетки и стимулирует продукцию IL-10 макрофагами, тем самым блокирует трансформацию макрофагов в пенистые клетки [175]. Уровень данного белка в кровотоке обратно

пропорционален концентрации провоспалительного пептида жировой ткани – лептина. Лептин, регулирует массу тела взаимодействуя с центрами голода и насыщения в гипоталамусе, через рецепторные сигнальные пути ингибирует синтез и высвобождение нейропептидазы-Υ, которая подавляет чувство голода. Есть данные о способности лептина инициировать клеточное звено иммунитета и индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов – TNF-α, IL-6, MCP-1 и активных форм кислорода [27, 85]. Сравнительно недавно, в 2001г был выделен адипокин - резистин. Резистин, или адипоцитспецифический секреторный фактор (ADSF/FIZZ3), является пептидом, состоящим из 114 аминокислотных остатков, и принадлежит к семейству белков, называемых FIZZ молекулами, вовлеченными в процессы воспаления. Адипсин — гормон, обладающий сериновой протеазной активностью, схожей с таковой у комплементарного фактора D, продукция которого является начальным шагом в активации альтернативного пути системы комплемента. Предполагают, что адипсин может влиять на образование триглицеридов опосредованно через генерацию синтеза белка, стимулирующего ацетилирование [277].

Изменение содержания в крови адипокинов при различных патологических состояниях в большинстве своем изучается в непосредственной привязке к индексу массы тела и типу распределения жировой ткани. Конверсия данных показателей описана при различных фенотипах ожирения, бронхиальной астме, сахарном диабете, ревматоидном артрите [92, 347].

Данные об адипокиновом статусе больных ОА достаточно противоречивы [141, 167, 234]. В 2012 году опубликованы результаты исследования пациентов с ОА коленных суставов IV рентгенологической стадией, у которых определялись сывороточные и тканевые (полученные при эндопротезировании) уровни адипонектина, лептина и резистина. У больных ОА сывороточные уровни указанных адипокинов были значительно выше относительно таковых в группе здоровых лиц. Женский пол и высокий ИМТ опосредовали максимальное увеличение содержания адипонектина, лептина и резистина. При этом корреляции

между концентрацией изучаемых адипокинов и степенью повреждения хряща обнаружено не было [377].

Повышение адипонектина в крови больных ОА также зафиксировали и Distel с соавт в 2009г [401]. При этом Honsawek S с соавт. наблюдали обратную корреляцию уровней адипонектина в сыворотке и синовиальной жидкости при ОА коленных суставов с рентгенологической стадией поражения хряща [275]. Также, более низкий уровень адипонектина (почти в 100 раз) в крови больных ОА, чем у здоровых респондентов, независимо друг от друга зафиксировали Zheng S.J. и Nao D с соавт. [187, 390]. Установлена обратная связь концентрации адипонектина со степенью деградации агрекана [390] и рентгенологической стадией ОА [187, 389]. Уровень сывороточного белка был положительно связан с объемом инфрапателлярной жировой ткани, оцененным с помощью МРТ у пациентов с ОА после корректировки на возраст, пол, вес и рост [377]. В работе Filková M. и соавт. показано, что уровень адипонектина в плазме крови был выше у женщин с эрозивным ОА кисти по сравнению с женщинами с неэрозивным ОА [285]. Другое исследование показало, что пациенты с высоким уровнем адипонектина имеют более низкий риск прогрессирования ОА кисти [190]. В то же время, исследование Massengale M. и соавт не выявило связи между уровнем адипонектина в плазме крови и рентгенологической тяжестью ОА кисти [171].

Лептин и его рецепторный аппарат были обнаружены в хондроцитах, синовиоцитах, остеобластах и остеокластах у больных ОА [192]. Способность лептина модулировать активность ММР и таким образом активизировать процессы деградации хряща показана в ряде исследований [58, 276, 406]. Известна также его способность влиять на функцию остеобластов при ОА [311]. Высокие уровни лептина опосредуют увеличение уровня щелочной фосфатазы, остеокальцина и трансформирующего ростового фактора, это приводит к нарушению регуляции активности остеобластов. Так Mutabaruka M.S. и соавт. показали, что в пораженном ОА хряще концентрация лептина в 5 раз выше таковой у лиц без ОА [311]. В нескольких исследованиях было установлено, что сывороточный уровень лептина коррелирует со скоростью прогрессирования и

риском возникновения ОА коленных суставов [167, 234, 307]. Связь интенсивности болевого синдрома при ОА коленных и тазобедренных суставах с концентрацией лептина в сыворотке и синовиальной жидкости показана в работах Bas S., Gandhi R и соавт. [174, 404]. Повышенные плазменные концентрации лептина, которые ассоциировались со степенью повреждения хряща у больных ОА в сравнении со здоровыми лицами, были также отмечены в метаанализе, включавшем 11 клинических исследований случай-контроль и 3625 испытуемых; на этом основании авторы предложили использовать биомаркер - лептин для оценки клинического статуса больных ОА [384]. В то же время, более чувствительным в отношении оценки тяжести течения ОА, по мнению Huebner J. и соавт., являются не собственно показатели уровня адипокинов, а коэффициент соотношения концентраций адипонектин/лептин [245].

В отличие от лептина, резистин в основном локализуется в хондроцитах, и в меньшей степени обнаруживается в синовиальной жидкости сыворотке крови и остеобластах, его уровень имеет положительную корреляцию с уровнями лептина и IL-6, MMP-1 и MMP-3 в суставном хряще [167, 246, 276, 350, 352, 367, 382]. Высокие уровни резистина ассоциируются с показателями альгофункционального индекса Лекена и WOMAC у больных ОА, причем эта связь сохраняется при поправке на массу тела и метаболические факторы [353, 389]. Есть интересные данные о преимущественной чувствительности менисков коленных суставов к уровню резистина, нежели чем к другим адипокинам (лептин, адипонектин), при этом его эффекторное влияние на ткани сустава сопоставимо с биологическим действием IL-1 β [327].

Адипсин, называемый фактором комплемента D, является сериновой протеазой и компонентом альтернативного пути комплемента. Адипсин на настоящее время является малоизученным адипокином при ОА. Его роль определяется как провоспалительная. Лишь небольшое количество исследований посвящено изучению места адипсина в патогенезе ОА, однако все результаты носят однонаправленный характер [277]. Повышение сывороточных

концентраций комплементарного фактора D зафиксировано преимущественно, при ОА коленных суставов [402].

Определенным образом вышеописанные адипокины вовлечены в патологический процесс и при АТ. Антиатерогенный эффект адипонектина связывают с его способностью ингибировать трансформацию макрофагов в пенистые клетки, снижать окисление ЛПНП, положительно влиять на функцию эндотелия, повышать чувствительность тканей к инсулину [4, 135, 142, 250]. Снижение сывороточного уровня адипонектина ассоциируется с неблагоприятным атерогенным липидным профилем, повышением уровня СРБ, увеличением толщины комплекса «интима-медиа» [29, 283, 314, 400]. Показано, что уровень адипонектина значительно ниже у больных с многососудистым коронарным АТ и клиническими проявлениями ИБС в сравнении с группой здоровых лиц [173, 354]. Напротив, данные Далласского исследования, которое включало 3263 участника молодого возраста (средний возраст составил 43,4 года), с учетом поправки на гипертонию, диабет, курение, уровень холестерина, уровень С-реактивного белка, скорость клубочковой фильтрации и индекс массы тела определяют высокий уровень сывороточного адипонектина, как предиктор смертности и заболеваемости ССЗ [365]. Результаты метаанализа, опубликованного в 2014г, также свидетельствуют о том, что повышенные исходные уровни адипонектина в плазме крови достоверно связаны с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ССЗ [176]. Между тем, в недавнем исследовании Турмовой Е.П. и соавт. при обследовании 260 пациентов с АТ коронарных артерий и артерий нижних конечностей не выявлено снижения уровня адипонектина ни в одной из когорт. В этой же работе отмечен значительно более высокий уровень лептина в группе пациентов с коронарным АТ [147]. Прогностическая роль лептина в отношении сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт), как независимого существенного фактора наряду с количеством пораженных коронарных сосудов, уровнем СРБ и ИМТ показана в работе ряда авторов. [3, 111, 348]. С лептином связывают повышение вероятности развития тромбоза, поскольку его рецепторы

обнаружены на тромбоцитах [364, 412]. Известен вклад этого гормона в развитие инсулинорезистентности, а гиперлептинемия и гипергликемия приводят к активации синтеза и секреции провоспалительных агентов, таких как TNF- α , IL-6, MCP-1 и IL-1 β [23, 85, 366]. Есть сведения о местном синтезе лептина в атеросклеротических бляшках сонных артерий, при этом уровень гормона ассоциирован с нестабильностью бляшки [308]. Проатерогенный эффект в сывороточных концентрациях, превышающих физиологические, реализует и резистин [125, 419]. Начиная с 2003 года и по настоящее время накапливаются данные о взаимосвязи высокого уровня резистина и ЛПНП, липопротеинфосфолипазы А2, медиаторов воспаления (TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-1 β) [131, 292, 381, 388]. Гиперрезистинемия у больных со стабильным течением ИБС наблюдали в своих исследованиях независимо друг от друга Ohmori R. и M.S. Burnett с соавторами [199, 228]. В других работах зафиксировано возрастание концентрации резистина при прогрессирующем течении коронарной болезни [268, 350]. Позиция адипсина в разрезе развития АТ остается малоизученной. Известно, что адипсин необходим для синтеза и экспрессии белка, стимулирующего ацилирование, который положительно влияет и на жировой, и на углеводный обмен [220]. Стимулирующий ацилирование протеин потенцирует усвоение жирных кислот за счет повышения активности липопротеиновой липазы, усиливает синтез триглицеридов путем повышения активности диацилглицерол-ацилтрансферазы, а также снижает липолиз и выделение неэстерифицированных жирных кислот из адипоцитов. Есть сведения о корреляции уровня адипсина с ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [179, 180].

Таким образом, низкоинтенсивное воспаление при ОА и АТ является многофакторным процессом, в реализации, которого принимает участие большое количество биологических агентов. Научное сообщество углубляет и расширяет представления о роли каждого из известных медиаторов в патологических процессах.

1.6 Генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в развитии и прогрессировании остеоартрита и атеросклероза.

Известно, что предрасположенность к развитию как ОА, так и АТ ассоциирована с генетическим полиморфизмом [36, 369]. Генетические особенности могут влиять на возникновение и течение ОА и АТ на любых этапах жизнедеятельности организма, начиная с формирования костно-мышечной и сосудистой систем у плода, и заканчивая чувствительностью индивидуума к эффектам вовлеченных в патологический процесс биологических веществ. Многофакторность рассматриваемых нами заболеваний значительно осложняет выделение каких-либо генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости на роль основных, обуславливающих данные патологии. Однако учеными предпринимаются попытки выявить ассоциации полиморфизмов различных генов с предрасположенностью к ОА и АТ [74, 93, 256, 290, 317, 385, 394].

Для ОА в 2007 г. был выявлен точечный полиморфизм С/Т (rs143383), находящийся в 3'-нетранслируемом регионе гена внеклеточной сигнальной молекулы семейства TGF- β - фактора роста и дифференциации 5 (GDF5), надежность которого была подтверждена последующими исследованиями [256, 369, 396]. Для европейской популяции предлагались полиморфизм А/Г внутри гена *Sorbf130* (rs11280) для коленного и Т/Г 31 гена *COL11A1*, коллаген XI типа *al* (rs2615977) для тазобедренного сустава [293]. Сообщалось об отсутствии связи между полиморфизмами генов ряда участников сигнального Wnt пути - *FRZB*, *LRP5*, *LRP6* и частотой ОА на примере двух популяций [362]. Всего исследовано около 80 возможных кандидатных генов, однако вопрос остается открытым, так как получены противоречивые данные [113].

Генетическая предрасположенность к АТ изучается по множеству различных направлений. Рассматриваются гены, ассоциированные с метаболизмом липидов, функцией эндотелия, окислительным стрессом, воспалением, ремоделированием сосудов, артериальным тромбозом [36, 38]. Особое внимание уделяется семейству генов рецептора ЛПНП, которое

представлено геном LDLR, геном рецептора ЛПОНП — VLDLR; белка, связанного с рецептором ЛП (LRP), LRP1b, мегалин/LRP2, множественного эпидермального фактора роста, содержащего белок 7 (MEGF7)/LRP4, LRP5, LRP6 и аполипопротеина Е-рецептор 2(apoER2)/LRP8 [408]. Установлено, что лица с генетической дислипидемией имеют более высокий риск развития АТ под действием традиционных ФР, нежели чем лица без таковой [247, 257, 359]. Описаны более тысячи вариантов в гене LDLR у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, и эти мутации локализованы во всех функциональных регионах белка ЛПНП [408].

Перспективным представляется рассмотрение генетических полиморфизмов ММП, участвующих в реализации низкоинтенсивного воспаления при ОА и АТ - ММП -1, -3, -10, -12, -13 [74, 198, 257]. Они расположены единым кластером на длинном плече 11 хромосомы [74, 290]. Полиморфные гены опосредуют синтез и высвобождение ММП в тканях сустава и сосудистой стенке, что в свою очередь определяет интенсивность процессов, непосредственно связанных с их биологической ролью. Полиморфизм -1607(1G/2G) в промоторе гена ММП-1 изучался двумя независимыми группами исследователей на пациентах с ОА височно-нижнечелюстного сустава, при этом А.С. Planello с соавт. получили ассоциацию заболевания с полиморфизмом, а Taskin N и соавт. отмечали отсутствие таковой [198, 392]. Также на примере височно-нижнечелюстного сустава показано отсутствие ассоциации между полиморфизмом -1612 (5A/6A) гена ММП-3 и частотой ОА [224]. При этом, есть сведения о том, что генотип -1612 (5A/6A) опосредует более высокую экспрессию ММП-3 в сравнении с генотипами 5A/5A и 6A/6A [326]. Пациенты с АГ гомозиготные по аллелю -1171 6A ММП-3, согласно результатам Канадского исследования отличаются высокой скоростью прогрессирования атеросклероза коронарных сосудов от пациентов с другими генотипами [289]. Другой вариант полиморфизма ММП-3 - -1612 6A ассоциируется с прогрессированием коронарного стеноза и острым инфарктом миокарда у больных АГ [241, 372].

Нао Y. с соавт. на примере атеросклероза установили, что присутствие ER- β типа эстрогеновых рецепторов повышает экспрессию ММП-13 независимо от генотипического полиморфизма, данный факт может обуславливать высокую частоту не только АТ, но и ОА в менопаузальный период в сравнении с женщинами с сохраненной менструальной функцией [191].

Изучение генетики заболеваний основано на комбинированных подходах. Исследование генетических полиморфизмов связанных с семейством ММП несомненно расширит представления о патофизиологии ОА и АТ.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В работе были обследованы 184 пациента с диагнозом первичный полиостеоартроз, на базе ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы с 2017 по 2020 гг.

Работа выполнена с учетом Хельсинкской декларации (1964 г., пересмотр 2013 г.). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (№86 от 1 ноября 2017 года). Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе исследования формировалась группа из 3468 человек, которую составили лица, обратившиеся в ПП№1, ГУЗ «Клинический медицинский центр», г. Читы с жалобами на боли в суставах за 2017-2019 годы. Для дальнейшего анализа отбирались пациенты моложе 55 лет, у которых верифицировался диагноз первичного ОА, таковых оказалось 1352 человека. Диагноз выставлялся на основании клинических классификационных критериев ACR и рентгенологических критериев Келлгрена и Лоуренса [130].

На втором этапе проводилось анкетирование и обследование больных первичным ОА в рамках первого этапа диспансеризации (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения") для выявления хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития.

Затем вводилась поправка на критерии исключения, после чего группа исследования сократилась до 184 человек (135 женщин, 49 мужчин).

Критерии включения в исследование:

1. Первичный полиостеоартроз с поражением трех и более групп суставов.
2. Возраст исследуемых от 35 до 55 лет.
3. Индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м².
4. Артериальная гипертензия не выше 1 степени.

Критерии исключения из исследования:

1. Отказ пациента от участия в исследовании;
2. Вторичный остеоартроз;
3. Системные заболевания соединительной ткани;
4. Онкологические заболевания (любой локализации);
5. Болезни крови (острые и хронические);
6. Эндокринные заболевания;
7. Беременность и лактация;
8. Женщины с менопаузой (в том числе - хирургической);
9. Симптоматические артериальные гипертензии, идиопатическая артериальная гипертензия 2 степени и выше;
10. Сосудистые заболевания головного мозга (ишемический инсульт, геморрагический инсульт);
11. Заболевания сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий);
12. Хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью;
13. Хроническая почечная недостаточность;
14. Хроническая печеночная недостаточность;
15. Воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения)

2.2 Характеристика контрольной группы

Контрольная группа состояла из 31 практически здорового лица и была сопоставима с основной по полу и возрасту. Помимо перечисленных общих критериев исключения из исследования добровольцы контрольной группы не должны были иметь заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-

сосудистой системы, а при проведении лабораторного и инструментального обследования демонстрировать показатели, соответствующие принятым нормативам. Лицам этой группы проводились все, предусмотренные дизайном исследования диагностические процедуры.

2.3. Общее клиническое обследование

Общеклиническое обследование отобранных для работы 184 человек, включало максимально полный сбор жалоб, анамнеза с анализом медицинской документации (амбулаторная карта) и физикальный осмотр. Комплексное лабораторное и инструментальное исследование: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови (мочевина, креатинин, общий белок, глюкоза, электролиты крови, АЛТ, АСТ, амилаза, СРБ, ревматоидный фактор, мочевая кислота, липидный спектр с определением содержания общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности (ИА) ([Климов А.Н., 1999]: $ИА = (ЛПНП + ЛПОНП) / ЛПВП$)), стандартная ЭКГ, ЭхоКГ, дуплексное ультразвуковое сканирование сонных и бедренных артерий, рентгенологическое исследование суставов. Диагностика синовита выполнялась на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных: увеличение сустава в объеме, болевой синдром при пассивных движениях и пальпации, повышение местной температуры при физикальном обследовании, наличие выпота или гипертрофии синовиальной оболочки при УЗИ сустава, воспалительные изменения по результатам анализа синовиальной жидкости.

Регистрация электрокардиограмм произведена на двенадцатиканальном электрокардиографе «Кардиотехника» в автоматическом/ручном режиме с дополнительной записью «на вдохе». Скорость движения ленты 50 мм/с. Во время исследования пациенты находились в положении лежа на спине с вытянутыми вдоль туловища руками. Наложение электродов выполнено по стандартной методике.

ЭхоКГ-исследование проводилось с помощью ультразвуковой системы «VIVID S5» (США) секторным датчиком с частотой 3,5 МГц, глубина сканирования 160-200 мм. Исследование проведено в положении больного, при котором обеспечивалось лучшее изображение исследуемых структур (преимущественно лежа на левом боку). Исследование осуществлялось из следующих стандартных позиций: парастернальный доступ по короткой и длинной оси левого желудочка (область III-V межреберья слева от грудины), апикальный доступ с осмотром в четырех-, пяти- и двухкамерной позиции (область верхушечного толчка), субкостальный доступ (область под мечевидным отростком), супрастернальный доступ (область югулярной ямки). Во время УЗ сканирования сердца для оценки структуры и функции использовались М, В режимы доплера [22].

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) - методика, позволяющая определить ряд функциональных параметров состояния артериальной стенки - гемодинамический аспект функции эндотелия, эластические свойства артериальной стенки, и с большой точностью выявить начальные структурные изменения стенки в виде ее утолщения, уплотнения, изменения структуры, определить структуру и морфологию атеросклеротической бляшки, ее осложнения [139]. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей выполнялось в соответствии с «Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий» и «Национальными рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей». Толщина КИМ измерялась по задней стенке дистальной трети общих сонных (ОСА) и общих бедренных артерий (ОБА) на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации в В-режиме, в продольном сечении артерии в конце диастолы, при минимальном растягивающем давлении. Изображения артерий синхронизировались с зубцом Т на ЭКГ. При этом производили трехкратное измерение величины показателя толщины КИМ, с каждой стороны определяли среднее, затем вычисляли среднее для правой и левой общих сонных и бедренных артерий, для анализа выбирали максимальную

из полученных величину. Интактными считались сосуды с ровным, четко дифференцирующимся на слои КИМ, толщина, которого была не более 0,9 мм в общей сонной, 0,1 мм в общей бедренной артериях. Бляшкой считалась фокальная структура, выступающая в просвет сосуда на 0,5 мм или на 50% больше величины КИМ прилегающих участков артерии, или увеличение толщины КИМ исследуемых артерий более 1,3 мм. Исследование проводилось на аппарате Voluson E8 производства GE Healthcare, оснащенный ультразвуковым линейным датчиком с частотой 7,5 МГц, встроенным блоком ЭКГ и программным обеспечением для сосудистых исследований, ручным способом и с использованием методики автоматического измерения. Качественного изображения стенки артерии с визуализацией ее двухслойной структуры в В-режиме добивались регулировкой общего усиления и усиления по глубине. На основании полученных данных пациенты были разделены на группы больных ОА с интактными артериями (рисунки 1, 2)- 1-я группа и больных ОА с наличием атеросклеротической бляшки (рисунки 3, 4) - 2-я группа.

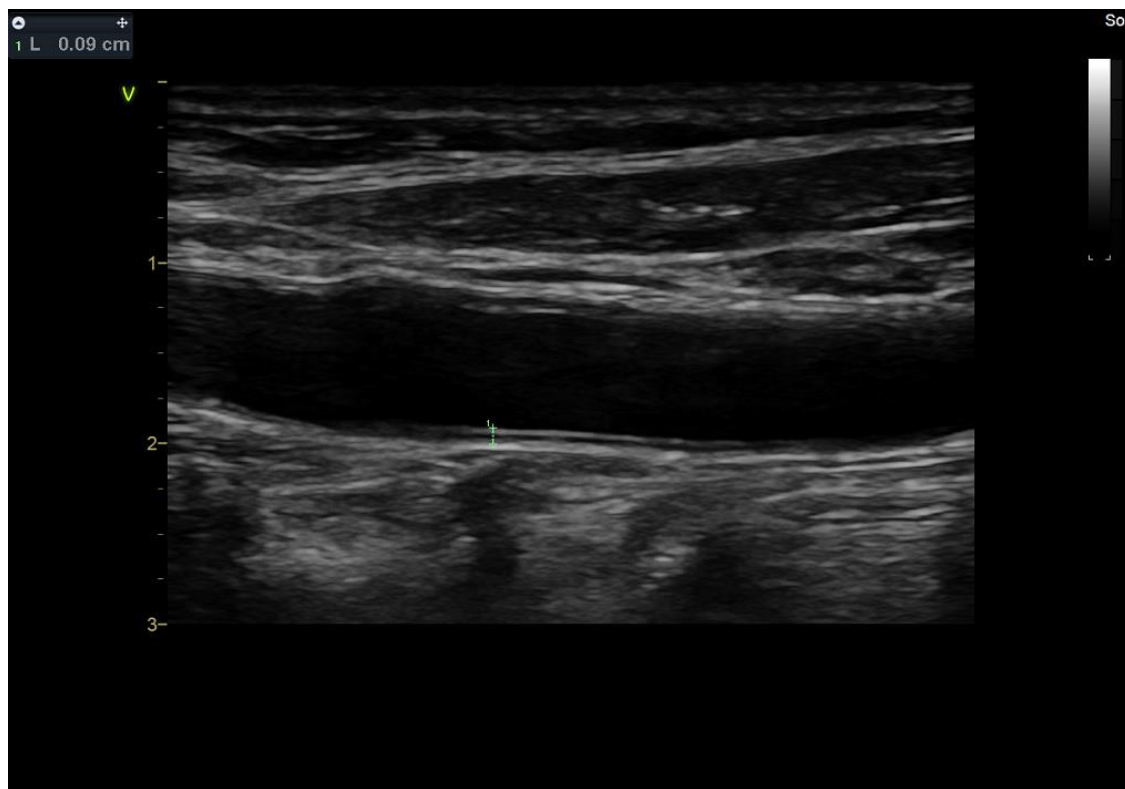


Рисунок 1. . Эхограмма дистального сегмента правой общей сонной артерии, толщина комплекса интима - медиа, В - режим (пациент 1-й группы).

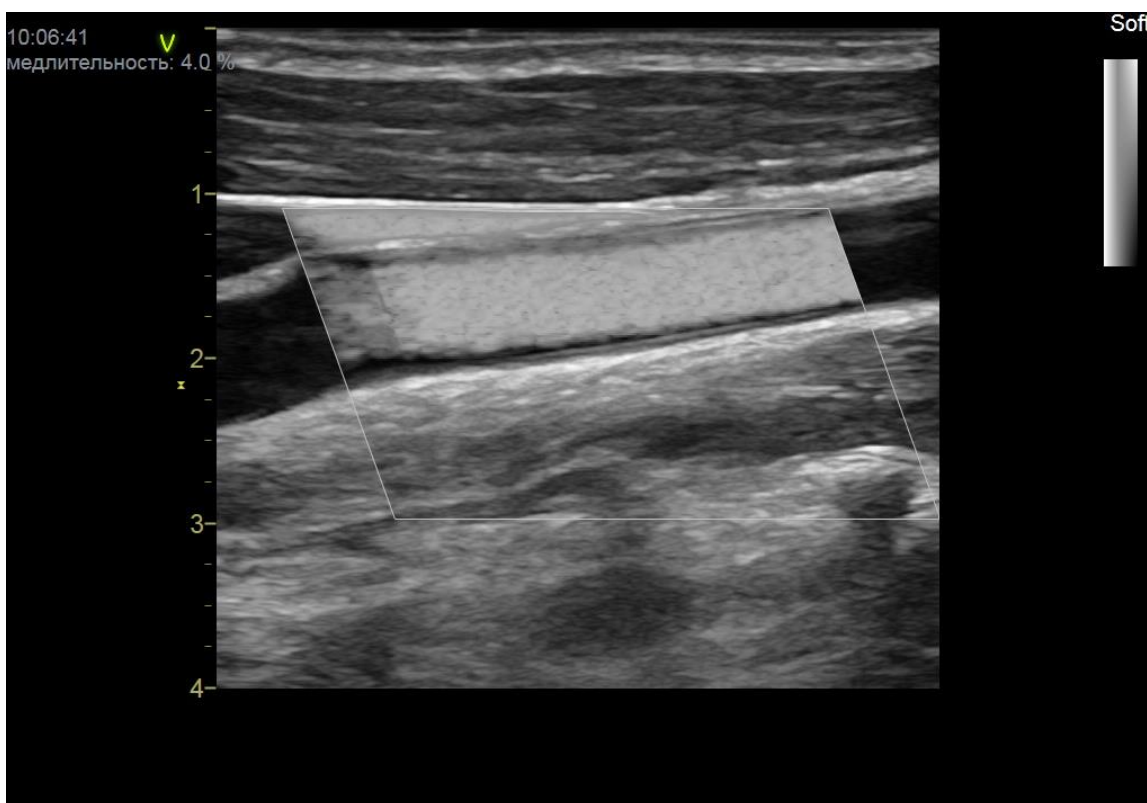


Рисунок 2. Эхограмма дистального сегмента правой общей сонной артерии, режим В - Flow (пациент 1-й группы).



Рисунок 3. Эхограмма дистального сегмента правой общей сонной артерии атеросклероз, В-режим (пациент 2-й группы).

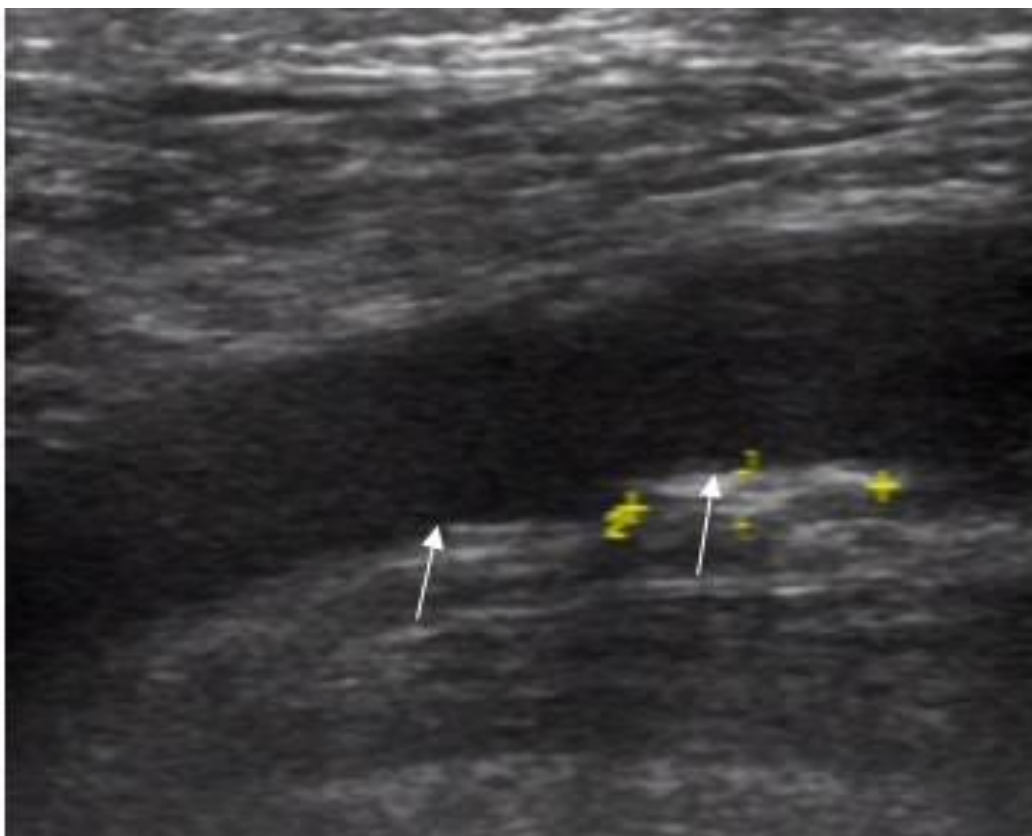


Рисунок 4. Эхограмма дистального сегмента правой общей бедренной артерии, атеросклероз, В-режим (пациент 2-й группы).

Рентгенологическое исследование суставов производили в двух взаимно перпендикулярных проекциях — прямой и боковой. Перед съемкой исследуемый отдел конечности обнажали, данная методика позволяет предполагаемую зону расположить в центре кассеты, а ось конечности параллельно ленте. Пучок рентгеновского излучения направляли в центр кассеты, перпендикулярно ее плоскости. Для получения снимков в типичной проекции использовали соответствующие наклоны кассеты и скашивание под углом рентгеновской трубки, тем самым обеспечивая максимальную неподвижность исследуемой области во время съемки. Для этого больному придавали удобное положение и надежно фиксировали конечность.

Во время съемки с целью уменьшения лучевой нагрузки и улучшения качества получаемого изображения диафрагмировали пучок рентгеновского излучения. Рентгенография конечностей производилась с использованием отсеивающей решетки, после чего производилась маркировка снимка

соответствующими буквами, указывающими правую и левую стороны при съемке плечевого и тазового пояса, правую или левую сторону при съемке различных отделов свободных конечностей. На снимке производились пометки, в каком положении они произведены (горизонтальном или вертикальном). Исследование производили в условиях естественной контрастности. Съемку осуществляли без усиливающих экранов, мягким излучением (30—60 кВ), без дополнительного фильтра, при фокусном расстоянии 65 – 70 см. При изучении мягких тканей тазового пояса и бедра, а в отдельных случаях также плечевого пояса, плеча и голени, применяли рентгенографию с усиливающими экранами, используя следующие технические условия съемки: 50—85 кВ, 50—70 мАс, фильтр — 2 мм алюминия. На основании полученных при рентгенологическом обследовании данных, пациенты делились на группы в зависимости от стадии ОА.

Тяжесть течения первичного ОА определялась с использованием альгофункционального индекса Лекена. Данный индекс рассчитывается на основании количества баллов, которые пациент набирает, отвечая на вопросы анкеты. Легкое течение устанавливается, если респондент набрал не более 4 баллов, среднетяжелое при индексе 5-7 баллов, и тяжелое 8-10 баллов. Содержание опросника представлено ниже.

Альгофункциональный индекс Лекена

(анкета)

Параметры	Баллы
Боль:	
<i>Ночная боль:</i>	
– нет	0
– только при движении или в определенном положении	1
– даже без движения	2
<i>Утренняя скованность или боль после вставания с постели:</i>	
– нет или менее 1 мин	0
– менее 15 мин	1
– 15 мин и более	2
<i>Усиление боли после стояния в течение 30 мин:</i>	
– есть	0
– нет	1
<i>Боль при ходьбе:</i>	
– не возникает	0
– возникает только после прохождения определенной дистанции	1
– возникает с самого начала и затем усиливается	2
<i>Боль/дискомфорт при вставании без помощи рук из положения сидя:</i>	
– нет	0
– есть	1
Максимальная дистанция при ходьбе без боли:	
– нет ограничений	0
– более 1 км, но затруднена	1
– около 1 км	2
– от 500 до 900 м	3
– от 300 до 500 м	4
– от 100 до 300 м	5
– менее 100 м	6
– с одной палкой или костылем	+1
– с двумя палками или костылями	+2

2.4. Исследование количества циркулирующих эндотелиальных клеток

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток (СЕС) в кровотоке проведено на аппарате, методом проточной цитофлуометрии. Для определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в цельной крови и уровня экспрессии поверхностных маркеров проводили окрашивание клеток флюоресцентно-меченными антителами к CD34, CD105, CD146, CD45. Для выявления живых и мертвых клеток использовали ионный краситель 7-AAD. Окрашивание проводили при температуре +4 °С в течение 15 мин. Во всех опытах использовали рекомендованное производителем количество антител. Для лизирования эритроцитов использовали коммерческий лизирующий/фиксирующий раствор OPTILYSE C («Beckman Coulter»). Окрашенные клетки не отмывали и подвергали цитофлюорометрическому анализу. В работе применяли цитометр Cytomics FC-500 фирмы «Beckman Coulter», укомплектованный лазером длиной волны 488 нм и стандартными фильтрами. На диаграмме малоуглового (FS) и бокового (SS) светорассеяния выделяли область событий, которые по значению этих параметров соответствовали живым лейкоцитам. CD45–CD 146+–клетки, окрашенные флюоресцентно-меченными антителами, а также долю экспрессирующих CD34- и CD105- клеток выявляли по уровню флюоресценции в соответствующих каналах. При каждом цитометрическом измерении анализировали не менее 500 000 событий. Данные обрабатывали с помощью программ СХР Cytometer и Kaluza («Beckman Coulter»). Оценивали число (на 500 000 лейкоцитов в 1 мкл) циркулирующих эндотелиальных клеток (circulating endothelial cells, СЕС), количество живых и мертвых циркулирующих эндотелиальных клеток (circulating endothelial cells Living/Dead, СЕС Living/Dead), число ростковых эндотелиальных клеток (endothelial cells progenitors, ЕСР) и число активированных эндотелиальных клеток (activated endothelial cells, АЕС).

2.5. Исследование концентрации цитокинов, адипокинов и матриксных металлопротеиназ-3 и -13 в сыворотке крови

Забор крови проводился по стандартной методике на третьем амбулаторном этапе реабилитации, в спокойном состоянии пациента, в одно и тоже время в интервале между 7:30 и 9:30 при помощи вакутейнеров с консервантом Clotting Activator/Serum. Определение концентрации ММП-3 и ММП-13 производилось сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови. Использовалась пробирка для отделения сыворотки, затем образцы оставались на 2 часа свернуться при комнатной температуре. Центрифугирование проходило в течение 20 минут при ускорении 1000g. Для анализа использовались аликвотированные образцы при -20 градусах. Повторных циклов заморозки - разморозки не было. Перед исследованием планшет, сорбированный антителами специфичными к ММП-3 и ММП-13, и образцы помещались в комнатные условия при температуре 18-25°C до проведения анализа. Затем 1 мл растворителя для стандарта выдерживался 10 минут при комнатной температуре, аккуратно взбалтывался без образования пены. Концентрация стандарта составляет 80 нг/мл, эту концентрацию разводили до 20 нг/мл с подготовкой пробирок для последующего разведения. Для разведенных стандартов подготавливалось 7 лунок, 1 лунка для бланка (нулевой уровень), а также лунки для образцов. В каждую лунку необходимо добавить по 100 мкл разведенных стандартов, заклеить и инкубировать 2 часа при температуре 37°C. Промывка лунок осуществлялась с помощью вошера «Atlantis 4» производства Великобритании. Для дальнейшей подготовки добавлялся детектирующий реагент В и стопреагент. После изменения цвета планшет помещался в ИФА ридер «Эксперт 96» производства Великобритании. Концентрация ММП рассчитывалась с помощью калибровочной кривой.

Исследование содержания в крови про/противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-10, IL-33), адипокинов (адипонектин, адипсин, резистин, лептин), аполипопротеинов (АпоА1, АпоВ100, АпоС, АпоЕ) проводилось методом проточной цитофлуометрии с использованием набора Human Inflammation Panel фирмы Biolegend.

2.6. Молекулярно-генетическое исследование

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось определение генотипа ММП–3, ММП–13 с характеристикой полиморфных вариантов.

Таблица 1

Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов

Ген	Локализация в хромосоме	Однонуклеотидный полиморфизм (SNP-ID)	Генотипы
ММП - 3	Chr11: 1022845217 GRCh38 38.1/141	rs3025058	ТТ, ТС, СС
ММП - 13	Chr11:10295580 GRCh38 38.1/142	rs2252070	ТТ, ТС, СС

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови с помощью набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия) согласно инструкции производителя. Забор крови осуществляли с использованием вакуумных пробирок, содержащих нанесенный на стенки антикоагулянт ЭДТА-К3. Анализ осуществляли методом ПЦР «SNP-экспресс» в режиме реального времени. С образцом выделенной ДНК выполняли две параллельные реакции амплификации - с двумя парами аллель-специфичных праймеров. В работе были использованы стандартные наборы праймеров НПФ «Тест-ген» - «SNP-экспресс-РВ» (Россия). Рабочие смеси реагентов для амплификации готовились из расчета на 1 пробу 0,2 мкл красителя SYBR Green. Детекция продуктов амплификации осуществлялась прибором «ДТ-96» автоматически в каждом цикле амплификации. На основании этих данных программа строит кривые накопления флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу. Результаты анализа каждого из образцов позволили дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля. Для оценки соответствия распределений наблюдаемых генотипов ожидаемым значениям (соответствие равновесию Харди-Вайнберга) в исследуемых группах использовали критерий χ^2 .

2.7 Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, версия 10,0 (StatSoft). Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. Для сопоставления двух групп применялся Т-критерий Стьюдента. В случае если распределение признака было асимметричным, применялись методы непараметрической статистики. Для сопоставления двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; в случае множественных сравнений уровень значимости подвергался коррекции с использованием поправки Бонферрони. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ^2 , при необходимости вводилась поправка Йейтса на непрерывность.

Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента линейной корреляции Спирмена. Оценка прогностической значимости независимых переменных для формирования зависимого признака проводилась с помощью многофакторного пошагового регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной рассматривался факт наличия или отсутствия субклинического АТ в сонных и бедренных артериях, определяющийся методом дуплексного сканирования. Присутствие атеросклеротической бляшки в указанных сосудах кодировалось единицей, отсутствие - нулем. Независимые переменные были количественными и имели вид шкалы. Таким образом, условия, необходимые для проведения многофакторного пошагового регрессионного анализа были выполнены.

При составлении уравнения использовался пошаговый подход, первоначально выделялся признак наиболее тесно связанный с исходом, а включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобраным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Популяционная и клиническая характеристика обследуемых пациентов

Нами была проанализирована выборка из 3468 человек, которую составили лица, обратившиеся в ПП №1, ГУЗ «Клинический медицинский центр», г. Читы с жалобами на боли в суставах за 2017-2019 годы. Для анализа были отобраны пациенты моложе 55 лет, таковых оказалось 1352 человека. При дальнейшем обследовании, выделенной возрастной группы, диагноз первичного ОА согласно критериям ACR с учетом рентгенологических критериев Келлгрена и Лоуренса был установлен (или подтвержден) в 48% случаев (649 человек). В остальных случаях определялся вторичный ОА на фоне: травматического повреждения опорно-двигательного аппарата (14%), воспалительных (21%) и метаболических (17%) заболеваний костно-мышечной системы, рисунок 5.

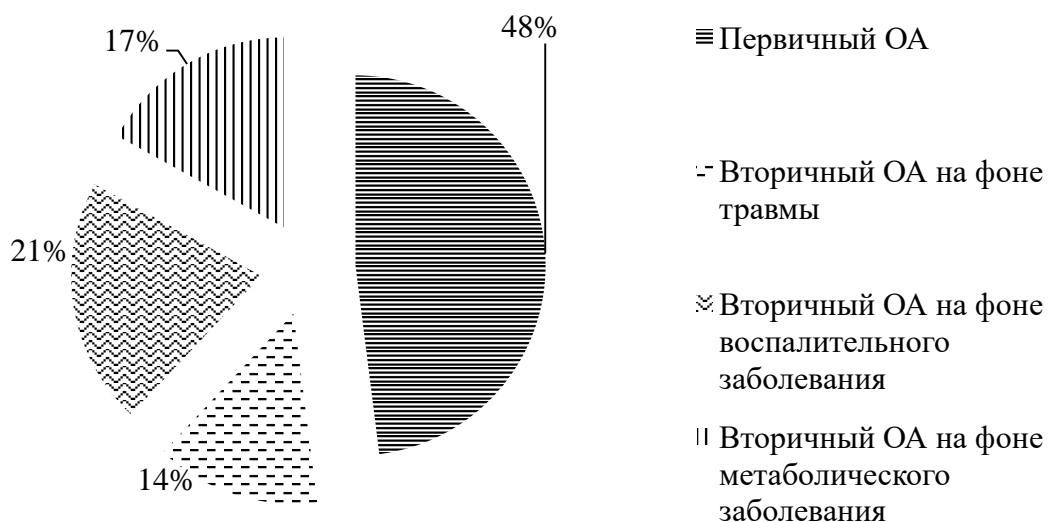


Рисунок 5. Распределение больных ОА в зависимости от формы заболевания

Далее было проведено анкетирование и обследование больных первичным ОА в рамках первого этапа диспансеризации (Приказ Министерства

здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" [120]. Медицинские мероприятия, проводимые в объеме настоящего порядка, направлены на: раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), являющихся основной причиной инвалидности и преждевременной смертности населения РФ и факторов риска (ФР) их развития, а именно ССЗ, болезней органов дыхания, онкозаболеваний. Согласно данным анкет (амбулаторных карт), в группе больных первичным ОА преобладали женщины, медиана возраста составила 47,2 года. Практически у 2/3 (69%) пациентов были выявлены ХНИЗ или ФР их развития. Популяционная характеристика респондентов представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Популяционная характеристика больных первичным ОА

Характеристики		Значение
Число пациентов, n		649
Возраст, медиана, 25-75 перцентили		47,2 [38,4; 53,1]
		Абс.число/%
Пол	Мужчины	253/39
	Женщины	396/61
Число пациентов с факторами риска ХНИЗ		208/32
Число пациентов с сопутствующими ХНИЗ		240/37
Число пациентов с «изолированным» ОА		201/31

Лидирующие позиции среди ФР возникновения ХНИЗ у больных ОА занимают избыточная масса тела (73%), нерациональное питание (72%) и гиподинамия (62%). Более чем у половины - 57% определялась гиперхолестеринемия и отягощенный по ССЗ и ОА семейный анамнез - 58%. Курильщиком было 43%. Структура ФР ХНИЗ у пациентов с ОА представлена на рисунке 6.

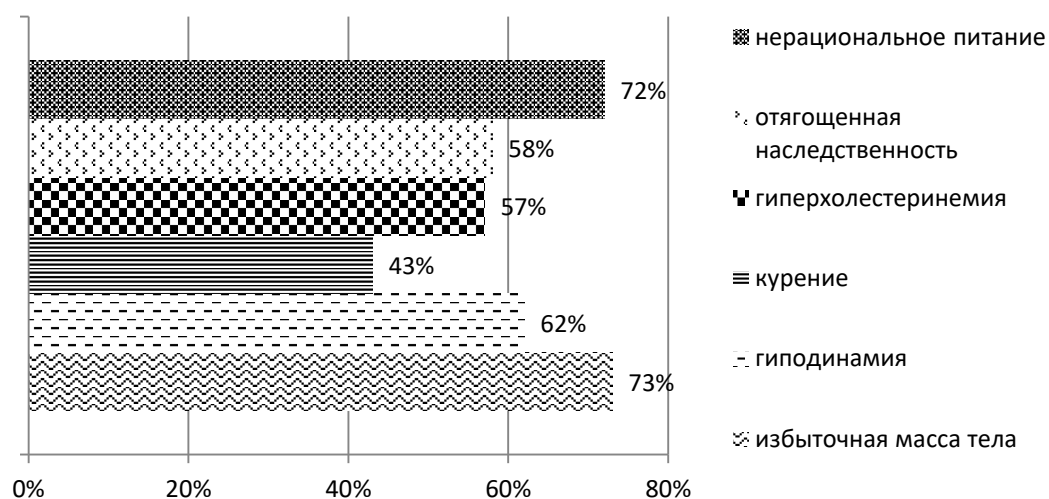


Рисунок 6. Структура факторов риска ХНИЗ у пациентов с ОА.

Частота встречаемости гиперхолестеринемии, курения и отягощенного по ССЗ и ОА семейного анамнеза у пациентов с ОА соответствовала общепопуляционным показателям [74]. Сочетание у одного респондента двух и более ФР отмечалась в подавляющем большинстве случаев (94%).

В структуре соматической патологии среди лидеров - дорсопатии (82%), ССЗ (48%), ожирение (26%) и кислотозависимые заболевания желудка (32%), (рис. 7).

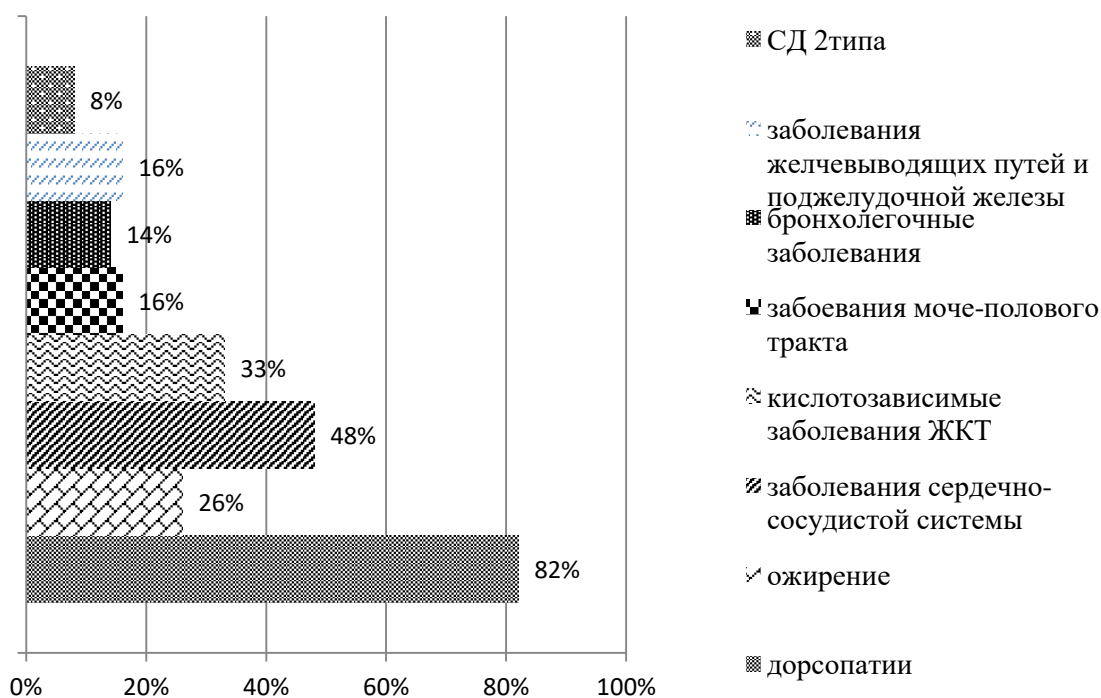


Рисунок 7. Структура соматической патологии больных ОА.

При введении поправки на критерии исключения (Глава «Материалы и методы») группа исследования сократилась до 184 человек (135 женщин, 49 мужчин). Пациенты обследуемой группы были преимущественно среднего возраста, медиана и межквартильный интервал по данному показателю составили 45,2 [36,8; 74,9] года, имели нормальную массу тела и индекс ОТ/ОБ, таблица 3.

Таблица 3

Конституциональная характеристика больных первичным ОА

Показатель	M±SD
ИМТ, кг/м ²	24,8±2,7
ОТ, см	75,6±2,4
ОБ, см	98,0±6,1
ОТ/ОБ	0,75±1,1

Практически все респонденты затруднялись назвать длительность своего заболевания, указывая на наличие суставного синдрома в течение нескольких лет.

Поскольку, отмечая те или иные симптомы на протяжении различных периодов времени игнорировали данный факт и за медицинской помощью не обращались.

Поражение не менее 3-х групп суставов, то есть генерализованная форма ОА выявлена в подавляющем большинстве случаев (94%) с преимущественной локализацией в коленных суставах, суставах кистей, стоп и позвоночника, рисунок 8.

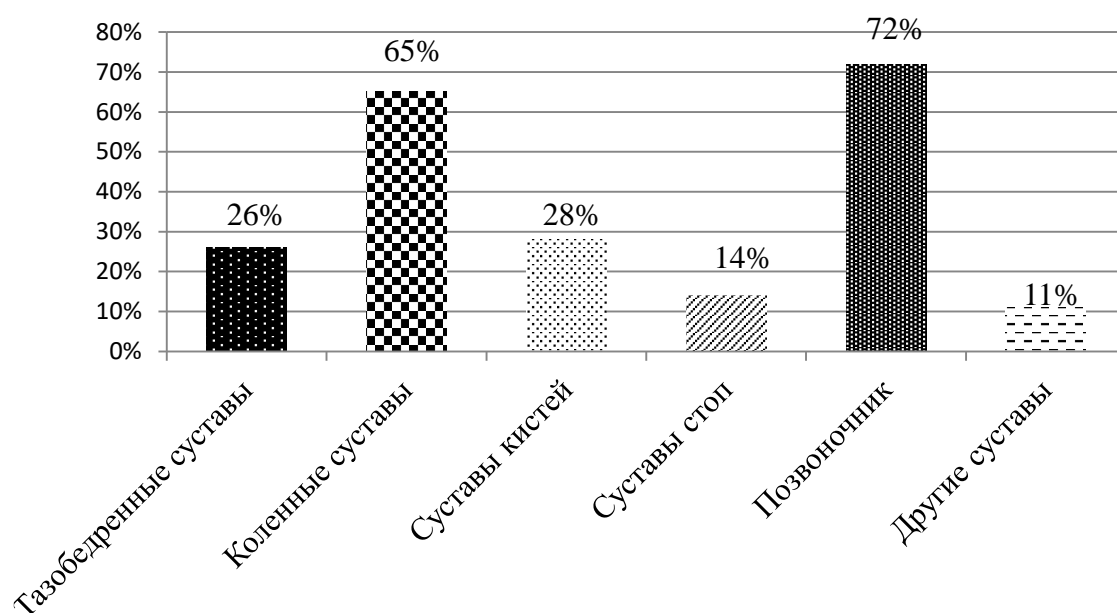


Рисунок 8. Распределение больных в зависимости от преимущественной локализации ОА

Рентгенологическая стадия ОА определялась с использованием классификации J.Kellgren и J. Lawrence (1987г.). Из общей когорты больных I стадия диагностирована у 63 человек, II стадия — у 104; и III стадия - у 17 пациентов. Пациенты со II и III стадией были старше, чем пациенты с I рентгенологической стадией (в среднем на 4 и 9 лет соответственно, $p < 0,05$), при этом разница в возрасте между пациентами, имеющими II и III степень дегенерации хряща, составила около 2,5 лет. У больных ОА с III стадией процесса зафиксирован более длительный анамнез заболевания по сравнению с лицами, составившими 1 и 2 группы (в среднем на 3 и 5,5 лет соответственно, $p < 0,05$). Изучаемые группы были сопоставимы по показателю ИМТ, при этом частота артериальной гипертензии была выше у больных со II и III рентгенологической

стадией ОА по сравнению с лицами с I рентгенологической стадией ($p=0,032362$ и $p=0,014243$ соответственно). Количество курильщиков не менялось ($p>0,05$), а общий стаж курения увеличивался по мере прогрессирования стадии ОА ($p=0,035621$). У больных ОА чаще других встречалась II рентгенологическая стадия и средний уровень интенсивности болевого синдрома согласно визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Тяжесть течения ОА определялась путем расчета альгофункционального индекса Лекена, который включает оценку: характера боли, наличия и продолжительности скованности после положения покоя и степени нарушения статико-динамической функции сустава. Легкая степень отмечалась у 26%, средняя в 44% случаев, тяжелое течение зафиксировано у 28% больных. Группа пациентов с тяжелым течением ОА отличалась от больных с легким и среднетяжелым течением по частоте артериальной гипертензии и количеству курящих лиц ($p=0,01586$ и $p=0,03648$ соответственно). По показателю возраста, ИМТ и длительности ОА исследуемые группы не различались.

Синовит по данным ультразвукового исследования суставов обнаруживался у 29%, чаще экссудативного характера. При анализе лабораторных показателей существенные отклонения от общепринятых нормативов демонстрировали: уровень СРБ и ТГ, при этом содержание глюкозы крови, фибриногена, ХС ЛПВП и СОЭ оставались в референсном диапазоне. Клиническая и лабораторная характеристика больных первичным ОА представлена в таблице 4.

Клинико-лабораторная характеристика больных первичным остеоартрозом

Показатель		Количество	
		n	%
Стадия ОА (по J.Kellgren и J. Lawrence)	I стадия	63	34
	II стадия	104	57
	III стадия	17	9
Интенсивность боли по ВАШ, мм	До 40 мм	34	19
	40-60 мм	95	52
	более 60 мм	55	29
Альгофункциональный индекс Лекена, баллы	До 4 баллов	80	43,5
	5-7 баллов	84	45,6
	8-10 баллов	51	10,9
Синовит (УЗИ)		53	29
		медиана, 25-75 перцентили	
С-реактивный белок, мг/л		6,5[6; 12]	
Фибриноген, мкмоль/л		3,6[1,9; 3,9]	
СОЭ, мм/час		10,8[4,1; 17,5]	
Глюкоза крови, ммоль/л		4,6[3,9; 5,5]	
ХС ЛПВП, ммоль/л		1,2[0,92; 1,26]	
ТГ, ммоль/л		1,93[1,51; 2,22]	

Из 184 больных ОА впервые за медицинской помощью по поводу болей в суставах обратились 43 человека (23%), более 2/3 уже имели визиты к врачу-терапевту или хирургу (травматологу) с артралгиями, ревматолога посещали лишь 2 пациента (3%). Рекомендаций по образу жизни и немедикаментозному лечению придерживались 22 (12%) человека: 14 (7,6%) - регулярно самостоятельно выполняли специальные упражнения, 8 (4%) респондентов посещали занятия лечебной физкультурой. Специальные приспособления

применяли 28 человек, из них 13 (7,1%) - пользовались ортопедическими стельками, 21 (11,4%) носили эластичные фиксаторы коленных суставов и 4 (2%) – трость. По поводу артралгий подавляющее большинство - 88,6% принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в режиме – по требованию внутрь и местно. Прием препаратов замедленного действия (SYSADOA) инициировали 32% больных, однако только 5,9% выдержали рекомендованные инструкцией курсы. Методы, использовавшиеся для лечения ОА, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика терапии остеоартроза в группе обследуемых больных

Вид лечения	Кол-во больных	% больных
Не лечились	20	11
Нефармакологические методы		
Посещение школ здоровья (образовательные программы)	0	
Лечебная физкультура	22	12
Ортезирование	28	15
Физиотерапия	47	26
Другие методы (иглорефлексотерапия, массаж, бальнеотерапия)	38	21
Фармакологические методы		
НПВС:	163	89
• неселективные	81	44
• селективные	82	45
SYSADOA (хондропротекторы):	59	32
• пероральные формы	27	15
• инъекционные формы	32	17
• Препараты гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения	16	7
• ГКС для внутрисуставного введения	29	16
Хирургические методы		
• Артроскопия	5	3
• Тотальное эндопротезирование	2	1

Согласно дизайну исследования пациентам выполнялась УЗДС сосудов шеи и нижних конечностей, эхокардиографическое исследование с оценкой клапанов, корня и проксимальной части восходящего отдела аорты. Интактными считались сосуды с ровным, четко дифференцирующимся на слои КИМ, толщина, которого была не более 0,9 мм в общей сонной, 0,1 мм в общей бедренной артериях, толщина стенки аорты не более 4мм. Бляшкой считалась фокальная структура, выступающая в просвет сосуда на 0,5 мм или на 50% больше величины КИМ прилегающих участков артерии, или увеличение толщины КИМ исследуемых артерий более 1,3 мм. Субклинический атеросклероз диагностировался при наличии гемодинамически незначимых фокальных структур. По результатам УЗДС, больные ОА были разделены на группы: 1-я с нормальной структурой и величиной КИМ – 112 человек; 2-я с наличием атеросклероза - 72 человека. В большинстве случаев атеросклеротические бляшки обнаруживались во внутренних сонных артериях (57%), гораздо реже выявлялся атеросклероз сосудов нижних конечностей (33%), бифокальный АТ диагностировался в 19% случаев, рисунок 9.

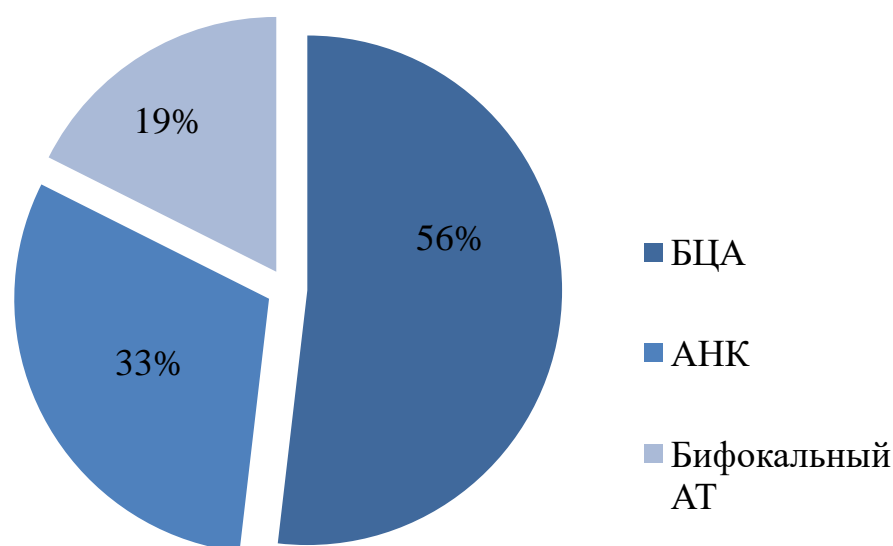


Рисунок 9. Локализация атеросклероза у больных первичным остеоартрозом.

Примечание: БЦА – брахиоцефальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей.

Сравнительная популяционная характеристика больных ОА с нормальной структурой и величиной КИМ и наличием субклинического АТ представлена в таблице 6.

Таблица 6

Сравнительная популяционная характеристика больных ОА в зависимости от наличия субклинического атеросклероза

Признак		1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72	Уровень статистической значимости, p
Возраст, годы медиана, 25-75 перцентили		44,6 [41; 48,8]	45,5 [40; 50]	p>0,05 ³
Пол	Мужчины, n (%)	30 (27)	19 (26)	p>0,05 ²
	Женщины, n (%)	82 (73)	53 (74)	
Курение, n (%)		39 (35)	23 (32)	p>0,05 ²
Артериальная гипертензия, n (%)		29 (26)	18 (26)	p>0,05 ²
ИМТ, кг/м ² , M±SD		26,9±2,4	25,0±2,9	p>0,05 ¹

Примечание: ¹- критерий Стьюдента; ² - критерий χ^2 ; ³ – U критерий Манна-Уитни

По возрастно-половому составу, ИМТ, а также частоте встречаемости артериальной гипертензии (АГ) и курения группы больных не различались.

При исследовании лабораторных показателей установлено, что уровни фибриногена и СРБ были значительно выше у больных ОА с атеросклерозом по сравнению с пациентами с ОА и нормальной ТИМ, и составили 4,5 [2,6; 4,9] - 2,6 [1,2; 2,8] для фибриногена; 6,8 [6; 18] - 5,8 [6; 8] для СРБ соответственно (p=0,01). Проведенный анализ спектра липопротеидов у больных первичным ОА с нормальной ТИМ и в сочетании с атеросклерозом выявил существенную разницу между 1-й и 2-й группами, а также относительно контроля в таких показателях,

как ЛПВП ($p=0,02$) и ТГ ($p=0,04$). По уровню глюкозы крови различий среди этих групп не зафиксировано, таблица 7.

Таблица 7

Сравнительная лабораторная характеристика больных ОА в зависимости от наличия субклинического атеросклероза
(медиана, 25-75 перцентили)

Характеристики	1-я группа, (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72
С-реактивный белок, мг/л	5,8[6; 8]	6,8 [6; 18]*
Фибриноген, мкмоль/л	2,6 [1,2; 2,8]	4,5 [2,6; 4,9]*
СОЭ, мм/час	8,8[4,1; 12,5]	12,4[6,4; 19,5]*
Глюкоза крови, ммоль/л	4,4[3,6; 5,4]	4,5 [4,0; 5,5]
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 [0,62; 1,1]	0,81 [0,61; 1,02]*
ТГ, ммоль/л	1,67 [1,49; 1,93]	2,04 [1,63; 2,54]*

Примечание: U критерий Манна-Уитни; *- значимость различий между группами, $p<0,05$

Оценка клинических особенностей ОА каждой из групп представлена в таблице 8. Различий между 1-й и 2-й группами по длительности и преимущественной локализации (коленные суставы, суставы позвоночника) ОА не обнаружено. В группе пациентов с ОА и атеросклерозом значительно чаще встречаются лица с III рентгенологической стадией ОА, синовитом, высокой интенсивностью болевого синдрома и тяжелыми нарушениями функции суставов (альгофункциональный индекс Лекена) $p<0,05$.

Сравнительная клиническая характеристика больных ОА в зависимости от наличия субклинического атеросклероза

Характеристики		1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72
Толщина КИМ, мм, M±SD	ОСА	0,8±0,1	1,55±0,4
	ОБА	0,9±0,1	1,35±0,3
Длительность ОА, медиана, 25-75 перцентили		6 [3; 10]	6 [4; 8,5] ²
Стадия ОА (по J.Kellgren), n (%)		47 (42)	16 (22) ^{1,*}
I стадия		59 (53)	45 (63) ^{1,*}
II стадия		6 (5)	11 (15) ^{1,*}
III стадия			
Локализация n (%):			
тазобедренные суставы		15(13)	11 (15)
коленные суставы		74 (66)	46 (64)
суставы кистей		24 (21)	24 (34) ^{1,*}
суставы позвоночника		82 (73)	51 (71)
другие суставы		10 (9)	9 (12)
Частота синовита, n (%)		25 (22)	26 (36) ^{1,*}
Индекс боли по ВАШ, n (%)			
слабая (до 40мм)		30 (27)	4 (5) ^{1,*}
средняя (40-60мм)		55 (49)	40 (56) ^{1,*}
выраженная (более 60мм)		27 (24)	28 (39) ^{1,*}
Степень тяжести ОА (инд. Лекена), n (%)			
легкая		64 (57)	16 (22) ^{1,*}
средняя		40 (36)	44 (61) ^{1,*}
тяжелая		8 (7)	12 (17) ^{1,*}

Примечание: ¹- критерий χ^2 ; ² - U критерий Манна-Уитни; * - значимость различий между группами, p<0,05

При анализе распространенности субклинического атеросклероза у больных ОА выявлено следующее: в группе пациентов с легкой степенью альгофункциональных нарушений АТ обнаружен в 12% случаев; средней – в 42% и тяжелой – в 51% (рисунок 10, $p < 0,05$); также рост частоты встречаемости атеросклероза наблюдался от I (25%) до III (65%) рентгенологической стадии ОА (рисунок 11, $p < 0,05$).

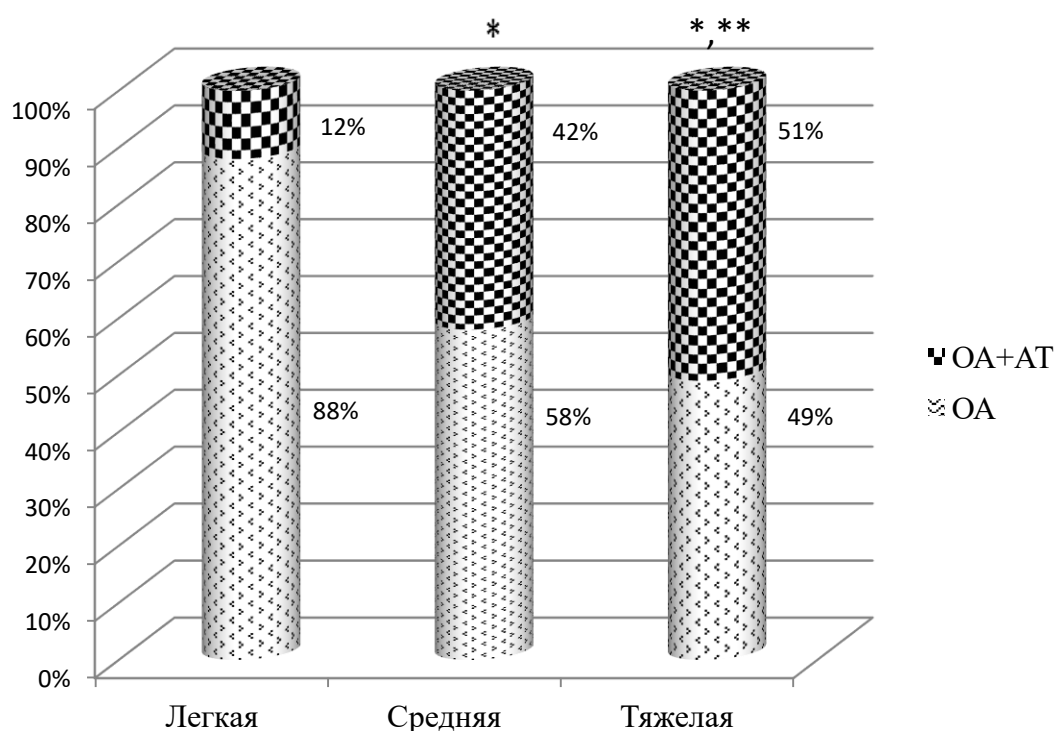


Рисунок 10. Частота бессимптомного атеросклероза у больных ОА в зависимости от тяжести заболевания (альгофункциональный индекс Лекена).

Примечание: *- различия по сравнению с группой с легким течением ОА, **, ***- различия между группами со средним и тяжелым течением ОА.

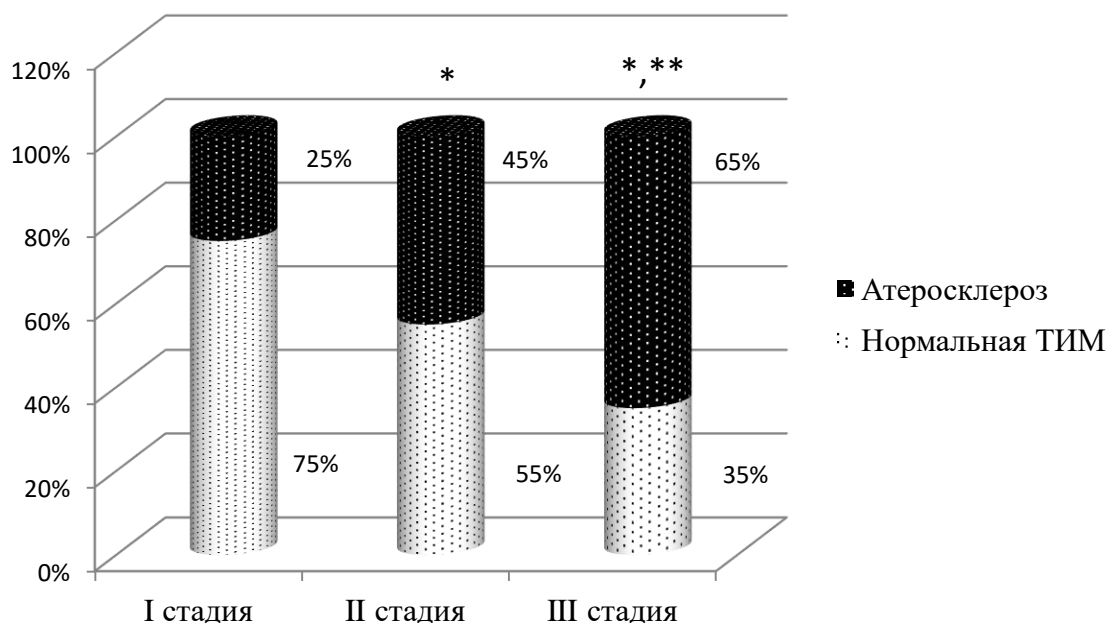


Рисунок 11. Частота бессимптомного атеросклероза у больных ОА в зависимости от стадии заболевания.

Примечание: *- различия по сравнению с группой с I стадией ОА, *,** - различия между группами со II и III стадиями ОА.

Таким образом, частота встречаемости бессимптомного атеросклероза в общей группе больных ОА возрастной категории до 55 лет составила 39%, при этом количество пациентов с сочетанием указанных патологических процессов нарастало в зависимости от степени функциональных нарушения в суставах, и было максимальным в группе лиц с III рентгенологической стадией дегенерации хряща.

3.2 Закономерности формирования эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом

3.2.1 Количественный и качественный состав пула циркулирующих эндотелиальных клеток у больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия субклинического атеросклероза

Исследование общего пула (СЕС (CD146+CD45-)) с выделением живых (СЕС_Living) и подвергшихся апоптозу (СЕС_Dead) ЦЭК, а также отдельных фенотипов живых ЦЭК: прогениторных (L_СЕСр (CD146+CD105-CD34+), активированных (А_СЕС (CD146+CD105+CD34-)), недифференцированных (L_СЕСundif (CD146+CD105-CD34-)), проведено у 184 больных ОА и 31 здорового лица. В зависимости от результатов УЗДС больные ОА были разделены на пациентов с субклиническим АТ (72 человека) и без такового (112 человек), составившие 2 и 1 группы соответственно. Третью группу составили лица без ОА и АТ (31 человек) показатели, которых, использовались в качестве контроля. Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, показателю ИМТ, а также по частоте и степени артериальной гипертензии (см. главу «Клиническая характеристика»). Количество курильщиков и общий стаж курения в сравниваемых когортах не различались (35%, 32%, 33,8%; $p>0,05$).

Абсолютное количество СЕС общего пула было выше у всех больных ОА по сравнению с лицами контрольной группы, при этом в кровотоке пациентов с ОА без АТ циркулировало наибольшее число ЕС. Процент живых эндотелиоцитов в контрольной группе был сопоставим с таковым у больных ОА без АТ, и значительно превышал показатели больных ОА и АТ. Количественный и процентный показатель подвергшихся апоптозу ЕС во 2 группе (5 [3; 7]; (50 (33; 83)) демонстрировал самые большие значения, и отличался от такового в 1 и 3 группах. Цифровые значения полученных данных приведены в таблице 9.

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови больных ОА
в зависимости от наличия субклинического атеросклероза
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72	Контроль n=31	Уровень статистической значимости, p*
Общий пул СЕС, абс.кол-во	16 [9; 25]	10 [6; 16]	6 [6; 7]	$p_{к-1}=0,00001$, $p_{к-2}=0,00045$, $p_{1-2}=0,00004$
СЕС_Living, абс.кол-во, (%)	14 (100) [7; 22] (88; 100)	3 (50) [1; 7] (18,5; 67)	6 (100) [6; 7] (88; 100)	$p_{к-1}=0,19503$, $p_{к-2}=0,00001$, $p_{1-2}=0,00001$
СЕС_Dead, абс.кол-во, (%)	1 (0) [0; 1] (0; 12)	5 (50) [3; 7] (33; 83)	0 (0) [0; 1] (0; 12)	$p_{к-1}=0,19503$, $p_{к-2}=0,00001$, $p_{1-2}=0,00001$

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Преобладающим фенотипом пула живых ЭК у всех обследуемых лиц, включая контроль, были недифференцированные эндотелиоциты (L_CECundif (CD146+CD105-CD34-)), рисунок 12, 13, 14. Их процентные доли составили: у больных ОА и АТ - 100%, ОА без АТ - 92%, в контроле - 86%.

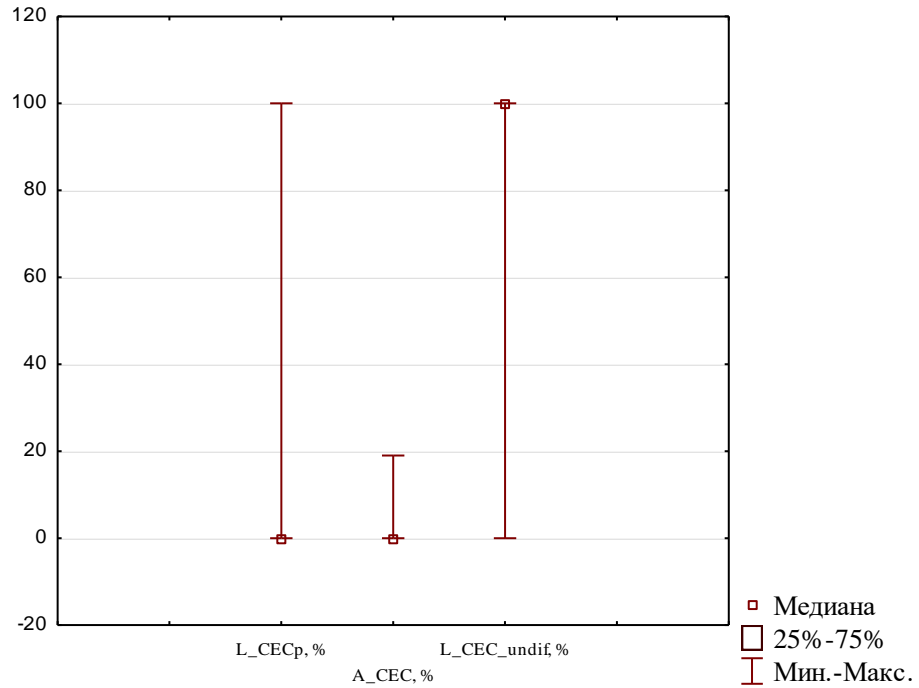


Рисунок 12. Фенотипы CEC_Living в крови больных ОА и АТ

Примечание: L_CECp - прогениторные клетки, A_CEC - активированные клетки, L_CECundif - недифференцированные клетки

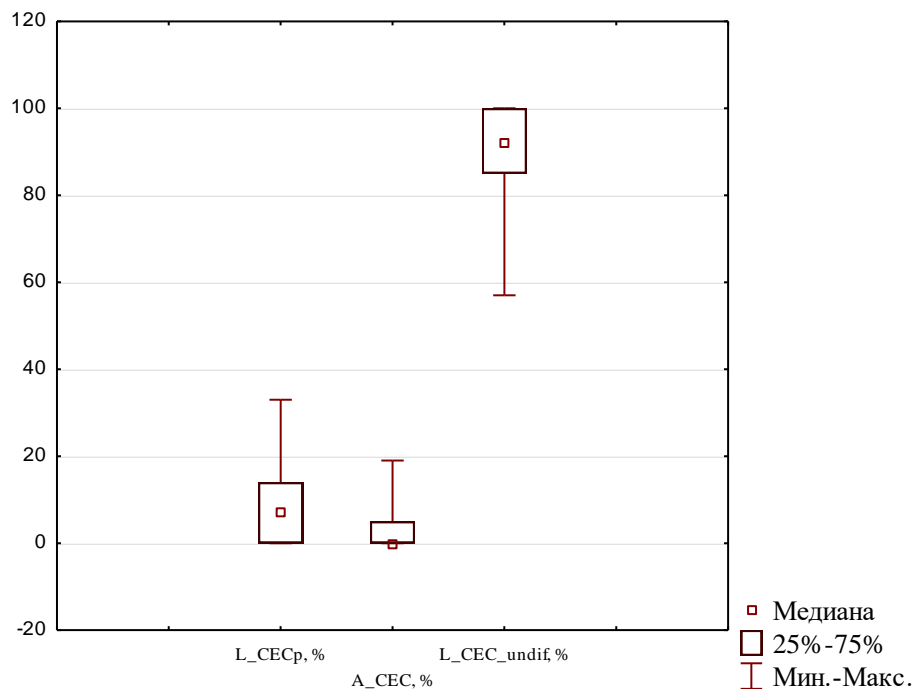


Рисунок 13. Фенотипы CEC_Living в крови больных ОА

Примечание: L_CECp - прогениторные клетки, A_CEC - активированные клетки, L_CECundif - недифференцированные клетки

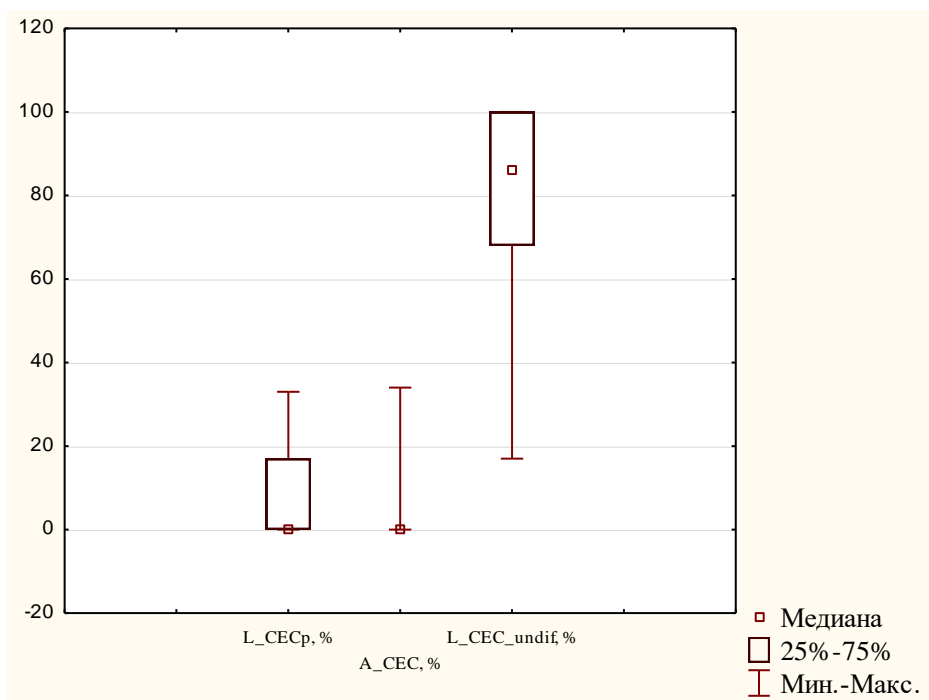


Рисунок 14. Фенотипы CEC_Living в контроле

Примечание: L_CECp - прогениторные клетки, A_CEC - активированные клетки, L_CECundif - недифференцированные клетки

У больных ОА и АТ среди живых ЭК практически отсутствовали прогениторные клетки (L_CECp (CD146+CD105-CD34+), медиана, 25 и 75 перцентили оказались равны нулю. Среди пациентов с ОА и нормальной ТКИМ на прогениторный фенотип по 75 перцентилю приходилось 14% ($p=0,00005$ по сравнению с больными ОА и АТ), показатель медианы составил 7%, а 25 перцентиле соответствовали нулевому значению. Наибольший процент по 75 перцентиле (17%) L_CECp (CD146+CD105-CD34+) зафиксирован в контроле, указанный показатель отличался от такового у больных ОА и АТ и был сопоставим с группой пациентов с ОА и нормальной ТКИМ ($p=0,01854$), рисунок 15.

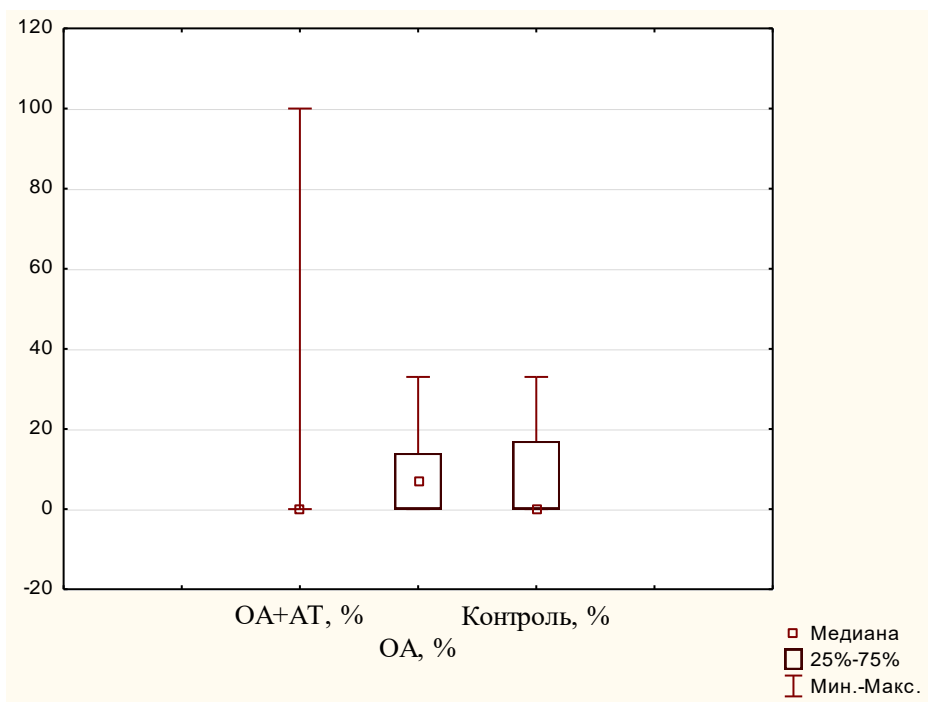


Рисунок 15. Содержание L_CECr в крови пациентов с ОА без атеросклероза и больных ОА с субклиническим атеросклерозом

Доля активированных ЭК (A_CEC (CD146+CD105+CD34-)) была значительно больше у пациентов с ОА и нормальной ТКИМ (0 [0; 5], $p < 0,05$) в сравнении с группами ОА+АТ и контроля. Следует отметить, что абсолютное и процентное содержание A_CEC (CD146+CD105+CD34-) в циркуляции, как у больных ОА и АТ, так и у лиц контрольной группы соответствовало нулевому показателю по медиане и 25, 75 перцентилям, рисунок 16.

Максимальный процент недифференцированных эндотелиоцитов (L_CECundif (CD146+CD105-CD34-)), зафиксирован в циркуляции у больных ОА и АТ – медиана составила 100%, значительно меньший процент отмечен у пациентов с ОА - 92% [85; 100] ($p = 0,00001$) и лиц контрольной группы - 86% [68; 100] ($p = 0,01748$), рисунок 17.

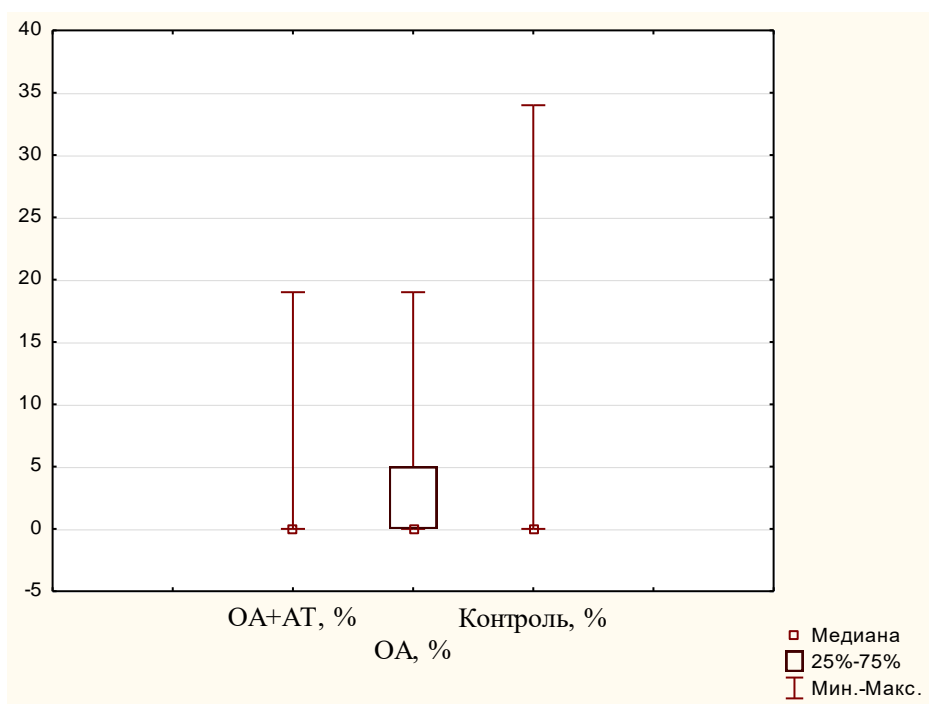


Рисунок 16. Содержание A_CEC в крови пациентов с ОА без атеросклероза и больных ОА с субклиническим атеросклерозом

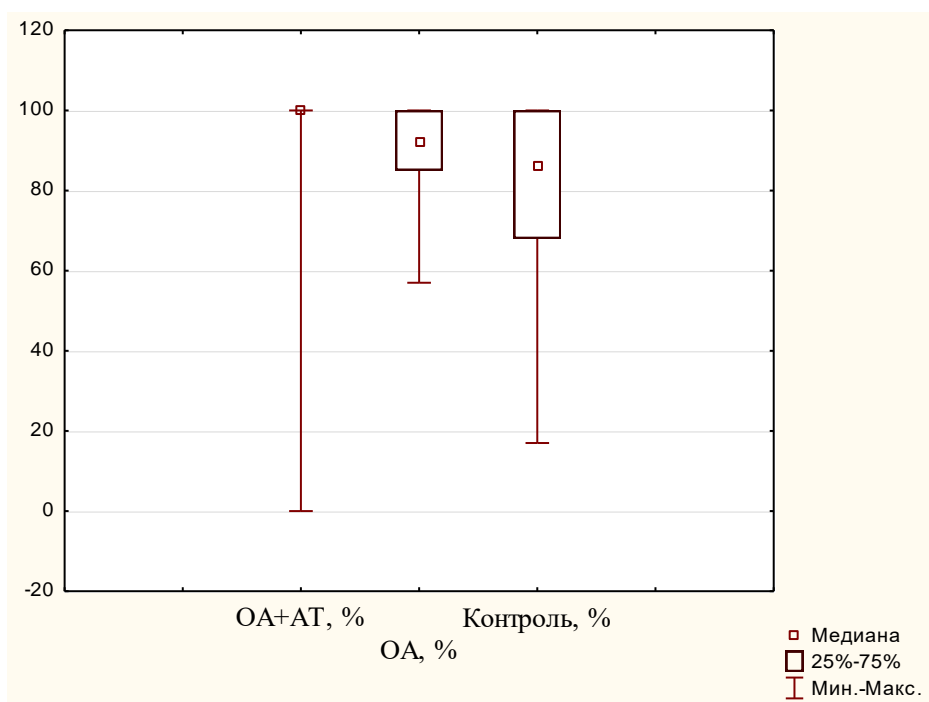


Рисунок 17. Содержание L_CEC_undif. в крови пациентов с ОА без атеросклероза и больных ОА с субклиническим атеросклерозом

3.2.2 Изменение количественного и качественного состава общего пула циркулирующих эндотелиальных клеток у больных первичным остеоартрозом в зависимости от стадии и тяжести процесса

Представляет определенный интерес изучение взаимосвязи показателей общего пула и отдельных фенотипов СЕС у больных ОА с рентгенологической стадией и тяжестью течения заболевания. В связи с этим, на основании рентгенологической классификации J.Kellgren и J. Lawrence (1987г.), все пациенты были разделены на 3 группы: первую группу составили 63 больных с I стадией ОА, вторую — 104 пациента со II стадией ОА; в третью группу вошли 17 человек с III стадией ОА. При изучении показателей СЕС у больных с различной стадией ОА получены следующие данные, таблица 10.

Таблица 10

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови больных ОА
в зависимости от стадии ОА (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистической значимости, p*
	I стадия n=63	II стадия n=104	III стадия n=17	
	1	2	3	
Общий пул СЕС, абс.кол-во	8 [6; 14]	16 [9; 24]	16 [14; 19]	p ₁₋₂ =0,00001, p ₁₋₃ =0,01145, p ₂₋₃ =0,95498
СЕС_Living, абс.кол-во, (%)	7 (100) [6; 14] (97; 100)	14 (100) [7; 21] (88; 100)	5 (64) [3; 13] (28; 83)	p ₁₋₂ =0,01806, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00001
СЕС_Dead, абс.кол-во, (%)	0 (0) [0; 1] (0; 3)	0 (0) [0; 1] (0; 12)	7 (36) [2; 12] (17; 72)	p ₁₋₂ =0,01736, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00001

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

У пациентов 2 и 3 групп абсолютное количество СЕС (СЕС (CD146+CD45-)) в кровотоке было выше в сравнении с лицами 1 группы, при этом основную долю у больных 3 группы составляли погибшие ЭК (СЕС_Dead), тогда как в 1 и 2 группах большая часть принадлежала живым эндотелиоцитам (СЕС_Living). Пациенты 1 и 2 групп также различались по процентному содержанию СЕС_Living и СЕС_Dead, количество погибших увеличивалось, а живых уменьшалось по мере увеличения рентгенологической стадии ОА ($p_{1-2}=0,01736$; $p_{1-2}=0,01806$ соответственно).

Преобладающим фенотипом пула живых ЕС независимо от рентгенологической стадии ОА, были недифференцированные эндотелиоциты (L_SECundif (CD146+CD105-CD34-)), рисунок 18, 19, 20. Их процентные доли составили (медиана [25,75 перцентили]): у больных с I стадией ОА – 98 [85; 100], со II -92 [85; 100] и с III – 100 [71; 100].

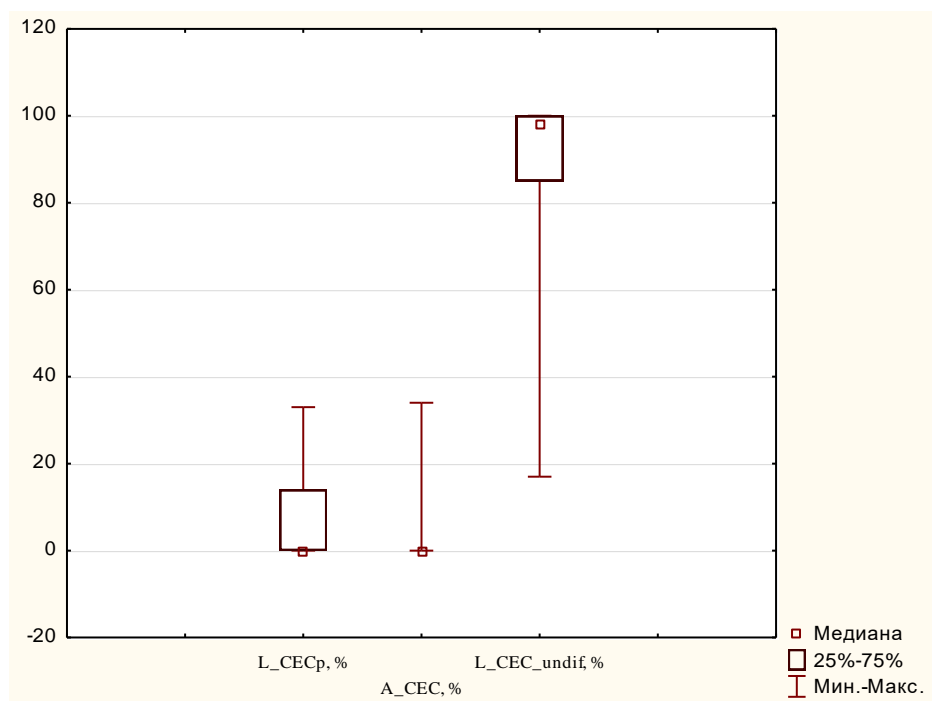


Рисунок 18. Фенотипы СЕС_Living в крови больных ОА с I рентгенологической стадией

Примечание: L_SECp - прогениторные клетки, A_SEC - активированные клетки, L_SECundif - недифференцированные клетки

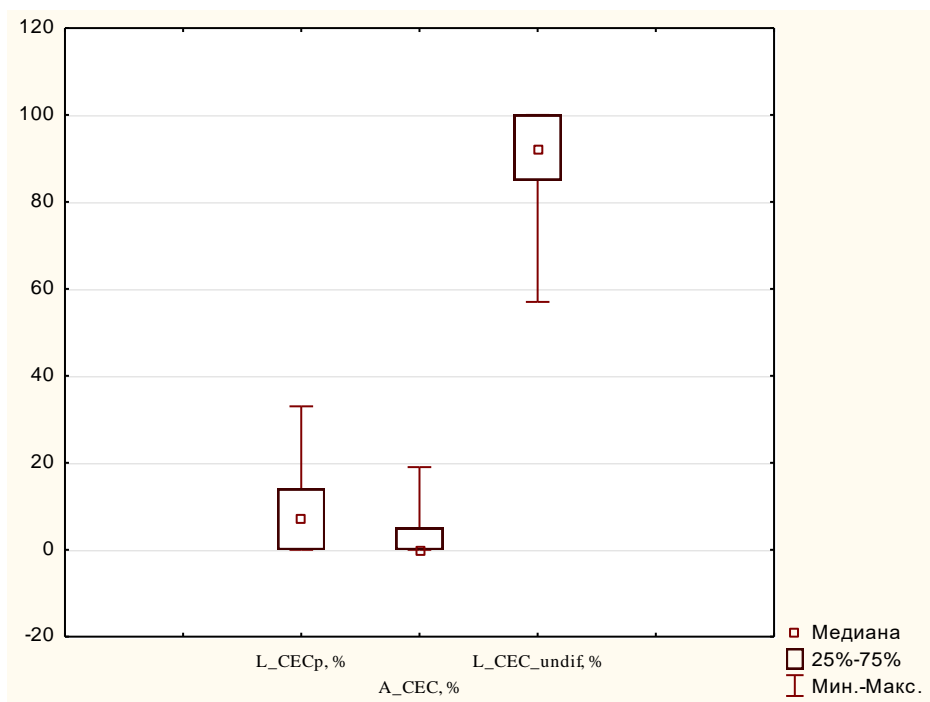


Рисунок 19. Фенотипы CEC_Living в крови больных ОА с II рентгенологической стадией

Примечание: L_CECp - прогениторные клетки, A_CEC - активированные клетки, L_CECundif - недифференцированные клетки

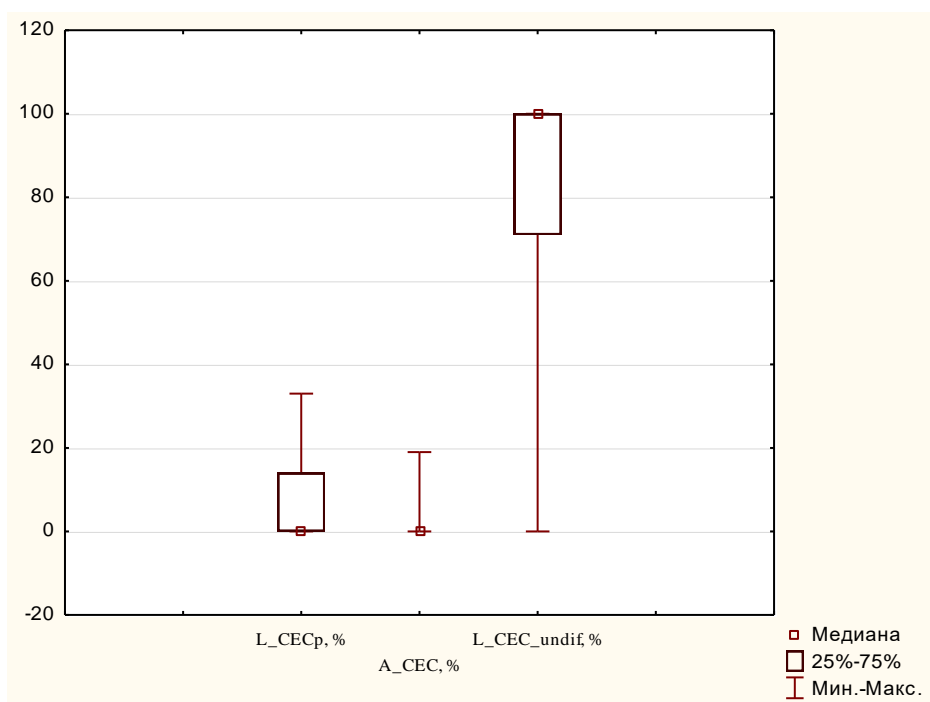


Рисунок 20. Фенотипы CEC_Living в крови больных ОА с III рентгенологической стадией

Примечание: L_CECp - прогениторные клетки, A_CEC - активированные клетки, L_CECundif - недифференцированные клетки

Как уже было сказано выше у всех больных ОА в общем пуле живых ЕС практически отсутствуют прогениторные клетки (L_CECp (CD146+CD105-CD34+)). Медиана и 25 перцентили при I и III стадии ОА оказались равны нулю, пациенты со II рентгенологической стадией демонстрировали медиану на уровне 7%; 25 перцентиль 0, при этом значение 75 перцентиля у всех больных независимо от стадии процесса было 14%. По указанному показателю группы пациентов не различались рисунок 21.

Содержание активированных ЕС у исследуемых больных было минимальным и не зависело от стадии ОА, рисунок 22. Значение медианы и перцентилей (25, 75) при любой стадии процесса были равны нулю. Лишь у отдельных пациентов содержание A_CEC (CD146+CD105+CD34-) на 75 перцентиле и в точках максимума достигали 5% и 34% соответственно.

Процент недифференцированных эндотелиоцитов (L_CECundif (CD146+CD105-CD34-)) был сопоставим в группах больных ОА с различной рентгенологической стадией. Их процентные доли составили (медиана [25,75 перцентили]): у больных с I стадией ОА – 98 [85; 100], со II -92 [85; 100] и с III – 100 [71; 100], рисунок 23.

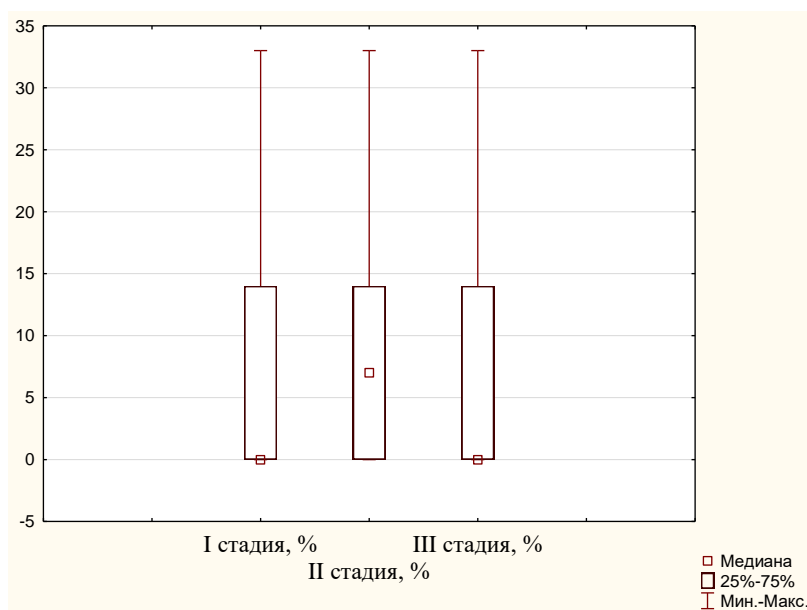


Рисунок 21. Содержание L_CECp в крови больных ОА в зависимости от рентгенологической стадии процесса

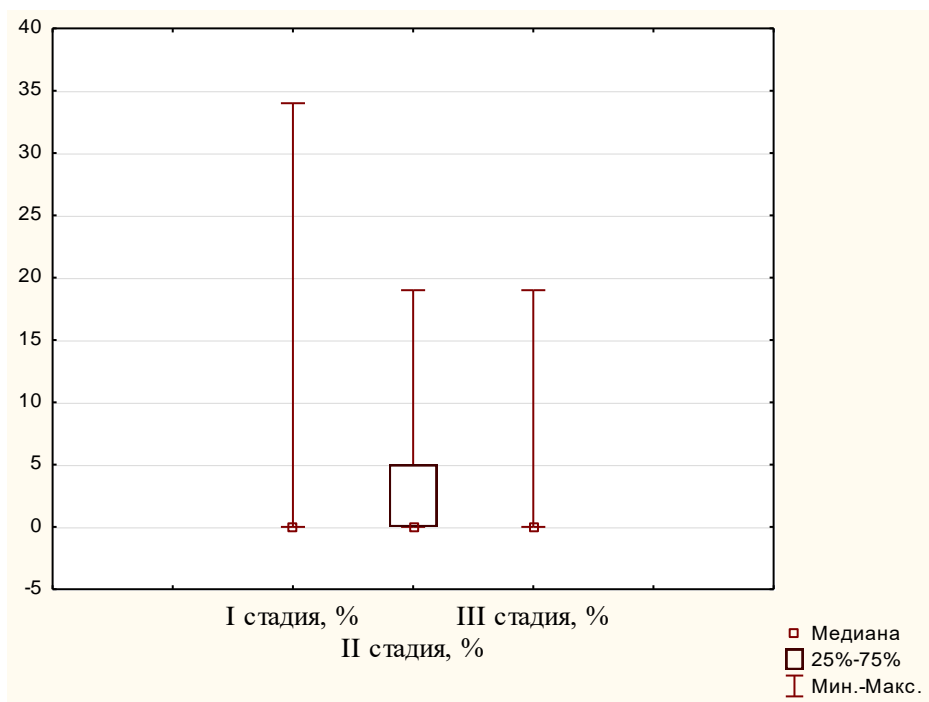


Рисунок 22. Содержание A_CEC в крови больных ОА в зависимости от рентгенологической стадии процесса

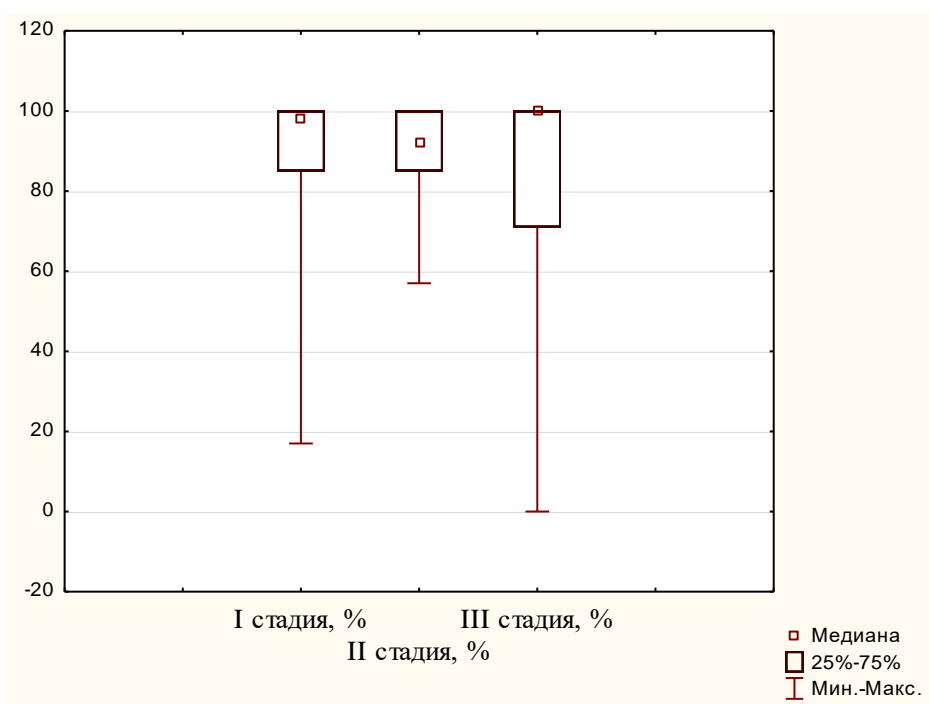


Рисунок 23. Содержание L_CEC_undif. в крови больных ОА в зависимости от рентгенологической стадии процесса

Количественный и качественный состав СЕС у больных ОА изучался также в зависимости от тяжести течения процесса. Тяжесть течения ОА определялась с использованием альгофункционального индекса Леккена. Больные ОА со значением указанного индекса от 1 до 4 баллов определялись в группу с легким течением заболевания (1-я группа, n=80); от 5 до 7 баллов в группу со среднетяжелым течением (2-я группа, n=84); от 8 до 10 баллов в группу с тяжелым течением (3-я группа, n=20). Полученные результаты приведены в таблице 11.

Таблица 11

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови больных ОА в зависимости от тяжести ОА по альгофункциональному индексу Леккена (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Легкая (1-4 балла) n=80	Средняя (5-7 баллов) n=84	Тяжелая (8-10 баллов) n=20	Уровень статистической значимости, p*
	1	2	3	
Общий пул СЕС, абс.кол-во	6 [6; 11,5]	16 [10; 23]	16 [14; 20]	p ₁₋₂ =0,00001, p ₁₋₃ =0,00031, p ₂₋₃ =0,61488
СЕС_Living, абс.кол-во, (%)	3,66 (100) [2,7; 5,2] (96; 100)	6 (100) [9,5; 22] (92; 100)	7,5 (52) [3; 13,5] (21,5; 79)	p ₁₋₂ =0,47938, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00001
СЕС_Dead, абс.кол-во, (%)	0 (0) [0; 1] (0; 4)	0 (0) [0; 1] (0; 8)	8 (48) [3,5; 14] (21; 78,5)	p ₁₋₂ =0,47938, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00001

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Общее количество СЕС было значительно выше у больных 2 и 3 групп в сравнении с таковым у пациентов 1 группы (p₁₋₂=0,00001, p₁₋₃=0,00031). Пациенты с легким и среднетяжелым течением ОА превосходили больных 3 группы по процентному содержанию живых СЕС (p₁₋₃=0,00001, p₂₋₃=0,00001), соответственно

наибольшее количество подвергшихся апоптозу ЕС зафиксировано при тяжелом течении ОА.

Недифференцированные ЕС (L_CECundif (CD146+CD105-CD34-)) являлись преобладающим фенотипом и при разделении пациентов по тяжести течения ОА. Их процентные доли составили (медиана [25,75 перцентили]): у больных с легким течением ОА – 97 [84; 100], со среднетяжелым -96 [87; 100] и с тяжелым – 96 [86; 100], рисунок 24, 25, 26.

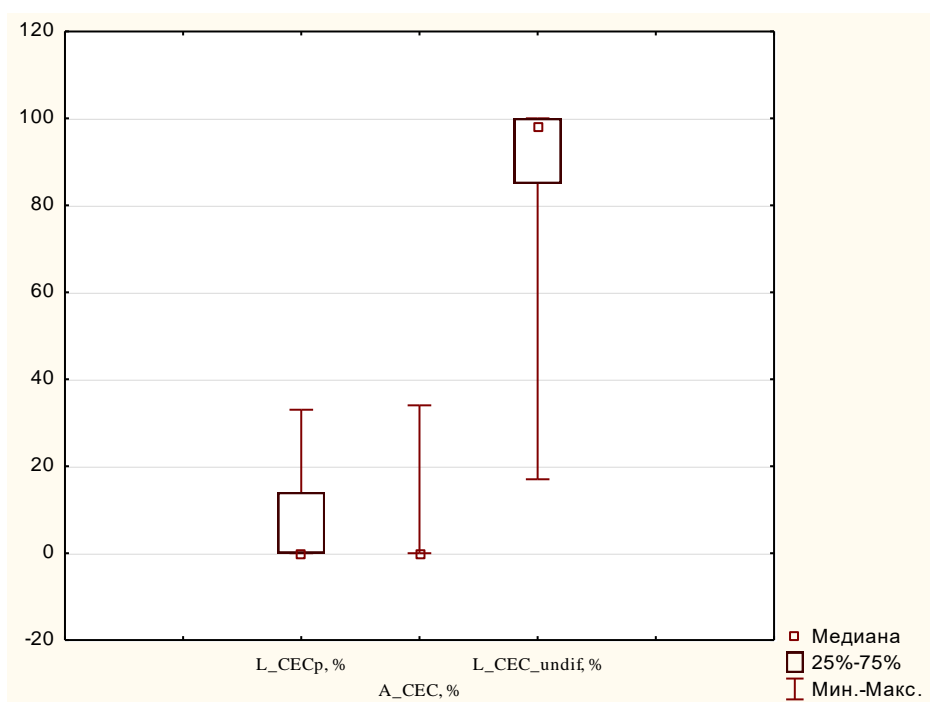


Рисунок 24. Фенотипы CEC_Living в крови больных ОА с легким течением (индекс Леккена 1-4 балла)

Примечание: L_CECp - прогениторные клетки, A_CEC - активированные клетки, L_CECundif - недифференцированные клетки

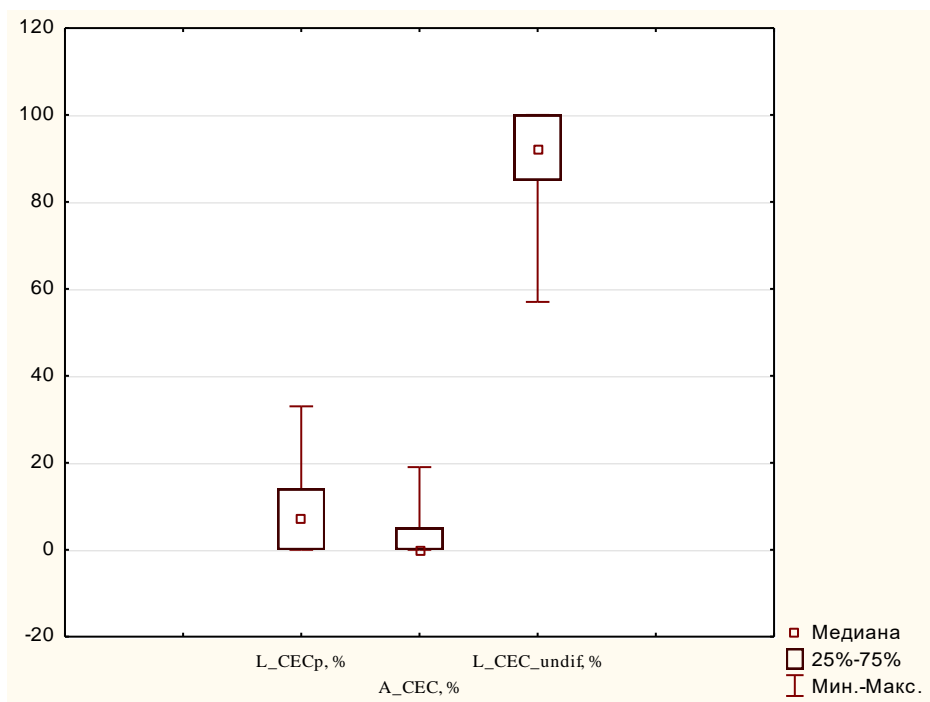


Рисунок 25. Фенотипы CEC_Living в крови больных ОА со среднетяжелым течением (индекс Леккена 5-7 баллов)

Примечание: L_CECp - прогениторные клетки, A_CEC - активированные клетки, L_CECundif - недифференцированные клетки

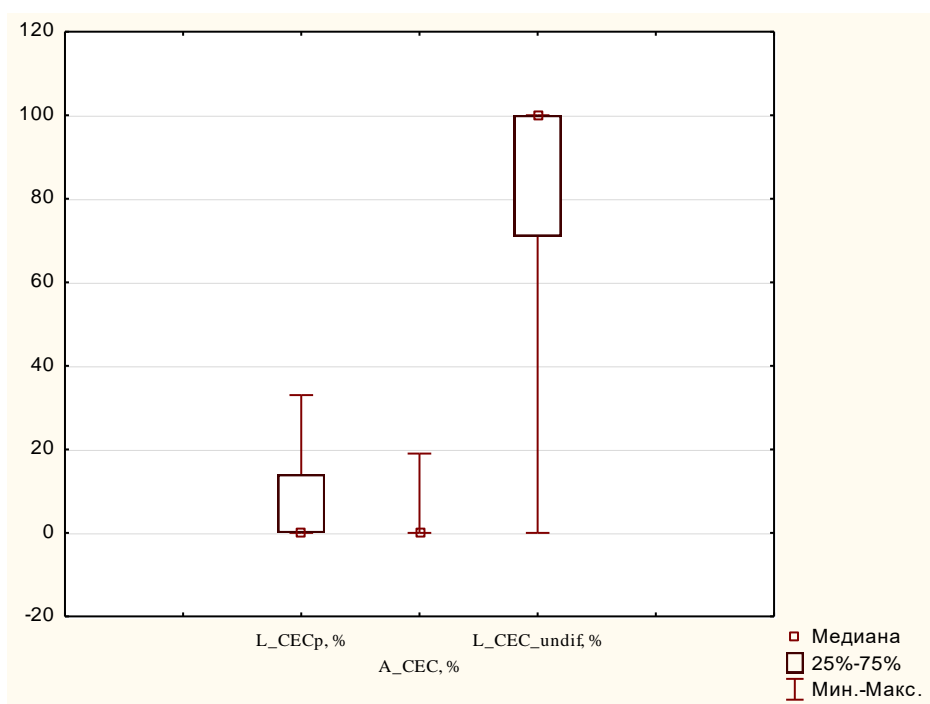


Рисунок 26. Фенотипы CEC_Living в крови больных ОА с тяжелым течением (индекс Леккена 8-10 баллов)

Примечание: L_CECp - прогениторные клетки, A_CEC - активированные клетки, L_CECundif - недифференцированные клетки

Фенотипы циркулирующих живых ЕС - L_CECp (CD146+CD105-CD34+), A_CEC (CD146+CD105+CD34-), L_CECundif (CD146+CD105-CD34-) одинаково часто встречались у больных с различной тяжестью ОА ($p>0,05$). Так, 25 и 75 перцентили процентного содержания L_CECp (CD146+CD105-CD34+) во всех 3-х группах составили 0 % и 14% соответственно, медиана у больных с легким и тяжелым течением ОА также равнялась нулю, при среднетяжелом – составила 6%, рисунок 27. Медиана и 25 перцентиль процентного содержания A_CEC (CD146+CD105+CD34-) также составляли 0% в 1, 2 и 3 группах, 75 перцентиль при среднетяжелой и тяжелой степени был равен 4%, рисунок 29. Медиана процентного содержания L_CECundif (CD146+CD105-CD34-) составляла 96%, а 75 перцентиль был равен 100% независимо от тяжести течения ОА.

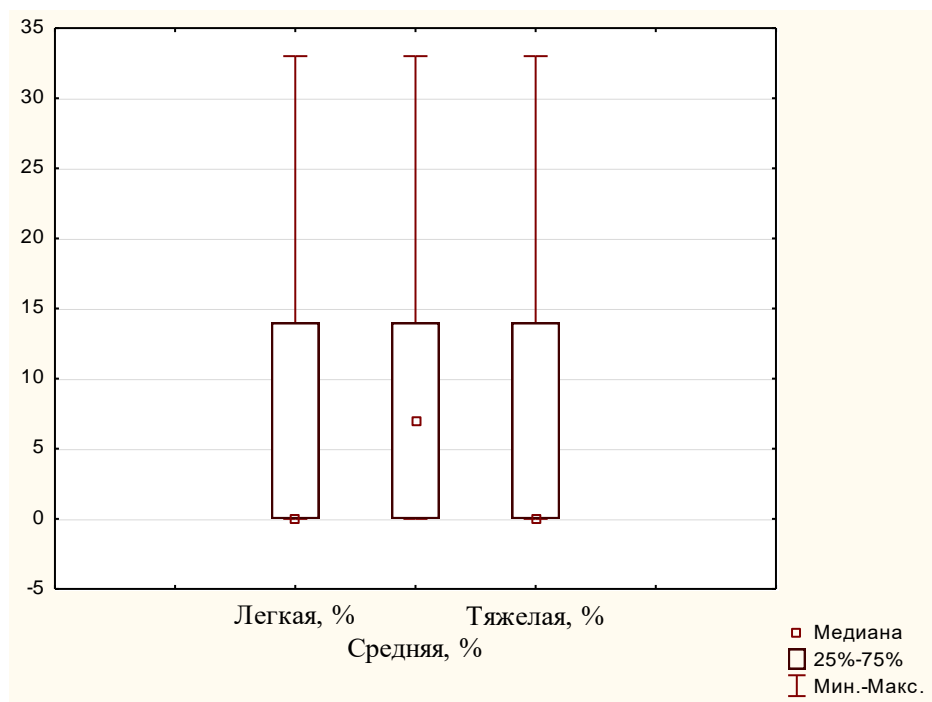


Рисунок 27. Содержание L_CECp в крови больных ОА с легким течением (индекс Леккена 1-4 балла)

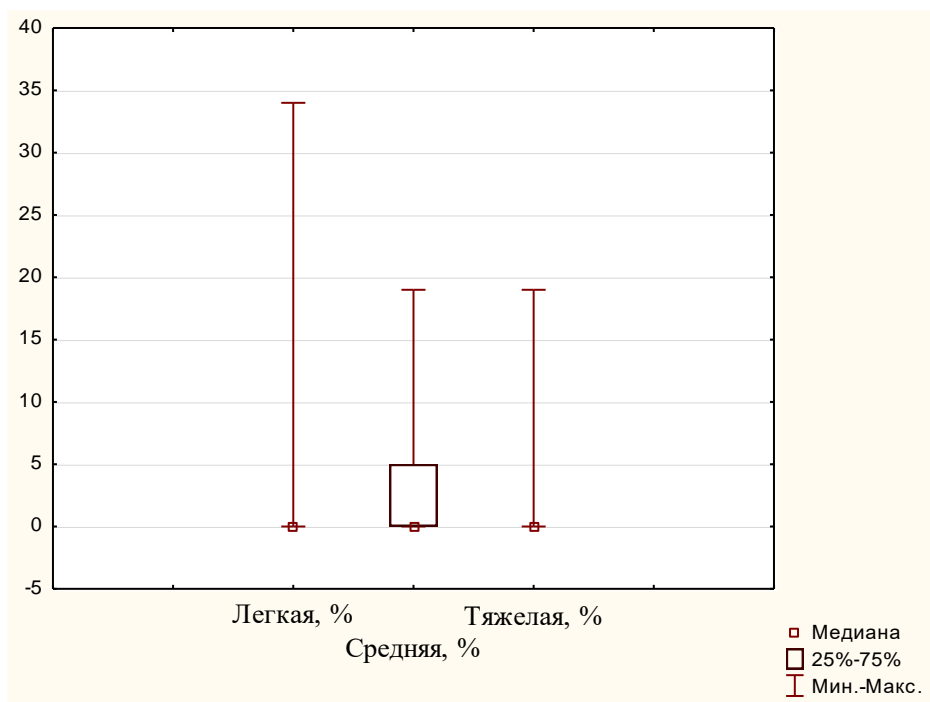


Рисунок 28. Содержание A_CEC в крови больных ОА со среднетяжелым течением (индекс Леккена 5-7 баллов)

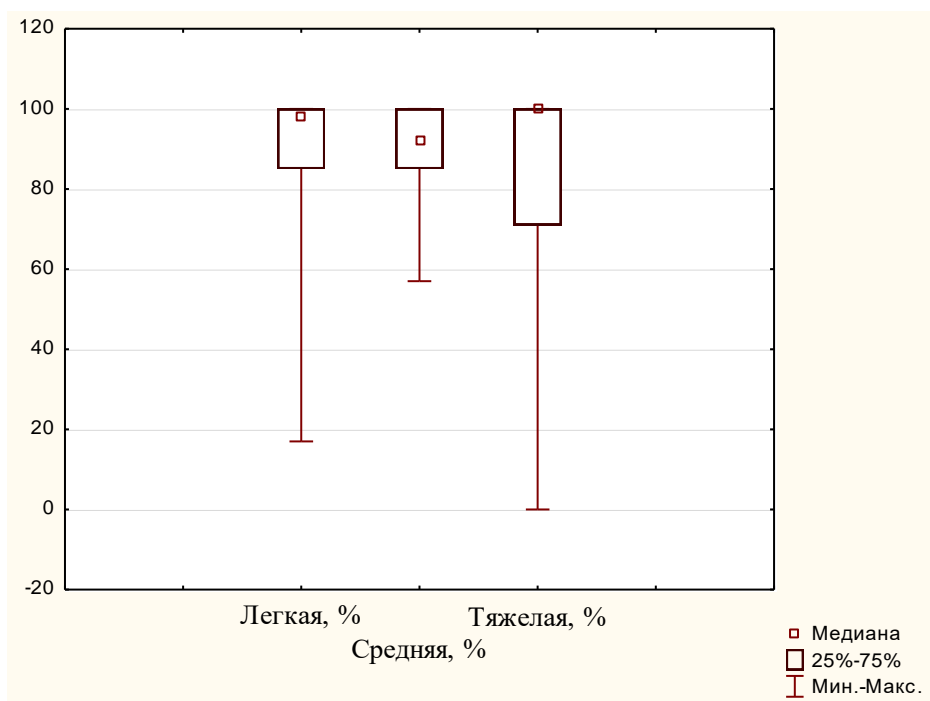


Рисунок 29. Содержание L_CEC_undif. в крови больных ОА с тяжелым течением (индекс Леккена 8-10 баллов)

Таким образом, установлено, что общее количество СЕС в кровотоке больных ОА выше такового у лиц контрольной группы. У пациентов с ОА без АТ преобладают живые ЕС, тогда как у больных ОА и АТ - подвергшиеся апоптозу. Процент живых ЕС в циркуляции тем ниже, чем выше рентгенологическая стадия и тяжесть ОА, при этом фенотипический состав живых ЕС не зависит от указанных параметров. Различия в фенотипическом составе живых СЕС наблюдаются при сравнении больных ОА без АТ и с наличием атеросклеротической бляшки. Так, доля активированных и прогениторных эндотелиоцитов существенно выше у пациентов с ОА без АТ в сравнении с группой больных ОА и АТ.

3.3 Особенности нарушений обмена липопротеинов у больных первичным остеоартрозом

3.3.1 Изменение липидного состава плазмы крови больных остеоартрозом в зависимости от наличия субклинического атеросклероза

У больных ОА изучены сывороточные показатели обмена холестерина в составе липопротеинов различной плотности и основных апобелков. В ходе исследования существенных различий в содержании ОХС у обследованных лиц установлено не было, хотя просматривалась тенденция к росту в группе больных ОА и АТ. Уровни ХС-ЛПНП и ТГ были значительно выше по сравнению с контролем у всех больных ОА ($p_{к-1}=0,02$, $p_{к-2}=0,001$ и $p_{к-1}=0,004$, $p_{к-2}=0,003$ соответственно), и достигали максимальных значений при сочетании ОА и АС. Значительные различия по содержанию ТГ зафиксированы у больных ОА в зависимости от толщины КИМ ($p_{1-2}=0,002$). Концентрация ХС-ЛПВП у пациентов 1-й группы была в 1,3 раза, а у пациентов 2-й группы в 1,5 раза ниже таковой у здоровых лиц ($p_{к-1}=0,005$; $p_{к-2}=0,003$). Рассчитанный по формуле А.Н. Климова коэффициент (КА), отражающий отношение ХС атерогенных липопротеидов к ХС антиатерогенных липопротеидов, у больных ОА в сочетании с бессимптомным АС на 41% превышал данный показатель контрольной группы ($p_{к-2}=0,00001$) и на 16% - таковой у пациентов с ОА без АТ ($p_{1-2}=0,022$). Показатели липидного обмена больных ОА в зависимости от наличия или отсутствия субклинического атеросклероза представлены в таблице 12.

Параметры липидного обмена у больных ОА в зависимости
от наличия субклинического атеросклероза
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72	Уровень статистической значимости, p*
ОХС, ммоль/л	4,31 [3,61; 5,06]	4,32 [3,81; 5,33]	4,37 [3,56; 5,83]	$p_{к-1}=0,48$, $p_{к-2}=0,53$, $p_{1-2}=0,12$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,06; 3,44]	3,4 [2,77; 3,82]	3,8 [2,98; 4,44]	$p_{к-1}=0,02$, $p_{к-2}=0,001$, $p_{1-2}=0,08$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,18; 1,3]	0,92 [0,62; 1,1]	0,81 [0,61; 1,02]	$p_{к-1}=0,005$, $p_{к-2}=0,003$, $p_{1-2}=0,22$
ТГ, ммоль/л	1,22 [0,68; 1,36]	1,67 [1,49; 1,93]	2,04 [1,63; 2,54]	$p_{к-1}=0,004$, $p_{к-2}=0,003$, $p_{1-2}=0,002$
КА, усл.ед.	2,59 [2,01; 2,89]	3,69 [2,04; 4,4]	4,39 [3,36; 4,7]	$p_{к-1}=0,0001$, $p_{к-2}=0,00001$, $p_{1-2}=0,022$

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Проведенный анализ спектра аполипопротеидов у больных первичным ОА без АТ и в сочетании с АТ выявил существенную разницу между 1-й и 2-й группами в таких показателях, как АпоАІ ($p_{1-2}=0,00001$) и АпоЕ ($p_{1-2}=0,00001$). Концентрации АроВ100, Аро СІІ и АпоЕ были значительно выше у всех больных ОА по сравнению с таковыми в контроле, таблица 13. Показатели АпоАІІ и АпоD в изученных группах значимо не отличались.

Содержание аполипопротеинов в крови больных ОА в зависимости от наличия субклинического атеросклероза
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72	Уровень статистической значимости, p*
Апо АI, г/л	0,66 [0,52; 0,69]	0,60 [0,27; 0,76]	0,60 [0,1; 0,26]	$p_{к-1}=0,63$, $p_{к-2}=0,00001$, $p_{1-2}=0,00001$
Апо В100, г/л	0,49 [0,31; 0,59]	1,19 [0,75; 1,91]	1,7 [1,04; 2,07]	$p_{к-1}=0,00001$, $p_{к-2}=0,00001$, $p_{1-2}=0,06$
Апо АII, г/л	0,57 [0,45; 0,72]	0,63 [0,52; 0,76]	0,59 [0,52; 0,67]	$p_{к-1}=0,05$, $p_{к-2}=0,44$, $p_{1-2}=0,08$
Апо СII, г/л	0,49 [0,19; 0,52]	0,53 [0,47; 0,61]	0,51 [0,45; 0,56]	$p_{к-1}=0,00004$, $p_{к-2}=0,03$, $p_{1-2}=0,07$
Апо D, г/л	0,054 [0,048; 0,059]	0,057 [0,048; 0,062]	0,053 [0,048; 0,06]	$p_{к-1}=0,37$, $p_{к-2}=0,59$, $p_{1-2}=0,09$
Апо E, г/л	0,039 [0,036; 0,043]	0,073 [0,045; 0,11]	0,13 [0,095; 0,19]	$p_{к-1}=0,00001$, $p_{к-2}=0,00001$, $p_{1-2}=0,00001$

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Величина индекса рассчитанного на основании соотношения содержания АпоВ100 и АпоАI у здоровых лиц значимо отличалась от таковой у пациентов 1-й и 2-й групп, и была меньше в 2,4 ($p_{к-1}=0,00001$) и 10 ($p_{к-2}=0,00001$) раз

соответственно, при этом различия по данному показателю между 1-й и 2-й группами также достигали статистической разницы ($p_{1-2}=0,00001$), рисунок 30. Установлена сильная положительная связь величины КИМ со значением индекса АпоВ100/АпоАІ ($r=0,77$; $p<0,05$), умеренная прямая зависимость толщины КИМ и концентрации АпоВ100 ($r=0,42$; $p<0,05$), а также отрицательная связь средней силы с уровнем АпоАІ ($r=0,44$; $p<0,05$).

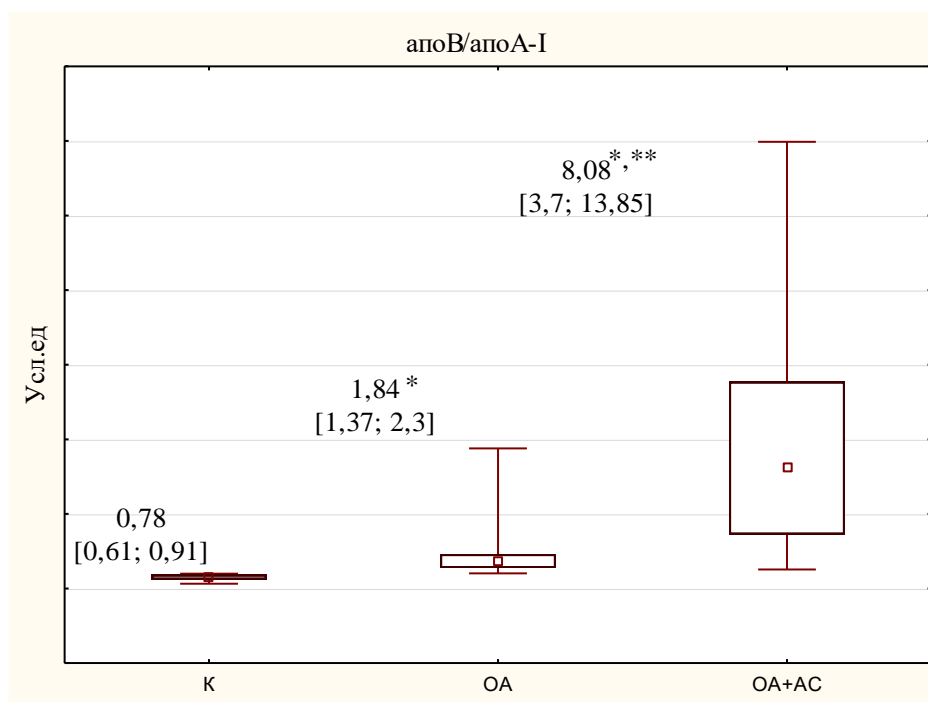


Рисунок 30. Значения индекса АпоВ100/АпоАІ у пациентов с ОА без атеросклероза и больных ОА с субклиническим атеросклерозом

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

3.3.2 Взаимосвязь нарушений обмена липопротеинов со стадией и тяжестью остеоартроза

При сравнении параметров спектра ЛП у больных ОА в зависимости от рентгенологической стадии и тяжести течения заболевания не было установлено различий в содержании ни по одному показателю ($p > 0,05$). Уровень ОХС находился в диапазоне (медиана) - 4,06-5,01 ммоль/л; ХС-ЛПНП – 3,33-4,01 ммоль/л; ХС-ЛПВП – 0,91-0,95 ммоль/л; ТГ – 1,62-2,03 ммоль/л. КА был выше у пациентов с тяжелым течением ОА ($p = 0,02$).

Содержание апобелка ApoAI снижалось по мере прогрессирования деструктивных изменений в тканях сустава, по данному показателю различия были существенными между всеми тремя группами ($p_{1-2} = 0,00001$, $p_{1-3} = 0,00001$, $p_{2-3} = 0,002$). Уровень ApoB100 и ApoE наоборот увеличивался от 1 к 3 рентгенологической стадии ОА, однако значительная разница по показателю ApoB100 зафиксирована только между 1 и 2 группами ($p_{1-2} = 0,013$, $p_{1-3} = 0,59$, $p_{2-3} = 0,32$), а по ApoE между 1, 2 и 1, 3 группами ($p_{1-2} = 0,00001$, $p_{1-3} = 0,00001$). Другие представители семейства аполипопротеинов (Apo AII, Apo CII и ApoD) не продемонстрировали разницу в концентрациях в зависимости от стадии ОА, таблица 14.

Содержание аполипопротеинов у больных ОА в зависимости от рентгенологической стадии процесса (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистической значимости, p*
	I стадия n=63	II стадия n=104	III стадия n=17	
Апо AI, г/л	Апо AI [0,58; 0,78]	Апо AI [0,14; 0,63]	Апо AI [0,1; 0,49]	p ₁₋₂ =0,00001, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,002
Апо B100, г/л	0,71 [0,49; 1,64]	1,21 [0,74; 1,94]	1,11 [0,49; 1,65]	p ₁₋₂ =0,013, p ₁₋₃ =0,59, p ₂₋₃ =0,32
Апо CII, г/л	0,51 [0,43; 0,59]	0,53 [0,48; 0,61]	0,51 [0,45; 0,56]	p ₁₋₂ =0,09, p ₁₋₃ =0,89, p ₂₋₃ =0,09
Апо D, г/л	0,057 [0,051; 0,065]	0,055 [0,048; 0,060]	0,051 [0,044; 0,055]	p ₁₋₂ =0,05, p ₁₋₃ =0,04, p ₂₋₃ =0,08
Апо E, г/л	0,042 [0,035; 0,050]	0,092 [0,066; 0,12]	0,13 [0,092; 0,17]	p ₁₋₂ =0,00001, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,24

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Наиболее показательно менялся индекс АпоB100/АпоAI, так медиана данного коэффициента у больных ОА с 3 рентгенологической стадией превышала таковую при 1 и 2 стадии в 2,3 раза, существенными были и различия между 1 и 2 группами (p<0,05), рисунок 31.

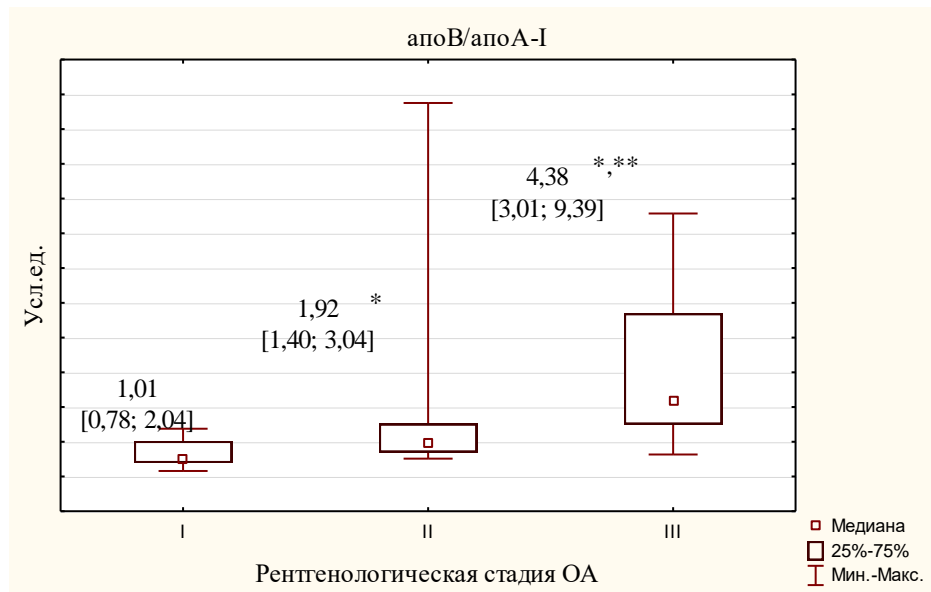


Рисунок 27. Значения индекса АпоВ100/АпоАI у больных ОА в зависимости от рентгенологической стадии процесса.

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$

Согласно результатам полученным в ходе анализа спектра АпоЛП у больных ОА с различной тяжестью течения, существенные отличия установлены только в содержании АпоАI и АпоЕ между 1, 2 и 1, 3 группами пациентов. Остальные, изученные представители семейства аполипопротеинов (АпоВ100, АпоАII, АпоСII и АпоD) не продемонстрировали разницу в концентрациях в зависимости от тяжести течения ОА, таблица 15.

Содержание аполипопротеинов у больных ОА в зависимости от тяжести течения заболевания (индекс Лекена)
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Легкая (1-4 балла) n=80	Средняя (5-7 баллов) n=84	Тяжелая (8-10 баллов) n=20	Уровень статистической значимости, p*
Апо АI, г/л	0,67 [0,59; 0,91]	0,28 [0,14; 0,61]	0,17 [0,12; 0,58]	p ₁₋₂ =0,0003, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,19
АпоВ100, г/л	0,77 [0,49; 1,98]	1,48 [0,74; 1,97]	1,09 [0,68; 1,67]	p ₁₋₂ =0,45, p ₁₋₃ =0,89, p ₂₋₃ =0,11
Апо АII, г/л	0,68 [0,52; 0,81]	0,62 [0,53; 0,74]	0,61 [0,54; 0,66]	p ₁₋₂ =0,32, p ₁₋₃ =0,14, p ₂₋₃ =0,14
Апо СII, г/л	0,51 [0,44; 0,66]	0,52 [0,47; 0,58]	0,52 [0,46; 0,58]	p ₁₋₂ =0,99, p ₁₋₃ =0,84, p ₂₋₃ =0,25
Апо D, г/л	0,059 [0,047; 0,071]	0,054 [0,046; 0,061]	0,054 [0,045; 0,061]	p ₁₋₂ =0,18, p ₁₋₃ =0,08, p ₂₋₃ =0,56
Апо E, г/л	0,041 [0,031; 0,075]	0,096 [0,068; 0,14]	0,94 [0,068; 0,13]	p ₁₋₂ =0,00004, p ₁₋₃ =0,000002, p ₂₋₃ =0,81

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Соотношение АпоВ100/АпоАI, было максимальным в группе больных со среднетяжелым течением ОА, и превышало таковое у пациентов с легким течением в 2 раза (p<0,05). При тяжелом течении ОА указанный коэффициент

был в 1,3 выше данного показателя при легком течении и не отличался от такового при среднетяжелом., рисунок 31.

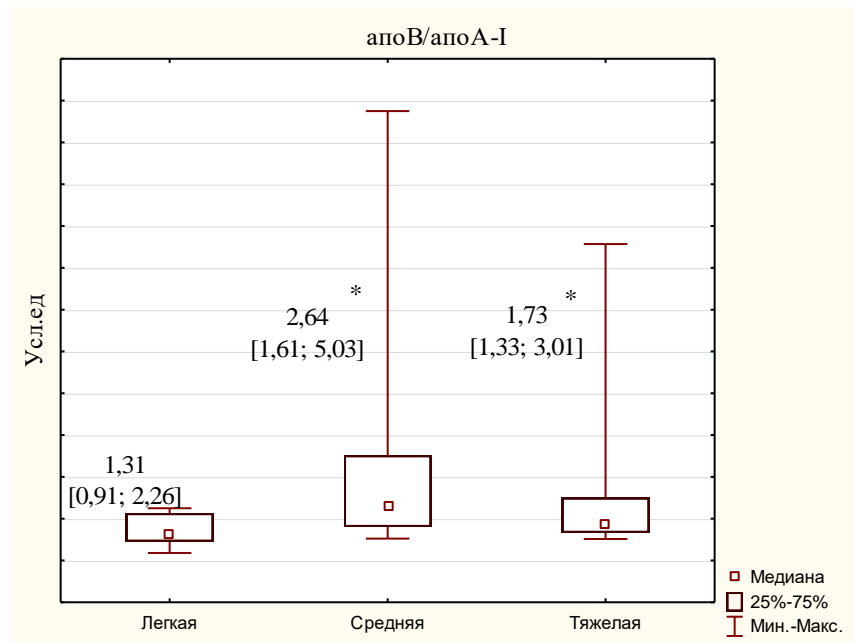


Рисунок 32. Значения индекса АпоВ100/АпоАI у больных ОА в зависимости от тяжести течения процесса. Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$

Таким образом, при изучение особенностей обмена ЛП и АпоЛП у больных ОА установлено, что дислипидемия у данной категории пациентов в большинстве случаев обусловлена повышением уровня ТГ и ХС-ЛПНП. Дисбаланс по данным параметрам наиболее выражен у больных, имеющих сочетание ОА и АТ. Пациенты с ОА и АТ также имеют более выраженные сдвиги в обмене апоЛП, особенно по показателю индекса АпоВ100/АпоАI, чем больные ОА без АТ. Рентгенологическая стадия и тяжесть ОА в меньшей степени отражаются на параметрах обмена ЛП и АпоЛП.

3.4 Некоторые механизмы реализации «low grade inflammation» у больных первичным остеоартрозом

3.4.1 Изменение баланса адипокинов, в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия субклинического атеросклероза

В зависимости от результатов УЗДС сосудов шеи и нижних конечностей больные ОА были разделены на пациентов с интактными сосудами (112 человек) и наличием АТ (72 человека), составившие 1 и 2 группы соответственно. Контрольную группу составили лица без ОА, у которых по данным УЗДС брахиоцефальных и бедренных артерий не было обнаружено атеросклеротических бляшек (31 человек), их показатели использовались в качестве контроля. Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, показателю ИМТ, а также по частоте и степени артериальной гипертензии (см. главу «Клиническая характеристика»). Исследование содержания адипокинов (адипонектин, адипсин, лептин, резистин) в плазме крови было проведено в группах больных ОА без АТ и в сочетании с АТ, таблица 16. Согласно полученным данным уровни адипонектина и адипсина были заметно ниже в группе больных ОА по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,022$) и максимально снижались у пациентов с ОА и АТ ($p=0,00001$). Уровень лептина и резистина в группах не отличался от контроля, и был сопоставим у больных ОА без АТ и у пациентов с ОА в сочетании с АТ.

Содержание адипокинов в крови больных ОА без атеросклероза и в сочетании с субклиническим атеросклерозом

(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72	Уровень статистической значимости, p*
Адипонектин, мкг/мл	25,2 [23,6; 29,2]	23,8 [21,9; 25,7]	16,4 [14,1; 18,3]	$p_{к-1}=0,022$, $p_{к-2}=0,00001$, $p_{1-2}=0,00001$
Адипсин, мкг/мл	3,1 [2,4; 6,2]	2,6 [2,0; 3,2]	1,8 [1,4; 2,3]	$p_{к-1}=0,022$, $p_{к-2}=0,00001$, $p_{1-2}=0,00001$
Лептин, мкг/мл	0,011 [0,003; 0,021]	0,007 [0,002; 0,015]	0,007 [0,007; 0,013]	$p_{к-1}=0,15$, $p_{к-2}=0,14$, $p_{1-2}=0,144$
Резистин, мкг/мл	0,003 [0,002; 0,004]	0,004 [0,003; 0,005]	0,004 [0,003; 0,0045]	$p_{к-1}=0,205$, $p_{к-2}=0,203$, $p_{1-2}=0,122$

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

3.4.2 Содержание адипокинов в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от стадии, тяжести заболевания

Для исследования содержания адипокинов (адипонектин, адипсин, лептин, резистин) в плазме крови у больных ОА в зависимости от рентгенологической стадии процесса все пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили 63 пациента с I стадией ОА, вторую — 104 больных со II стадией ОА; в третью группу вошли 17 пациентов с III стадией ОА. Установлено, что содержание адипонектина и адипсина снижалось по мере прогрессирования дегенеративных изменений хрящевой ткани сустава. Во 2-й и 3-й группах уровни

указанных адипокинов были значительно ниже, чем в 1-й ($p_{1-2}=0,0006, p_{1-3}=0,00001$), при этом различий между пациентами со II и III стадиями не отмечалось, таблица 17. Концентрации адипокинов – лептина и резистина в исследуемых группах существенно не менялись.

Таблица 17

Содержание адипокинов в крови больных ОА
в зависимости от стадии ОА (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистической значимости, p^*
	I стадия n=63 1-я группа	II стадия n=104 2-я группа	III стадия n=17 3-я группа	
Адипонектин, мкг/мл	21,12 [18,24; 24,3]	14,27 [12,32; 17,17]	13,99 [12,05; 16,79]	$p_{1-2}=0,0006,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,526$
Адипсин, мкг/мл	2,26 [1,63; 2,72]	1,68 [1,44; 2,06]	1,72 [1,48; 2,07]	$p_{1-2}=0,001,$ $p_{1-3}=0,00004,$ $p_{2-3}=0,281$
Лептин, мкг/мл	0,008 [0,001; 0,016]	0,008 [0,0007; 0,014]	0,007 [0,0007; 0,012]	$p_{1-2}=0,084,$ $p_{1-3}=0,054,$ $p_{2-3}=0,54$
Резистин, мкг/мл	0,0009 [0,0002; 0,002]	0,0007 [0,0002; 0,002]	0,0013 [0,0005; 0,002]	$p_{1-2}=0,402,$ $p_{1-3}=0,68,$ $p_{2-3}=0,265$

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

При изучении содержания адипокинов (адипонектин, адипсин, лептин, резистин) в плазме крови у больных ОА в зависимости от значений индекса Лекена (тяжести течения заболевания) получены следующие результаты, таблица 18. Наименьшие уровни адипонектина и адипсина отмечены при тяжелом ОА ($p_{1-3}=0,00001, p_{2-3}=0,00001$), значительная разница в содержании указанных адипокинов отмечается также между пациентами с легким и средним течением

($p_{1-2}=0,0006$). Концентрация лептина нарастала по мере увеличения тяжести процесса и была максимальной у пациентов с индексом Лекена 8-10 баллов. Содержание резистина менялось незначительно.

Таблица 18

Содержание адипокинов в крови больных ОА
в зависимости от тяжести ОА по альгофункциональному индексу Лекена
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Легкая (1-4 балла) n=80	Средняя (5-7 баллов) n=84	Тяжелая (8-10 баллов) n=20	Уровень статистической значимости, p*
Адипонектин, н,мкг/мл	27,85 [22,37; 32,78]	21,66 [18,26; 25,34]	12,77 [11,7; 14,27]	$p_{1-2}=0,0006$, $p_{1-3}=0,00001$, $p_{2-3}=0,00001$
Адипсин, мкг/мл	3,66 [2,7; 5,2]	2,12 [1,6; 2,7]	1,69 [1,5; 2,06]	$p_{1-2}=0,0002$, $p_{1-3}=0,00001$, $p_{2-3}=0,014$
Лептин, мкг/мл	0,004 [0,0007; 0,01]	0,008 [0,003; 0,01]	0,009 [0,002; 0,02]	$p_{1-2}=0,76$, $p_{1-3}=0,043$, $p_{2-3}=0,035$
Резистин, мкг/мл	0,002 [0,0003; 0,004]	0,001 [0,0003; 0,003]	0,001 [0,0005; 0,002]	$p_{1-2}=0,672$, $p_{1-3}=0,433$, $p_{2-3}=0,529$

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, в исследовании выявлено снижение концентрации адипонектина и адипсина у пациентов с ОА, как по сравнению с контрольной группой, так и в зависимости от рентгенологической стадии и тяжести заболевания. Минимальное содержание адипонектина и адипсина продемонстрировала группа больных ОА в сочетании с латентным АТ. Установлено существенное увеличение уровня лептина по мере нарастания альгофункциональных нарушений в суставах.

3.4.3 Изменение баланса цитокинов в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия атеросклероза

Изучены концентрации основных цитокинов в плазме крови больных ОА без АТ и в сочетании с АТ. В зависимости от результатов УЗДС сосудов шеи и нижних конечностей больные ОА были разделены на пациентов интактными сосудами (112 человек) и наличием АТ (72 человека), составившие 1 и 2 группы соответственно. Третью группу составили лица без ОА и интактными сосудами (31 человек) показатели, которых, использовались в качестве контроля. Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, показателю ИМТ, а также по частоте и степени артериальной гипертензии (см. главу «Клиническая характеристика»). Полученные данные представлены в таблице 19. Установлено, что уровни IL-1 β , TNF- α , IL-6 и MCP-1 были достоверно выше в 1-й и 2-й группах по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы. Отмечалось, также, увеличение данных показателей в группе ОА в сочетании с атеросклерозом по сравнению с таковыми при ОА с нормальной толщиной КИМ. Концентрация IL-10 также была значительно выше у больных ОА, и достигала максимальных значений у больных ОА в сочетании с АТ. Содержание регуляторного цитокина - IL-33 было выше относительно такового в контроле, как у больных с нормальной толщиной КИМ, так и в сочетании с АТ в 1,2 и 1,5 раза соответственно. Концентрации данного цитокина существенно отличались у пациентов 1 и 2 групп ($p_{1-2}=0,0001$).

Содержание провоспалительных цитокинов в крови больных ОА
без атеросклероза и в сочетании с субклиническим атеросклерозом

(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72	Уровень статистической значимости, p*
IL-1 β , пг/мл	0,6 [0,56; 0,67]	0,82 [0,69; 1,08]	1,51 [0,99; 2,85]	p _{к-1} =0,0001, p _{к-2} =0,00001, p ₁₋₂ =0,0003
TNF- α , пг/мл	0,97 [0,95; 0,99]	1,12 [1,04; 1,17]	1,37 [1,29; 1,53]	p _{к-1} =0,023, p _{к-2} =0,0001, p ₁₋₂ =0,009
IL-6, пг/мл	0,059 [0,53; 0,7]	0,072 [0,61; 1,15]	1,24 [0,79; 3,0]	p _{к-1} =0,0001, p _{к-2} =0,00001, p ₁₋₂ =0,014
MCP-1, пг/мл	201,7 [165,1; 321,7]	339,1 [191,2; 619,3]	690,1 [425,3; 1381,5]	p _{к-1} =0,005, p _{к-2} =0,0001, p ₁₋₂ =0,001
IL-10, пг/мл	0,31 [0,28; 0,37]	0,43 [0,36; 0,55]	0,59 [0,52; 0,86]	p _{к-1} =0,0001, p _{к-2} =0,0001, p ₁₋₂ =0,001
IL-33, пг/мл	1,39 [1,31; 1,53]	1,64 [1,46; 1,89]	2,1 [1,85; 2,55]	p _{к-1} =0,0001, p _{к-2} =0,00002, p ₁₋₂ =0,0001

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

3.4.5 Содержание цитокинов в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от стадии, тяжести заболевания

Анализ уровней изучаемых цитокинов в зависимости от рентгенологической стадии ОА показал, что пациенты со 2 и 3 стадией процесса имеют значительно более высокие концентрации воспалительных медиаторов, чем лица, у которых при рентгенографии определяется 1 стадия ОА. Так уровень IL-1 β у пациентов 2 и 3 групп превышал таковой у больных с 1 стадией ОА на 32% и 78%, уровень TNF- α - на 21% и 27%, IL-6 - на 38% и 69%, MCP-1 - на 41% и 50%, IL-10 - на 36% и 57%, IL-33 - на 22% и 25% соответственно. Группы больных со 2 и 3 стадией ОА также имели существенную разницу в уровнях вышеперечисленных цитокинов, за исключением MCP-1, по которому были сопоставимы, таблица 20.

Таблица 20

Содержание цитокинов в крови больных ОА
в зависимости от стадии ОА (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистической значимости, p*
	I стадия n=63	II стадия n=104	III стадия n=17	
1	2	3	4	5
IL-1 β , пг/мл	0,67 [0,58; 0,58]	0,98 [0,74; 1,53]	2,93 [2,03; 4,38]	p ₁₋₂ =0,00001, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00001
TNF- α , пг/мл	0,99 [0,96; 1,04]	1,24 [1,05; 1,36]	1,36 [1,24; 1,75]	p ₁₋₂ =0,00001, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00112

1	2	3	4	5
МСР-1, пг/мл	242,38 [167,72; 477,08]	410,73 [256,53; 763,44]	482,55 [385,75; 1458,03]	$p_{1-2}=0,00017,$ $p_{1-3}=0,00222,$ $p_{2-3}=0,15318$
IL-6, пг/мл	0,61 [0,54; 0,7]	0,97 [0,69; 1,9]	1,92 [1,01; 3,27]	$p_{1-2}=0,00001,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,01937$
IL-10, пг/мл	0,35 [0,29; 0,40]	0,54 [0,42; 0,68]	0,81 [0,55; 1,13]	$p_{1-2}=0,00001,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,00389$
IL-33, пг/мл	1,43 [1,32; 1,77]	1,83 [1,55; 2,09]	1,9 [1,89; 2,34]	$p_{1-2}=0,00001,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,00626$

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Степень тяжести течения ОА, которая определялась по количеству баллов при расчете индекса Лекена, определенным образом сказывается на цитокиновом статусе данной категории больных. Показатели исследуемых в работе цитокинов - IL-1 β , TNF- α , IL-6, МСР-1, IL-10 возрастали от 1-й до 3-й группы. Минимальные значения отмечены у больных с легкой степенью тяжести, а максимальные - в группе пациентов с тяжелым ОА. Статистически значимые различия установлены по уровням IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 между всеми группами больных. По уровню МСР-1 существенная разница зафиксирована между 1-й и 3-й группами, а также при средней и тяжелой степени ОА. Полученные данные представлены в таблице 21.

Содержание цитокинов в крови больных
в зависимости от тяжести ОА по альгофункциональному индексу Лекена
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Легкая (1-4 балла) n=80	Средняя (5-7 баллов) n=84	Тяжелая (8-10 баллов) n=20	Уровень статистической значимости, p*
IL-1 β , пг/мл	0,67 [0,58; 0,82]	1,17 [0,76; 1,61]	1,4 [0,94; 1,99]	p ₁₋₂ =0,001, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00001
TNF- α , пг/мл	1,0 [0,97; 1,07]	1,26 [1,1; 1,34]	1,3 [1,23; 1,41]	p ₁₋₂ =0,00001, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00001
MCP-1, пг/мл	249,41 [169,13; 498,02]	467,7 [265,91; 839,54]	567,75 [371,99; 945,94]	p ₁₋₂ =0,159, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,0036
IL-6, пг/мл	0,63 [0,57; 0,7]	0,97 [0,68; 2,03]	1,01 [0,73; 2,31]	p ₁₋₂ =0,00016, p ₁₋₃ =0,0001, p ₂₋₃ =0,006
IL-10, пг/мл	0,37 [0,3; 0,42]	0,54 [0,42; 0,68]	0,56 [0,48; 0,81]	p ₁₋₂ =0,0002, p ₁₋₃ =0,0001, p ₂₋₃ =0,0004

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

3.4.6 Изменение концентрации матриксных металлопротеиназ (-3; -13) в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия субклинического атеросклероза

Изменения концентрации MMP-3 -13 в зависимости от критериев, положенных в основу разделения больных на группы выглядели следующим образом. Больные ОА и АТ отличались от больных ОА без АТ и группы контроля тем, что имели самую высокую концентрацию MMP-3. По данному показателю

также установлены различия и между 1 и 2 группами, таблица 22. Уровень ММР-13 был одинаково низким в группах больных ОА в сравнении с контролем.

Таблица 22

Содержание матричных металлопротеиназ в крови больных ОА без атеросклероза и в сочетании с субклиническим атеросклерозом
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа (ОА) n=112	2-я группа (ОА+АТ) n=72	Уровень статистической значимости, p*
ММР-3, пг/мл	2484 [1560; 2931]	41225 [6795; 75275]	106400 [72450; 121825]	$p_{K-1}=0,00001,$ $p_{K-2}=0,00001,$ $p_{1-2}=0,00001$
ММР-13, пг/мл	680 [262,4; 2351]	267 [161,6; 438,1]	213,3 [110,1; 408,3]	$p_{K-1}=0,00009,$ $p_{K-2}=0,00005,$ $p_{1-2}=0,31265$

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

3.4.7 Содержание матричных металлопротеиназ (-3; -13) в крови больных первичным остеоартрозом в зависимости от стадии, тяжести заболевания

Концентрация ММР-3 нарастала, а ММР-13 снижалась по мере увеличения рентгенологической стадии ОА. Установлена существенная разница, как в содержании ММР-3, так и ММР-13 в группах с 1, 2 и 3 стадией процесса ($p=0,00001$), таблица 23.

Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных ОА
в зависимости от стадии ОА (медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистической значимости, р*
	I стадия n=63	II стадия n=104	III стадия n=17	
ММР-3, нг/мл	2839,5 [2108,5; 6280]	41225 [6795; 75275]	110550 [95250; 123650]	$p_{1-2}=0,00001,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,00001$
ММР-13, нг/мл	731,1 [262,4; 1691]	257,2 [156,1; 446,3]	127,9 [63,78; 194,6]	$p_{1-2}=0,00001,$ $p_{1-3}=0,00001,$ $p_{2-3}=0,00021$

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Анализ содержания ММР-3 и ММР-13 в зависимости от тяжести течения ОА показал, что пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением имеют значительно более высокие концентрации ММР-3 и низкие ММР-13, чем лица, у которых при подсчете индекса Лекена течение ОА определялось как легкое. Так уровень ММР-3 у пациентов 2 и 3 групп превышал таковой у больных с легким течением ОА в 12 и 21 раз, а уровень ММР-13, в свою очередь был ниже в 2,8 и 7 раз соответственно. Группы больных тяжелым и среднетяжелым течением ОА также имели существенную разницу в концентрациях ММР-3 и ММР-13 ($p_{2-3}=0,00002$; $p_{2-3}=0,00035$). Цифровые значения полученных данных представлены в таблице 24.

Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных
в зависимости от тяжести ОА по альгофункциональному индексу Лекена
(медиана, 25-75 перцентили)

Показатель	Легкая (1-4 балла) n=80	Средняя (5-7 баллов) n=84	Тяжелая (8-10 баллов) n=20	Уровень статистическо й значимости, p*
ММР-3, нг/мл	5070 [2679,5; 11555]	64350 [12212; 92150,1]	105000 [88350; 120350]	p ₁₋₂ =0,00001, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00002
ММР-13, нг/мл	731,1 [244,1; 1728]	257,2 [156,1; 446,3]	104,8 [62,87; 168,2]	p ₁₋₂ =0,00001, p ₁₋₃ =0,00001, p ₂₋₃ =0,00035

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, нарушение цитокинового баланса у больных ОА нарастает по мере увеличения степени разрушения хряща и тяжести течения процесса. Максимальный подъем концентраций изученных цитокинов установлен при тяжелом течении и 3 рентгенологической стадии ОА. Установлено также, увеличение содержания IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-10 и IL-33 в сыворотке больных ОА и АТ в сравнении с пациентами с ОА и интактными сосудами. Следует отметить, что уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) у данной категории больных в большей степени ассоциировался с наличием АТ, нежели чем со стадией и тяжестью ОА.

Концентрации ММР-3 и ММР-13 с одинаковой интенсивностью реагировали, как на изменение стадии и тяжести течения ОА, так и на факт непосредственного наличия ОА. Наиболее высокие уровни ММР-3 и низкие ММР-13 зафиксированы у больных ОА и АТ.

3.5 Генетическая обусловленность развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом

3.5.1 Распределения генотипов матриксных металлопротеиназ – 3 и – 13 у больных первичным остеоартрозом в зависимости от наличия атеросклероза

Распределения генотипов матриксных металлопротеиназ -3 и -13 у больных остеоартрозом с интактными сосудами и атеросклерозом изучалось на группе пациентов, состоящей из 184 человек (112 больных ОА и нормальной ТКИМ и 72 больных ОА и АТ). Перед тем, как приступить к расчетам частот генотипов обе выборки тестировались на соответствие закону Харди-Вайнберга. При сравнении полученных и ожидаемых частот генотипов в гене как MMP-3 rs3025058 Т/С, так и MMP-13 rs2252070 Т/С у всех больных ОА различий установлено не было ($p=0,7$, $p=0,1$ для пациентов с ОА без АТ, $p=0,2$ и $p=0,05$ для пациентов с ОА и АТ). Следовательно, распределение генотипов в изучаемых группах не противоречат закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая. Числовые значения полученных результатов представлены в таблицах 25 и 26.

Таблица 25

Соответствие закону Харди – Вайнберга распределения генотипов в гене MMP-3 rs3025058 Т/С у пациентов с остеоартрозом

Генотипы в гене MMP-3 rs3025058 Т/С	I группа (n=112) ОА				p=0,7	II группа (n=72) ОА+АТ				p=0,2
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
ТТ	56	50	57,9	52	31	43	34,9	49		
ТС	49	43,8	45,3	40,1	37	51,5	30,1	41,8		
СС	7	6,2	8,9	7,9	4	5,5	7	9,2		

Примечание. Соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p>0,05$.

Соответствие закону Харди – Вайнберга распределения генотипов в гене ММР-13 rs2252070 Т/С у пациентов с остеоартрозом

Генотипы в гене ММР 13 rs3025058 Т/С	I группа (n=112) ОА				p=0,1	II группа (n=72) ОА+АТ				p=0,05
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
ТТ	58	51,8	62,3	55,6	26	36,1	30,7	42,6		
ТС	51	45,5	42,4	37,9	42	58,3	32,6	45,3		
СС	3	2,7	7,3	6,5	4	5,6	8,7	12,1		

Примечание. Соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p > 0,05$.

Частота носительства генотипов ММР-3: гомозиготного аллеля Т полиморфизма (rs3025058 Т/С) гена ММР-3, гетерозиготного варианта генотипа Т/С и гомозиготного - СС была сопоставима у больных ОА и пациентов с ОА и субклиническим АТ. Пациенты обеих групп не отличались по риску (ОР) развития АТ и шансам (ОШ) того, что данное событие не произойдет независимо от принадлежности к генотипу, таблица 27.

Таблица 27

Распределение частот генотипов полиморфизма генов ММР-3 rs3025058 Т/С у пациентов с остеоартрозом

Группы	I группа (n=112)	II группа (n=72)	χ^2 , p
Генотипы и аллели n (%)			
ТТ	56 (50) ОР=1,31, ОШ=1,61	31 (43)	p=0,32
ТС	49 (43,8) ОР=0,83, ОШ=0,59	37 (51,5)	p=0,46
СС	7 (6,2) ОР=1,06, ОШ=1,41	4 (5,5)	p=0,12

Анализ частот генотипов полиморфных локусов (rs2252070 T/C) гена MMP-13 показал, что носительство гомозиготного полиморфизма TT гена MMP-13 в группе пациентов с ОА без АТ составило 58,1% и было в 1,6 раза выше такового у больных ОА и АТ, где частота генотипа TT составила лишь 36,1% ($p=0,01$).

В группе больных ОА и АТ существенно чаще встречался гетерозиготный вариант генотипа T/C – 58,3%, что в 1,3 раз превышает аналогичный показатель у больных ОА без АТ, который составил 45,5 % ($p=0,02$). Результаты расчета ОШ и ОР для генотипа MMP-13 свидетельствуют о том, что носительство генотипа MMP-13 TC в 1,9 раз повышает риск развития атеросклероза у данной категории пациентов, таблица 28.

Таблица 28

Распределение частот генотипов полиморфизма генов MMP-13 rs2252070 T/C у пациентов с остеоартрозом

Группы	I группа (n=112)	II группа (n=72)	χ^2 , p
Генотипы и аллели n (%)			
TT	58 (51,8) ОР=0,48 ОШ=0,2	26 (36,1)	$p=0,01$
TC	51 (45,5) ОР=1,91 ОШ=3,2	42 (58,3)	$p=0,02$
CC	3 (2,7) ОР=1,52 ОШ=1,5	4 (5,6)	$p=0,05$

3.5.2 Изменение сывороточных уровней матриксных металлопротеиназ -3 и -13 в зависимости от распределения генотипов у больных первичным остеоартрозом

Исследование зависимости концентраций MMP-3 и MMP-13 в сыворотке крови больных ОА от носительства определенного генотипа (ТТ, ТС, СС) проводилось отдельно в группе больных ОА без АТ и группе пациентов с ОА и АТ. Установлено, что изучаемые генотипы полиморфизмов, как гена MMP-3 rs3025058 Т/С, так и гена MMP-13 rs2252070 Т/С не оказывают влияние на итоговые сывороточные концентрации кодируемых ими MMP, таблицы 29 и 30.

Таблица 29

Сывороточные концентрации MMP-3 и MMP-13 у больных остеоартрозом без атеросклероза в зависимости от генотипического типа

Группы пациентов	Носители генотипа ТТ	Носители генотипа ТС	Носители генотипа СС	Уровень статистической значимости, р*
	медиана [25; 75 перцентили] (пг/мл)			
MMP-3	n=58 246 [159,2; 415,7]	n=51 252 [162,8; 447,1]	n=3 261 [157,9; 437,8]	p _{ТТ-ТС} =0,33 p _{ТТ-СС} =0,06 p _{ТС-СС} =0,08
MMP-13	n=56 41356 [6824; 76278]	n=49 40934 [6228; 75641]	n=7 42483 [6795; 78465]	p _{ТТ-ТС} =0,47 p _{ТТ-СС} =0,12 p _{ТС-СС} =0,08

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Сывороточные концентрации ММР-3 и ММР-13 у больных остеоартрозом и атеросклерозом в зависимости от генотипического типа

Группы пациентов	Носители генотипа ТТ	Носители генотипа ТС	Носители генотипа СС	Уровень статистической значимости, р*
	медиана [25; 75 перцентили] (пг/мл)			
ММР-3	n=31 104627 [71643; 120958]	n=37 106764 [72982; 121325]	n=4 107612 [73213; 121416]	р _{ТТ-ТС} =0,09 р _{ТТ-СС} =0,18 р _{ТС-СС} =0,44
ММР-13	n=26 217,3 [109,9; 404,3]	n=42 211,7 [110,3; 401,9]	n=4 213,8 [113,1; 406,6]	р _{ТТ-ТС} =0,19 р _{ТТ-СС} =0,34 р _{ТС-СС} =0,37

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, для изучаемых генотипов полиморфизма гена ММР-3 rs3025058 Т/С не было установлено непосредственного влияния на риск развития АТ и концентрацию кодируемой ММР в сыворотке крови у больных ОА. В свою очередь, носительство гетерозиготного ТС полиморфизма гена ММР-13, выглядит прогностически более неблагоприятным в отношении развития АТ у данной категории больных. При этом сывороточные концентрации ММР-13 непосредственно не зависят от генотипического типа полиморфизма гена ММР-13 rs2252070 Т/С.

3.6 Прогнозирование риска раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом

3.6.1 Корреляционный анализ изученных показателей

Полученные в предыдущих главах результаты обуславливают целесообразность проведения анализа зависимости изученных лабораторных показателей с клиническим течением ОА и наличием субклинического атеросклероза. Для изучения параллелизма между изменением параметров эндотелиальной функции, медиаторов воспаления, обмена липопротеидов, адипокинов, тяжестью течения основного заболевания и наличием атеросклероза у больных ОА применялся корреляционный анализ. В связи с преобладанием в вариационных рядах неправильного распределения признаков, использовался коэффициент Спирмена. Уровень статистической значимости определяли по пороговой величине α -ошибки (уровня значимости $p < 0,05$). В таблице 31 представлены значения r , для которых $p < 0,05$.

Тяжесть течения ОА и наличие субклинического атеросклероза демонстрировали между собой прямую сильную связь, при этом ТКИМ умеренно положительно коррелировала с рентгенологической стадией ОА, а тяжесть ОА с общим количеством СЕС. Умеренная обратная зависимость средней и высокой степени с тяжестью ОА и ТКИМ ($r = -0,6$ и $r = -0,8$ соответственно) зафиксирована для показателя СЕС_Living. Уровень адипонектина снижался, а лептина возрастал по мере увеличения тяжести ОА и ТКИМ. Тяжесть течения ОА имеет положительную связь средней силы с содержанием ТГ и соотношением АпоВ100/АпоА1, слабую прямую связь с уровнем ХС-ЛПНП и КА и обратную связь средней силы с ХС-ЛПВП. Толщина КИМ однонаправлено связана с содержанием ХС-ЛПНП, ТГ, индексными показателями - КА и АпоВ100/АпоА1. Отмечена обратная связь средней силы между ТКИМ и уровнем ХС-ЛПВП. Тяжесть течения ОА и ТКИМ нарастали параллельно с увеличением концентраций в сыворотке крови следующих медиаторов воспаления: TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, MPP-3.

Корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена, r ; $p < 0,05$)

Показатель	тяжесть ОА (индекс Лекена)	ТКИМ
Р-стадия ОА	0,4	0,5
тяжесть ОА (индекс Лекена)		0,7
СЕС (CD146+CD45-)	0,5	0,3
СЕС_Living	-0,6	-0,8
L_СЕСр (CD146+CD105-CD34+)	-0,3	-0,6
Адипонектин	-0,6	-0,7
Лептин	0,4	0,1
ХС-ЛПНП	0,3	0,8
ХС-ЛПВП	-0,4	-0,6
ТГ	0,6	0,2
КА	0,3	0,9
АпоАI	-0,1	-0,4
АпоВ100	0,3	0,4
АпоВ100/АпоАI	0,6	0,8
TNF- α	0,7	0,7
IL-1 β	0,8	0,5
IL-6	0,3	0,6
МСР-1	0,5	0,8
ММР-13	-0,5	-0,4
ММР-3	0,6	0,7

Изучение корреляционных взаимосвязей функции эндотелия, обмена липопротеинов и адипокинов с провоспалительными медиаторами у больных ОА выявило следующее (таблица 32): положительную связь общего количества СЕС и концентраций TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, MMP-3, наиболее высокие значения коэффициента установлены для моноцитарного хемотаксического фактора – $r=0,8$; отрицательную связь средней силы общего количества живых СЕС и концентраций TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, MMP-3; сильную отрицательную связь уровня адипонектина с уровнем IL-1 β ; сильную положительную связь уровня лептина с уровнем TNF- α ; прямую связь средней силы содержания ХС-ЛПНП, КА и показателя соотношения АпоВ100/АпоАI с сывороточной концентрацией IL-6; среднюю по силе обратную связь уровня ХС-ЛПВП с концентрацией IL-6.

Таблица 32

Корреляционный анализ лабораторных показателей
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена, r , $p<0,05$)

Показатель	TNF- α	IL-1 β	IL-6	MCP-1	ММП-13	ММП-3
1	2	3	4	5	6	7
СЕС (CD146+CD45-)	0,2	0,2	0,4	0,8	0,6	0,7
СЕС_Living	-0,5	-0,5	-0,4	-0,5	-0,5	-0,4
L_СЕСp (CD146+CD105-CD34+)				-0,1		
Адипонектин	-0,3	-0,8				
Лептин	0,7	0,6	0,6			
ХС-ЛПНП			0,5			
ХС-ЛПВП			-0,6			

1	2	3	4	5	6	7
КА			0,6			
АпоВ100/АпоАІ	0,6		0,5	0,5		

Таким образом, полученные в результате корреляционного анализа результаты свидетельствуют о том, что тяжесть течения ОА и толщина КИМ у больных ОА это два параллельных и однонаправленных процесса, с которыми ассоциированы маркеры воспаления, деградации МКМ, эндотелиальной дисфункции, показатели обмена липопротеинов и адипокинов.

3.6.2 Многофакторная модель прогнозирования тяжелого течения остеоартроза

В общей группе больных тяжелое течение ОА было зафиксировано у 51 пациента (28%). Для определения независимых факторов прогноза тяжелого течения ОА выполнен многофакторный пошаговый регрессионный анализ, результаты представлены в таблице 33. В математическую модель были включены изученные в работе клинические, биохимические и генетические параметры больных ОА, которые могут иметь определенную прогностическую значимость в отношении тяжести течения ОА, таких было 27. Предварительно попарно оценивалась сила корреляционной связи, для модели отобраны только те показатели, которые были сопоставимы по коэффициентам корреляции. В анализ не включались предикторы, демонстрировавшие значения r равное 0,9-1: наличие АГ, гиподинамия, оперативное лечение ОА. Методика построения модели описана в разделе «Статистическая обработка».

Согласно полученным результатам прогноз тяжести течения заболевания у пациентов с ОА определяют: наличие АТ (27%), снижение процента живых ЭК от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов (13%), уровень

адипонектина (11%) и ТГ (10%), а также сывороточные концентрации TNF- α (6%), IL-1 β (6%), ММП-3 (5%).

Таблица 33

Результаты многофакторной модели прогнозирования тяжелого течения ОА

Показатель	N	Коэффициент корреляции, r (p<0,05)	Beta	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
Наличие АТ	184	0,7	0,326	(0,14; 0,56)	0,001
СЕС_Living	184	-0,6	-0,258	(-0,11; -0,23)	0,005
Адипонектин	184	-0,6	-0,264	(-0,09; -0,33)	0,027
ТГ	184	0,6	0,147	(0,27; 0,66)	0,002
TNF- α	184	0,7	0,117	(0,17; 0,38)	0,019
IL-1 β	184	0,8	0,168	(0,29; 0,71)	0,0014
ММП-3	184	0,6	0,173	(0,43; 0,59)	0,0001

Построенное уравнение множественной линейной регрессии выглядит следующим образом: $y = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7$, где $\alpha = -1,52$ (константа, полученная в ходе линейного регрессионного анализа), X_{1-3} – независимые признаки (наличие АТ, процент живых ЭК от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов, уровень адипонектина, ТГ, сывороточные концентрации TNF- α , IL-1, ММП-3), β_{1-7} – коэффициенты регрессии.

Для уравнения регрессии коэффициент множественной детерминации R^2 составил 0,785. Величина F критерия была равна 18,634 с уровнем значимости модели в целом $p = 0,0001$. Значение коэффициента множественной детерминации близкое к 1 демонстрирует тесную связь тяжести течения ОА и комплекса представленных независимых признаков. Таким образом, представленная

математическая модель статистически достоверно отражает связь изученных параметров. Суммарный вклад факторов, включенных в модель, составляет 78% от общей суммы квадратов отклонений прогнозируемого признака, следовательно, данная формула предсказывает тяжелое течение ОА с точностью 78%.

3.6.3 Многофакторная модель прогнозирования раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом

Частота бессимптомного атеросклероза в изучаемой группе пациентов составила 39% (72 человека). Для определения независимых факторов прогноза раннего развития атеросклероза у больных ОА выполнен многофакторный пошаговый регрессионный анализ, результаты представлены в таблице 34. В математическую модель были включены изученные в работе клинические, биохимические и генетические параметры больных ОА, которые могут иметь определенную прогностическую значимость в отношении раннего развития атеросклероза, таких было 32. Предварительно попарно оценивалась сила корреляционной связи, для модели отобраны только те показатели, которые были сопоставимы по коэффициентам корреляции. В анализ не включались предикторы, демонстрировавшие значения r равное 0,9-1: факт курения, наличие АГ, гиподинамия. Методика построения модели описана в разделе «Статистическая обработка».

Согласно полученным результатам раннему развитию атеросклероза у больных ОА способствуют: тяжелое течение ОА (22%), снижение процента живых ЭК от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов (11%), уровень адипонектина (9%) и показатель индекса АпоВ100/АпоАI (9%), а также сывороточные концентрации МСР-1 (13%), TNF- α (8%), IL-6 (6%), ММП-3 (8%). Клиническая обоснованность и ценность полученных результатов будет рассмотрена в главе «Обсуждение».

Результаты многофакторной модели прогнозирования развития
атеросклероза у больных ОА

Показатель	N	Коэффициент корреляции, r	Beta	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
Тяжесть течения ОА	184	0,7	0,332	(0,15; 0,39)	0,016
СЕС_Living	184	-0,8	-0,464	(-0,24; -0,48)	0,001
Адипонектин	184	-0,7	-0,359	(-0,08; -0,19)	0,03
АпоВ100/ АпоАI	184	0,8	0,271	(0,18; 0,37)	0,003
TNF- α	184	0,8	0,298	(1,33; 1,58)	0,04
IL-6	184	0,6	0,526	(0,23; 0,51)	0,001
МСР-1	184	0,8	0,311	(0,1; 0,31)	0,02
ММП-3	184	0,7	0,352	(0,04; 0,46)	0,026

Построенное уравнение множественной линейной регрессии выглядит следующим образом: $y = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7 + \beta_8 X_8$, где $\alpha = -1,49$ (константа, полученная в ходе линейного регрессионного анализа), X_{1-3} – независимые признаки (тяжесть течения ОА, процент живых ЭК от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов, уровень адипонектина, показатель индекса АпоВ100/АпоАI, сывороточные концентрации МСР-1, TNF- α , IL-6, ММП-3), β_{1-8} – коэффициенты регрессии.

Для уравнения регрессии коэффициент множественной детерминации R^2 составил 0,882. Величина F критерия была равна 19,124 с уровнем значимости модели в целом $p = 0,00001$. Значение коэффициента множественной детерминации близкое к 1 демонстрирует тесную связь тяжести течения ОА и комплекса

представленных независимых признаков. Таким образом, представленная математическая модель статистически достоверно отражает связь изученных параметров. Суммарный вклад факторов, включенных в модель, составляет 86% от общей суммы квадратов отклонений прогнозируемого признака, следовательно, данная формула предсказывает раннее развитие атеросклероза у больных ОА с точностью 86%.

Клинический пример 1

Больная А., 46 лет обратилась за амбулаторной помощью в апреле 2018 года.

На момент обращения предъявляла жалобы: на боли преимущественно механического характера в коленных суставах, левом тазобедренном суставе, мелких суставах кистей, поясничном отделе позвоночника; стартовые боли; ночные боли до 80 мм по ВАШ; скованность по утрам до 30 мин.

Anamnesis morbi: Длительность суставного синдрома около 8 лет. Впервые за медицинской помощью обратилась 3 года назад, когда после смены профессиональной деятельности (стресс, физическая активность) усилились артралгии, увеличилось время утренней скованности, появились стартовые боли в коленных и левом тазобедренном суставах. Согласно назначениям терапевта принимала НПВС (Tab.Meloxicami 7,5мг, курс 21 день, затем в режиме - по требованию; на настоящее время потребность в НПВС практически ежедневная). Инициировала прием медленнодействующих симптоммодифицирующих препаратов (Caps. Glucosamini+Chondroitinisulfatis 500mg+400mg по 1капс*3раза в сутки внутрь, 3 недели, затем 1капс *2р в сутки внутрь 3 месяца), далее прием SYSADOA прекратила в виду, по мнению пациентки, малой эффективности. Дважды санаторно-курортное лечение (суставная гимнастика, физиолечение, массаж). Последние три месяца отметила появление ночных болей, увеличилась потребность в НПВС с 2-3 раз в неделю до ежедневной.

Anamnesis vitae: травм и операций не было; хронические заболевания – не калькулезный холецистит вне обострения; вредные привычки – отрицает; аллергологический анамнез не отягощен; 3 беременности, 2 родов, менструальный цикл сохранен (28 дней); семейный анамнез – у мамы остеоартроз (хирургическое лечение – эндопротезирование тазобедренных суставов).

Status obiectivus: состояние удовлетворительное, сознание ясное, поведение спокойное. Конституциональный тип – нормостенический, ИМТ 26,8. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски влажности. Доступные

пальпации периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Щитовидная железа визуально не увеличена, пальпируется перешеек.

Костно-суставная система: сглаженность контуров коленных суставов, хруст и крепитация при движении, ограничение разгибания, локальная температура не повышены; болезненность при пальпации триггерных точек; движения в тазобедренных суставах в полном объеме, болезненность слева, угол внутренней ротации 15° с обеих сторон; мелкие суставы кисти визуально не изменены, пальпация дистальных межфаланговых суставов умеренно болезненная; подвижность позвоночника не ограничена, пальпация паравертебральных точек в поясничном отделе болезненная. Индекс Лекена 7 баллов.

Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. ЧСС 76 ударов в минуту, АД 126/83 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень 9*8*7 см по Курлову. Стул ежедневно. Поколачивание по косто-verteбральным углам с обеих сторон безболезненное. Мочеиспускание в норме.

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови: Гемоглобин 146 г/л; Эритроциты $5,3 \cdot 10^{12}$ /л; Лейкоциты $6,6 \cdot 10^9$ /л; Тромбоциты 223 тыс./мкл; СОЭ 20 мм/час.

Общий анализ мочи: прозрачность полная; плотность 1018; лейкоциты 1-2-1 в поле зрения; белка нет.

Биохимический анализ крови: АЛТ 16 ед/л; АСТ 22 ед/л; креатинин 87 мкмоль/л; глюкоза 4,3 ммоль/л; мочевая кислота 360 мкмоль/л; СРБ 1,2 мг/дл, РФ отрицательный.

Липидный профиль: ОХС 5,4 ммоль/л; ТГ 2,1 ммоль/л; ХС-ЛПНП 4,95 ммоль/л; ХС-ЛПВП 1,91 ммоль/л; ХС-ЛПОНП 0,82 ммоль/л; КА 3,02.

Результаты инструментальных исследований:

Рентгенография коленных суставов: сужение суставной щели, субхондральный склероз, единичные остеофиты.

УЗИ левого тазобедренного сустава: синовит.

УЗДС: атеросклеротическая бляшка во внутренней сонной артерии, ТКИМ общей сонной артерии на 1 см ниже бифуркации 1,25 мм. ТКИМ общей бедренной артерии 1,1мм.

Диагноз:

Осн.: Первичный полиостеоартроз с поражением коленных (R 2ст.), тазобедренных суставов, мелких суставов кистей, позвоночника. Синовит левого тазобедренного сустава. НФС 1ст.

Соп.: Атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Пациентке даны рекомендации по образу жизни: разъяснена необходимость регулярности физических упражнений, рационального питания, приема медленнодействующих симптоммодифицирующих и гиполипидемических препаратов и регулярного (не реже 1 раза в 4-6 месяцев) посещения терапевта в рамках диспансерного наблюдения.

Клиническое наблюдение подтверждает сведения о раннем развитии атеросклероза у больных первичным остеоартрозом. В данном случае течение остеоартроза было определено, как среднетяжелое.

Клинический пример 2

Больная М., 42 лет обратилась за амбулаторной помощью в сентябре 2019 года.

На момент обращения предъявляла жалобы: на боли преимущественно механического характера в коленных суставах, плечевых суставах, шейном и поясничном отделах позвоночника до 60мм по ВАШ; скованность по утрам до 10 мин.

Anamnesis morbi: Длительность суставного синдрома около 6 лет. За медицинской помощью обратилась впервые. По поводу болей в суставах периодически самостоятельно принимала Нимесил 100мг; последние 3 месяца потребность в НПВС 1-2 раза в неделю. Инициировала прием медленнодействующих симптоммодифицирующих препаратов (Caps. Glucosamini+Chondroitinisulfatis 500mg+400mg по 1капс*3раза в сутки внутрь, 3

недели, затем 1капс *2р в сутки внутрь 1 месяц), далее прием SYSADOA прекратила в виду высокой стоимости. Местно применяла мази содержащие НПВС. Занималась с индивидуальным инструктором в фитнес зале. Последние 3 месяца отмечает усиление артралгий, что связывает с физическими упражнениями.

Anamnesis vitae: травм и операций не было; хронические заболевания – гастрит; вредные привычки – отрицает; аллергологический анамнез – сезонный вазомоторный ринит; 1 беременность, 1 роды, менструальный цикл сохранен (28 дней); семейный анамнез – у мамы остеоартроз.

Status obiectivus: состояние удовлетворительное, сознание ясное, поведение спокойное. Конституциональный тип – нормостенический, ИМТ 25,8. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски влажности. Доступные пальпации периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Щитовидная железа визуально не увеличена, пальпируется перешеек.

Костно-суставная система: визуально коленные суставы не изменены, хруст и крепитация при движении, болезненность при пальпации триггерных точек; движения в тазобедренных суставах в полном объеме, движение по дуге Дауборна болезненные больше справа в диапазоне 60-120°; подвижность позвоночника не ограничена, пальпация паравертебральных точек в шейном и поясничном отделе болезненная. Индекс Лекена 5 баллов.

Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. ЧСС 74 ударов в минуту, АД 120/80мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень 9*8*7см по Курлову. Стул ежедневно. Поколачивания по косто-verteбральным углам с обеих сторон безболезненное. Мочеиспускание в норме.

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови: Гемоглобин 137г/л; Эритроциты $4,9 \cdot 10^{12}$ /л; Лейкоциты $5,6 \cdot 10^9$ /л; Тромбоциты 215тыс./мкл; СОЭ 8мм/час.

Общий анализ мочи: прозрачность полная; плотность 1021; лейкоциты 1-0-1 в поле зрения; белка нет.

Биохимический анализ крови: АЛТ 13ед/л; АСТ 12ед/л; креатинин 85мкмоль/л; глюкоза 4,1ммоль/л; мочевая кислота 250мкмоль/л; СРБ 0,2мг/дл, РФ – отрицательный.

Липидный профиль: ОХС 4,8ммоль/л; ТГ 1,9ммоль/л; ХС-ЛПНП 4,72ммоль/л; ХС-ЛПВП 2,3ммоль/л; ХС-ЛПОНП 0,41ммоль/л; КА 2,23.

Результаты инструментальных исследований:

Рентгенография коленных суставов: сужение суставной щели, субхондральный склероз, единичные остеофиты.

УЗИ правого плечевого сустава: признаки деформирующего остеоартроза плечелопаточного сустава и ключично-акромиального сочленения 1-2 стадии. Наличие выпота в синовиальном футляре сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча.

УЗДС: ТКИМ общей сонной артерии на 1 см ниже бифуркации 1,15 мм. ТКИМ общей бедренной артерии 1,0мм. Атеросклеротические бляшки не обнаружены.

В общем пуле циркулирующих эндотелиальных клеток преобладают подвергшиеся апоптозу эндотелиоциты – 67%

Концентрация МСР-1 в сыворотке 458пг/мл

Диагноз:

Осн.: Первичный полиостеоартроз с поражением коленных (R 2ст.), плечелопаточного и ключично-акромиального суставов, суставов позвоночника. НФС 0ст.

Пациентке установлен высокий риск развития атеросклероза. Даны рекомендации по образу жизни: разъяснена необходимость регулярности физических упражнений (консультация врача лечебной физкультуры), рационального питания, приема медленнодействующих симптоммодифицирующих и гиполипидемических препаратов и регулярного (не реже 1 раза в 6 месяцев) посещения терапевта с проведением УЗДС сонных и бедренных артерий в рамках диспансерного наблюдения.

Клиническое наблюдение подтверждает сведения о раннем развитии атеросклероза у больных первичным остеоартрозом. В данном случае течение остеоартроза было определено, как среднетяжелое.

Клинический пример 3

Больной К., 47 лет обратилась за амбулаторной помощью в сентябре 2018 года.

На момент обращения предъявлял жалобы: на боли преимущественно механического характера в коленных суставах, правом тазобедренном суставе, плечевых суставах, поясничном отделе позвоночника; стартовые боли; ночные боли до 80мм по ВАШ; скованность по утрам до 30мин.

Anamnesis morbi: Длительность суставного синдрома около 10 лет. Впервые за медицинской помощью обратилась 2 года назад, когда после длительной тяжелой физической работы (работает вахтовым методом на большегрузных машинах) усилились артралгии, увеличилось время утренней скованности, появились стартовые боли в коленных и тазобедренных суставах. Согласно назначениям терапевта принимала НПВС (Sol. Diclophenac natrii 0.075-3ml внутримышечно в режиме - по требованию). Однократно санаторно-курортное лечение (суставная гимнастика, физиолечение, массаж). Последние 6 месяцев ежедневно принимает Нимесил 100мг в сутки.

Anamnesis vitae: травм и операций не было; хронические заболевания – отрицает; вредные привычки – курит с 14 лет; аллергологический анамнез не отягощен; семейный анамнез – не отягощен.

Status obiectivus: состояние удовлетворительное, сознание ясное, поведение спокойное. Конституциональный тип – нормостенический, ИМТ 29,4. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски влажности. Доступные пальпации периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Щитовидная железа визуально не увеличена.

Костно-суставная система: сглаженность контуров коленных суставов, справа локальная температура повышена; хруст и крепитация при движении, ограничение разгибания, локальная температура не повышены; болезненность при пальпации триггерных точек; движения в тазобедренных суставах в полном объеме, болезненность справа, угол внутренней ротации справа менее 15°; движение по дуге Дауборна болезненные больше справа в диапазоне 60-120°; подвижность позвоночника не ограничена, пальпация паравертебральных точек в поясничном отделе болезненная. Индекс Лекена 8 баллов.

Дыхание с жестким оттенком, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. ЧСС 76 ударов в минуту, АД 135/85мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень 9*8*7см по Курлову. Стул ежедневно. Поколачивания по косто-verteбральным углам с обеих сторон безболезненное. Мочеиспускание в норме.

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови: Гемоглобин 166г/л; Эритроциты $5,6 \cdot 10^{12}$ /л; Лейкоциты $7,6 \cdot 10^9$ /л; Тромбоциты 231тыс./мкл; СОЭ 35мм/час.

Общий анализ мочи: прозрачность полная; плотность 1021; лейкоциты 3-2-1 в поле зрения; белка нет.

Биохимический анализ крови: АЛТ 26ед/л; АСТ 32ед/л; креатинин 98мкмоль/л; глюкоза 5,3ммоль/л; мочевая кислота 315мкмоль/л; СРБ 1,3мг/дл, РФ – отрицательный.

Липидный профиль: ОХС 6,4ммоль/л; ТГ 2,8ммоль/л; ХС-ЛПНП 4,56ммоль/л; ХС-ЛПВП 0,91ммоль/л; ХС-ЛПОНП 0,94ммоль/л; КА 6,04.

Результаты инструментальных исследований:

Рентгенография коленных суставов: сужение суставной щели, субхондральный склероз, множественные остеофиты.

УЗИ плечевых суставов: признаки деформирующего остеоартроза плече-лопаточного сустава и ключично-акромиального сочленения 2 стадии; тендопатия сухожилий вращательной манжеты плеча с признаками тендинита сухожилия надостной мышцы; импинджмент-синдром.

УЗДС: атеросклеротическая бляшка во внутренней сонной артерии, ТКИМ общей сонной артерии на 1 см ниже бифуркации 1,28 мм. Атеросклеротическая бляшка в общей бедренной артерии.

В рамках дифференциальной диагностики с микрокристаллическим артритом выполнялся общий анализ и поляризационная микроскопия синовиальной жидкости. Кристаллы обнаружены не были.

Диагноз:

Осн.: Первичный полиостеоартроз с поражением коленных (R 2ст.), тазобедренных, плечевых суставов, позвоночника. Синовит правого тазобедренного, правого коленного суставов. НФС 1ст.

Соп.: Атеросклероз брахиоцефальных, бедренных артерий.

Пациенту даны рекомендации по образу жизни: разъяснена необходимость отказа от курения, регулярности физических упражнений, рационального питания, приема медленнодействующих симптоммодифицирующих и гиполипидемических препаратов, контроля артериального давления, и регулярного (не реже 1 раза в 4 месяца) посещения терапевта, кардиолога в рамках диспансерного наблюдения.

Клиническое наблюдение подтверждает сведения о раннем развитии атеросклероза у больных первичным остеоартрозом. В данном случае течение остеоартроза было определено, как тяжелое.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Остеоартроз является самым распространенным заболеванием суставов, как в Российской, так и в мировой популяции. По данным официальной статистики эта патология охватывает до 10-13% населения земного шара. Частота ОА растет по мере увеличения возраста и не зависит от социально-экономических показателей изучаемой популяции. Патологический процесс при ОА имеет многофакторную обусловленность и высокую распространенность ФР в популяции [2]. Проблема высокой коморбидности ОА в настоящее время широко освещается в Российской и зарубежной литературе. При этом многие авторы отмечают, что в большинстве случаев течение ОА сопровождается наличием у пациента сердечно-сосудистой патологии, и в частности атеросклероза [61, 80, 98, 197]. Кроме того, зачастую спутниками ОА являются ожирение, сахарный диабет, патология щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта и хроническая обструктивная болезнь легких [6].

В нашей работе изучалась частота первичного ОА у пациентов молодого и среднего возраста (до 55 лет), обращающихся за амбулаторной медицинской помощью по поводу болей в суставах и особенности коморбидного фона у данной категории лиц. Первичный ОА в изучаемой когорте больных был диагностирован практически у половины (48%) обследуемых, в остальных случаях это был вторичный ОА, развившийся как следствие травматического повреждения, хронического воспалительного заболевания костно-мышечной системы аутоиммунной или метаболической природы. Показатель оказался несколько ниже такового по России (64%) [8, 20], вероятно в связи с отсутствием в исследуемой группе лиц старшей возрастной категории. В сформированной когорте больных преобладали женщины (61%), что согласуется с данными мировой статистики [200], медиана возраста составила 47,2 года.

Анализ коморбидной патологии проводился на основании данных первого этапа диспансеризации, отдельно оценивалось наличие факторов риска и собственно ХНИЗ. Практически 2/3 пациентов имели избыточную массу тела (73%), злоупотребляли углеводной и жирной пищей (72%) и вели малоподвижный образ жизни (62%). Более чем у половины - 57% зафиксированы гиперхолестеринемия и отягощенный по ССЗ и ОА семейный анамнез - 58%, курение отмечено в 43% случаев. Как правило, у каждого респондента имелось сочетание двух (94%) и более факторов ХНИЗ. Факт наличия у одного пациента с ОА нескольких факторов риска ХНИЗ объясняется их взаимообусловленностью, а процентное соотношение частоты встречаемости сопоставимо с таковым в общей популяции [77].

В структуре соматической патологии среди лидеров оказались: дорсопатии (82%), ССЗ (48%), ожирение (26%) и кислотозависимые заболевания желудка (32%). Высокая распространенность дорсопатий у больных первичным генерализованным ОА отчасти объясняется вовлечением в патологический процесс суставов позвоночника. Пациенты обращаются за медицинской помощью с жалобами на боль в спине, что расценивается врачом как дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника (неспецифическая боль в спине), которая на самом деле является проявлением ОА дугоотростчатых и позвоночно-реберных соединений. Частое сочетание ОА, ССЗ, в первую очередь артериальной гипертензии и атеросклероза отмечена многими авторами, полученные нами данные подтверждают эти наблюдения [159]. У каждого третьего встречались кислотозависимые заболевания пищевода и желудка, вероятно, это связано с применением нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве основного метода лечения боли в суставах при ОА. Сочетание у одного респондента двух и более ХНИЗ отмечалось в половине случаев (53%).

Для достижения основной цели работы, которая определена как установление клинических и патогенетических закономерностей формирования АТ у больных первичным ОА и разработка прогностических критериев его

раннего развития, отбор пациентов для дальнейшего исследования проводился с исключением лиц, имеющих традиционные ФР развития АТ, а именно – ожирение, АГ 2-й и более стадии, сахарный диабет и т.д. (см. критерии исключения). В результате чего из 649 человек в анализ были включены 184 пациента, которым была выполнена УЗДГ доступных локаций сосудов (БЦА, сосуды верхних и нижних конечностей). По результатам инструментального обследования бессимптомный АТ был выявлен в 39% [159], тогда как распространенность доклинического атеросклероза у лиц молодого и среднего возраста в общей популяции по данным разных авторов составляет 7%-11% [18, 114, 118, 139]. Самой частой локализацией АТ у больных ОА были внутренняя сонная и позвоночная артерии. Вероятно, высокая частота бессимптомного АТ у больных ОА связана с наличием общих звеньев патогенеза в реализации указанных заболеваний, а именно низкоинтенсивного воспаления, нарушения функции эндотелия и дисбаланса липопротеидов. Данное предположение подтверждается еще и тем, что частота АТ нарастала по мере увеличения тяжести и рентгенологической стадии ОА. В литературе также обсуждается влияние полиморфизма различных генов на развитие и прогрессирование данных патологических процессов [36, 57, 113].

Нарушение функции эндотелия является неотъемлемой составляющей развития и прогрессирования как ОА, так и АТ [14, 49, 53, 68, 76, 164]. Помимо регуляции тонуса сосудов, эндотелиальный слой поддерживает целостности сосудистой стенки, принимает участие в воспалительных и аутоиммунных реакциях [76, 202]. Активность процесса десквамации эндотелиоцитов является одним из маркеров эндотелиальной дисфункции, факт увеличения количества СЕС в кровотоке пациентов, страдающих ОА и АТ, подтвержден рядом работ [15, 269, 303]. Известно, что в общем пуле ЕС циркулируют эндотелиоциты, которые имеют различное происхождение, степень зрелости и активации [24, 101], и соответственно могут выполнять различные биологические функции, которые неодинаково отражаются на течении патологических процессов.

Результаты нашего исследования свидетельствуют об увеличении общего количества СЕС в кровотоке больных ОА по сравнению с таковым у лиц контрольной группы. При этом у пациентов с ОА и интактными сосудами преобладают живые ЕС, тогда как у больных ОА и АТ - подвергшиеся апоптозу. Подвергшиеся апоптозу ЕС отражают интенсивность воспалительной реакции [216, 227], их преобладание у пациентов с ОА и АТ, возможно связано с большим количеством очагов воспаления, в качестве которых выступают ткани сустава и сосудистая стенка. Количество пораженных суставов и степень разрушения хряща непосредственным образом сказываются на площади пораженной ткани и активности воспалительной реакции, что объясняет увеличение процента погибших ЭК в циркуляции по мере увеличения тяжести течения ОА. Также с увеличением тяжести и стадии ОА нарастала частота АТ у данной категории больных. Различия в фенотипическом составе живых СЕС наблюдались при сравнении больных ОА с интактными сосудами и с наличием атеросклеротической бляшки. Так, доля активированных и прогениторных активированных эндотелиоцитов существенно выше у пациентов с ОА без АТ в сравнении с группой больных ОА и АТ. Жизнеспособные СЕС сосудистого происхождения становятся активированными под воздействием провоспалительных медиаторов (IL-1 β , TNF- α), а далее в зависимости от условий среды, выступают в роли воспалительных или протромботических агентов. Прогениторные СЕС имеют костномозговое происхождение, их генерация стимулируется некоторыми ростовыми факторами (TFR- β), они обладают большей по сравнению с другими фенотипами СЕС способностью к селективной адгезии, локально мигрируют к месту повреждения эндотелия, пролиферируют и дифференцируются в зрелые эндотелиоциты. Таким образом, снижение количества прогениторных клеток и процента живых ЕС в общем пуле СЕС у больных ОА является предиктором развития АТ.

Согласно литературным [10, 65] и полученным нами данным, дислипидемия у больных ОА в большинстве случаев представлена увеличением содержания ТГ и ХС-ЛПНП, и в ряде случаев снижением ХС-ЛПВП. Наибольший дисбаланс по

данным параметрам отмечен у больных, имеющих сочетание ОА и АТ. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие четкого параллелизма между уровнем ХС-ЛПНП и ТКИМ у больных ОА. Рентгенологическая стадия и тяжесть ОА в меньшей степени отражались на параметрах обмена ЛП. Известно, что имеющий место тип дислипидемии опосредует высокий риск развития АТ [145]. У пациентов с ОА реализуется как локальный, так и системный принципы активации процессов: накопление воспалительных макрофагов, моноцитов и Т-клеток в синовиальной и сосудистой оболочках; активация окисленными ЛПНП Т-клеток с последующим синтезом провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ [112, 146, 147]. При этом процесс инфильтрации синовиальной оболочки липидами аналогичен таковому в интима артерий [66, 87].

Особенно показательные изменения зафиксированы в содержании апобелков, вероятно это связано с тем, что в отличие от ХС липопротеидов липид-транспортные АпоВ и АпоАI не покидают молекулу липопротеида, в формировании которой они участвуют и их концентрация более постоянна. АпоВ является структурным компонентом ЛПНП, ЛПОНП и ЛППП, причем каждая частица липопротеина содержит только одну молекулу апобелка, поэтому уровень АпоВ отражает общее количество атерогенных частиц в крови. АпоАI - структурный компонент ЛПВП, каждая частица липопротеина содержит 2-3 молекулы апобелка. Кратными в сравнении с контролем и между исследованными группами больных ОА были различия в значениях соотношения АпоВ100/АпоАI (в 2,4 и 10 раз). Кроме того, указанный показатель имел прямую и сильную связь (корреляционный анализ Пирсона) с ТКИМ у больных ОА. Высокая значимость соотношения АпоВ100/АпоАI в отношении прогнозирования риска развития АТ отражена в клинических и эпидемиологических исследованиях [69, 120].

Исходя из вышесказанного наиболее чувствительными маркерами риска развития АТ у больных ОА при оценке параметров обмена ЛП и апоЛП являются уровень ХС-ЛПНП и соотношение АпоВ100/АпоАI.

В реализации патогенетических механизмов воспаления (low grade inflammation) при ОА и АТ задействовано большое количество биологически

активных веществ. Нами были изучены изменения концентрации некоторых адипокинов (адипонектин, адипсин, лептин, резистин), цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-10, IL-33) и матриксных металлопротеиназ (ММП-3, ММП-13).

Установлено снижение содержания адипонектина и адипсина у больных ОА, в сравнении с контрольной группой, особенно низкими, уровни указанных показателей были при сочетании ОА и АТ. Уменьшение сывороточных концентраций адипонектина и адипсина отмечались также по мере увеличения тяжести и рентгенологической стадии ОА [155]. Сильная отрицательная связь при проведении корреляционного анализа установлена между содержанием адипонектина и ТКИМ.

Адипонектин способствует дифференцировке макрофагов в противовоспалительный фенотип – М 2, воздействуя на рецепторы - Ad p R1 и Ad p R2: Ad p R1 \rightarrow IL-10 \rightarrow NO-1-зависимый путь, уменьшающий TLR4 экспрессию и Ad p R2 \rightarrow IL-4 \rightarrow STAT6-зависимый сигнальный путь, который снижает выработку провоспалительных цитокинов [390]. Отрицательную корреляцию уровня адипонектина отмечали с тяжестью [187] и рентгенологической стадией [275] ОА. Антиатерогенный эффект адипонектина связывают с одной стороны с его способностью ингибировать трансформацию макрофагов в пенистые клетки и снижать окисление ЛПНП, с другой положительно влиять на функцию эндотелия, повышать чувствительность тканей к инсулину [4, 135, 142, 250]. Есть сведения о том, что снижение сывороточного уровня адипонектина коррелирует с неблагоприятным атерогенным липидным профилем, повышением уровня СРБ и увеличением ТКИМ [29, 30, 134, 283, 400].

Известна роль адипсина в развитии и прогрессировании ОА [277]. Показано снижение уровня этого гормона у больных ОА относительно здоровых лиц, обратная связь со стадией и тяжестью процесса [121, 270, 402]. Инициация синтеза адипсина является начальным шагом в активации альтернативного пути системы комплемента. Существует мнение, что адипсин опосредовано может влиять на образование ТГ через индукцию синтеза белка, стимулирующего ацелирование [277]. Стимулирующий ацелирование протеин способствует

усвоению жирных кислот за счет повышения активности липопротеиновой липазы, усиливает синтез триглицеридов путем повышения активности диацилглицерол-ацилтрансферазы, а также снижает липолиз и выделение неэстерифицированных жирных кислот из адипоцитов. Уровень адипсина отрицательно коррелирует с ожирением, инсулинрезистентностью, дислипидемией и ССЗ [180]. Мы не отмечали параллелизма уровня адипсина как с ТКИМ, так и с тяжестью клинических проявлений ОА, возможно, потому, что корреляционный анализ позволяет обнаружить только линейную связь признаков [94].

Также, в нашем исследовании не было обнаружено разницы в уровнях лептина и резистина в изучаемых группах, их концентрации были сопоставимы у больных ОА с интактными сосудами и у пациентов с ОА в сочетании с АТ. При этом содержание лептина увеличивалось по мере прогрессирования альгофункциональных нарушений в суставах.

Лептин в патогенезе ОА проявляет себя как провоспалительный адипокин, индуцируя синтез матриксных металлопротеиназ в хондроцитах, тем самым способствует дегенерации хряща и поддержанию воспаления [121, 402]. Резистин и его рецепторы задействованы в метаболизме хондроцитов, гиперэкспрессия резистина в хряще при ОА коррелирует со степенью его разрушения [368]. Б. В. Заводовский с соавт. показали повышение сывороточного уровня лептина и резистина у больных ОА в четкой взаимосвязи с ИМТ и другими компонентами метаболического синдрома [58]. Лептин и резистин принимают активное участие в жировом обмене и формировании инсулинорезистентности. Высокий уровень лептина повышает вероятность развития тромбоза, поскольку на поверхности тромбоцитов имеются рецепторы для связывания с лептином и последующей активации [364, 412]. Биологические эффекты резистина в сывороточных концентрациях превышающих физиологические сопоставимы с таковыми ИЛ-1 β [327], следовательно данный адипокин может реализовывать свое влияние на процессы ОА и АТ.

Провоспалительный эффект резистина, возможно осуществляется посредством связывания с Toll-подобными рецепторами (TLR; Toll-like receptor-4) [388]. Провоспалительные внутриклеточные сигналы, вызываемые резистином, опосредуются через сигнальные механизмы NFκB и MAPK (митоген-активируемые протеиновые киназы) и, вероятно, инициируются связыванием резистина с рецептором TLR4 [Resistin competes2010]. NFκB-зависимый и MAP-киназные важнейшие сигнальные пути, регулирующие экспрессию медиаторов воспаления: молекул адгезии, цитокинов, факторов роста. Концентрации медиаторов и ферментов, участвующих в развитии воспаления, в частности, TNF-α, IL-1β, IL-6, циклооксигеназы-2, содержание молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) повышается под воздействием резистина. Повышение концентраций этих макромолекул приводит к дальнейшему распространению воспалительного сигнала, активации и повреждению эндотелия. Повышенные уровни резистина ассоциируются с повышением концентрации TNF-α, IL-6, MCP-1, IL-1β и ЛПНП [125, 131, 292, 381, 388].

Мы не обнаружили изменений в концентрациях лептина и резистина в зависимости от стадии ОА, вероятно это, связано с исключением из исследования лиц с наличием компонентов метаболического синдрома и относительно малым количеством наблюдений в группе больных с III стадией процесса (n=17). Однако уровень лептина возрастал по мере увеличения тяжести (индекс Лекена) ОА (r=0,6). Возможно, это связано с реализацией провоспалительных эффектов лептина, которые в большей степени опосредуют интенсивность болевого синдрома, а не деструкцию хрящевой ткани. В клинической практике зачастую отсутствует корреляция между рентгенологической стадией и тяжестью ОА.

Исходя из полученных нами данных и литературных сведений, можно предположить, что низкий уровень адипонектина является неблагоприятным прогностическим фактором, способствующим развитию системного воспаления атеросклероза у больных ОА.

Нарушение баланса основных цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-6), задействованных в реализации «low grade inflammation» достаточно хорошо

изучено, определены их биологические эффекты в отношении тканей сустава и сосудистой стенки. IL-1 β тормозит экспрессию ингибиторов ММП, синтез коллагена и протеогликанов в тканях сустава [54]. Его роль в атерогенезе, заключается в стимуляции хемотаксиса воспалительных клеток в сосудистой стенке и синтеза TNF- α , IL-6, IL-8 [70]. Биологический действие TNF- α заключается в разрушении матрикса и подавлении синтеза его молекул путем активации каспаз-3 и каспаз-8. Рецепторы к TNF- α присутствуют практически на всех типах клеток суставных тканей. Связывание TNF- α с рецепторами приводит либо к пролиферации клеток, либо к их гибели [42]. Проатерогенные свойства TNF- α реализуются путем индукции миграции лейкоцитов к эндотелию и синтеза молекул адгезии и хемоаттрактанта [55]. IL -6 активировывает экспрессию молекул адгезии на эндотелии и хемотаксиса некоторых типов лейкоцитов, усиливает функциональную активность фибробластов и остеокластов [158, 295]. С данным медиатором связывают увеличение количества моноцитов/макрофагов в синовиальной мембране, пролиферацию хондроцитов [127]. Кроме того, IL -6 усиливает эффект IL -1 β в отношении повышения синтеза ММП и угнетения синтеза протеогликанов [127]. Он также является главным активатором острофазового ответа путем индукции синтеза в печени С- реактивного белка и фибриногена, которые участвуют в поддержании активного воспалительного процесса, синовита. Есть сведения о корреляционной зависимости содержания IL -6 с наличием атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях [295].

Работы посвященные балансу цитокинов при ОА, как правило фиксируют однонаправленные изменения концентраций IL-1 β , IL-6, TNF- α , они растут по мере прогрессирования рентгенологической стадии и увеличения тяжести суставного синдрома в сыворотке крови и тканях сустава [123, 156, 162, 218]. Что же касается цитокинового статуса больных с АТ, то изменения в содержании IL-1 β , IL-6, ФНО- α , IL-10, IFN- γ зависят от преимущественной локализации и стадии атеросклеротического процесса [33, 151, 158, 324, 363]. Например, у пациентов с ИБС и атеросклерозом коронарных артерий в значительной степени увеличивалась концентрация IL-1 β и TNF- α [133, 160], при АТ БЦА наиболее

выраженные изменения зафиксированы в содержании ФНО- α [44, 132, 157], а АТ нижних конечностей сопровождался кратным повышением сывороточного интерферона гамма, TNF- α и IL-6. [111, 147, 289, 291]. Установлено кратное возрастание уровня IL-6 у пациентов с атеросклеротическими стенозами как коронарных, так и БЦА [122], тогда как на начальных стадиях АТ поражения сосудов в сыворотке крови преобладают IL-1 β и TNF- α [393]. Концентрация IL-10 резко возрастает у пациентов с острым коронарным синдромом [160].

Нами установлено повышение уровней IL-1 β , TNF- α , IL-6 у больных ОА в сравнении с контролем, также, выявлено увеличение содержания указанных цитокинов в сыворотке больных ОА и АТ в сравнении с пациентами с ОА и интактными в отношении АТ сосудами [103]. Отмечено нарастание концентраций IL-1 β , TNF- α и IL-6 по мере увеличения степени разрушения хряща и тяжести течения процесса. Максимальный подъем зафиксирован при тяжелом течении и 3 рентгенологической стадии ОА. Корреляционный анализ также выявил однонаправленный параллелизм тяжести течения ОА и ТКИМ с увеличением концентраций в сыворотке крови TNF- α , IL-1 β , IL-6.

IL-10 осуществляет свои противовоспалительные и антиатерогенные эффекты путем подавления продукции IL-1 β , TNF- α , IL-6, увеличения синтеза IL-1РА, снижения уровня NO и NO-синтазы [19, 123]. Способность IL-10 ингибировать продукцию указанных цитокинов макрофагами связана с его способностью угнетать продукцию IL-12. IL-33 высвобождается во внеклеточное пространство при повреждении клеток и является частью антиатерогенного ответа, который реализуется через уменьшение образования макрофагов путем увеличения регуляторных Т-клеток [62, 403].

Полученные в работе результаты свидетельствуют о повышении как IL -10, так и IL-33 в исследуемых группах. Увеличение концентрации IL -10 отмечено при миокардитах, кардиомиопатиях и хронических инфекциях [138], тогда как при ОА чаще отмечается снижение уровня данного цитокина [11].

Интересные данные получены по изменению концентрации MCP-1 у пациентов с ОА. Так содержание моноцитарного хемоатрактантного протеина-1

было повышено у больных ОА в сравнении с лицами контрольной группы, существенная разница была зафиксирована у больных ОА с интактными сосудами и при сочетании ОА и АТ. По уровню МСР-1 группы больных со 2 и 3 рентгенологической стадией отличались от пациентов с 1 стадией и были сопоставимы между собой. Тяжесть течения ОА и ТКИМ имели прямую линейную связь с сывороточной концентрацией МСР-1. Следует отметить, что уровень моноцитарного хемоатрактантного протеина-1 у данной категории больных в большей степени ассоциировался с наличием АТ, нежели чем со стадией и тяжестью ОА.

Моноцитарный хемоатрактантный протеин-1 один из ведущих молекулярных маркеров, который характеризует функциональное состояние внутреннего сосудистого слоя. МСР-1 состоит из 76 аминокислот, принадлежит к СС подсемейству класса хемокинов, у которого на N-конце молекулы два первых цистеиновых остатка непосредственно связаны друг с другом, что опосредует его биологические эффекты. Действие МСР-1 опосредуется через мембранные рецепторы, основными мишенями для данного хемокина являются моноциты/макрофаги и активированные Т-лимфоциты [79, 100]. Он обеспечивает их миграцию и выход за пределы сосудистого русла в очаге воспаления, активируя при этом резидентные клетки. Под воздействием данного белка индуцируется пролиферация гладкомышечных клеток и секреция ими провоспалительных медиаторов. Генерация хемоатрактантного белка осуществляется мононуклеарными, тучными, Т-клетками, а также фибробластами и эндотелиоцитами. Активация синтеза МСР-1 происходит под воздействием IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IFN- γ . Вероятно, МСР-1 способствует прогрессированию ОА и АТ в основном за счет сосудистого повреждения.

Под действием провоспалительных цитокинов происходит активация матриксных металлопротеиназ, которые катализируют гидролиз пептидной связи между аминокислотами в белках, и тем самым способствуют разрушению внеклеточного матрикса [43, 90, 126, 150, 349]. Основными субстратами для MMP-3 (стромелизи-1) и MMP-13 (коллагеназа-3) выступают коллагены I–III, IV,

VI, IX, X, XIV типов, желатин, агрекан, фибронектин, эластин, ламинин, витронектин. Кроме расщепления компонентов МКМ, ММР имеют способность к взаимной индукции. Уровень экспрессии ММР-3 является маркером интенсивности процесса повреждения тканей сустава и сосудистой стенки [90, 116, 126, 148, 149, 321, 349]. Активность синтезированной клетками в ответ на стимуляцию цитокинами ММР-3 регулируется тканевым ингибитором металлопротеиназ, который взаимодействует с ММР-3 в стехиометрическом соотношении 1:1. Тем самым в физиологических условиях обеспечивается равновесие между дегенерацией и восстановлением МКМ. Коллагеназа-3 (ММР-13) является тканеспецифичным ферментом, и большинство исследователей, изучая изменение ее концентраций у больных ОА, отмечают, гораздо большее повышение содержания ММР-13 в тканях сустава и синовиальной жидкости, нежели чем в сыворотке крови [189, 378].

Изучая концентрации ММР в сыворотке крови пациентов с ОА, мы установили, что больные ОА и АТ отличались от больных ОА с интактными сосудами и группы контроля тем, что имели самую высокую концентрацию ММР-3. По данному показателю также установлены различия и между лицами контрольной группы и больными ОА без АТ. Уровень ММР-13 был одинаково низким в группах больных ОА в сравнении с контролем.

Концентрация ММР-3 нарастала, а ММР-13 снижалась по мере увеличения рентгенологической стадии ОА. Установлена существенная разница, как в содержании ММР-3, так и ММР-13 в группах с 1, 2 и 3 стадией процесса.

Анализ содержания ММР-3 и ММР-13 в зависимости от тяжести течения ОА показал, что пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением имеют значительно более высокие концентрации ММР-3 и низкие ММР-13, чем лица, у которых при подсчете индекса Лекена течение ОА определялось как легкое. Так уровень ММР-3 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением превышал таковой у больных с легким течением ОА в 12 и 21 раз, а уровень ММР-13, в свою очередь был ниже в 2,8 и 7 раз соответственно. Группы больных тяжелым и

среднетяжелым течением ОА также имели существенную разницу в концентрациях ММР-3 и ММР-13.

Концентрации ММР-3 и ММР-13 с одинаковой интенсивностью реагировали, как на изменение стадии и тяжести течения ОА, так и на факт непосредственного наличия ОА и АТ. Наиболее высокие уровни ММР-3 и низкие ММР-13 зафиксированы у больных ОА и АТ. Четкий параллелизм просматривался в отношении роста концентрации ММР-3 и ТКИМ.

Открытым для обсуждения остается факт наблюдаемого в исследовании снижения содержания ММР-13 в сыворотке крови больных ОА по мере прогрессирования патологического процесса в суставах и увеличения ТКИМ. Можно предположить, что с увеличением стадии, тяжести ОА и ТКИМ основной объем синтезированной коллагеназы кумулируется в очаге воспалительной реакции (тканях сустава, синовиальной жидкости, сосудистой стенке), при этом происходит снижение ее сывороточной концентрации.

Таким образом, среди воспалительных агентов, реализующих свое действие в патогенезе ОА в качестве предикторов неблагоприятного прогноза в отношении раннего атерогенеза можно выделить содержание TNF- α , IL-6 и MCP-1, уровень адипонектина и адипсина, концентрацию ММП-3. Изучение влияния адипокинов, цитокинов и ММР на патогенез ОА и атеросклероза может служить инструментом понимания общих патогенетических механизмов процессов, что будет способствовать ранней диагностике и эффективной профилактике указанных заболеваний.

Особое место в медицинской науке отводится генетическим исследованиям. Полиморфизм, или генетическая вариабельность в пределах одного вида, является основным элементом изучения и практического использования в медицинской генетике. Наличием полиморфизма генов объясняются нарушения структуры и свойств белковых молекул, которые вырабатываются в организме, то есть изменения в протеоме [37]. Генетический полиморфизм может быть обусловлен заменой нуклеотидов, дупликацией, вставками, выпадениями, нуклеотидными повторами. Генетический полиморфизм может носить количественный или

качественный характер. Некоторые из полиморфизмов встречаются довольно часто, другие очень редко. Наличие полиморфизма безусловно сказывается на изменении свойств кодируемого субстрата, а это влечет за собой изменение функции, которое может быть как полезным, так и вредным для организма в целом, и во многом зависит от условий окружающей среды. Влияние генетического полиморфизма на развитие и прогрессирование ОА и АТ в настоящее время активно изучается [16, 36, 256, 369, 396]. Большинство исследователей отдают предпочтение методу полногеномного поиска GWAS (genome-wide association scanning) при анализе ассоциаций генов с заболеваниями, проводящегося на репрезентативных выборках [411].

В нашем исследовании на 184 больных ОА изучено распределение генотипов матриксных металлопротеиназ участвующих в реализации воспалительного процесса при ОА и АТ - MMP-3 и MMP-13. Когорта больных была разделена на группу пациентов с ОА без АТ и пациентов с сочетанием ОА и АТ. Полученные частоты генотипов в гене как MMP-3 rs3025058 T/C, так и MMP-13 rs2252070 T/C в обеих группах соответствовали ожидаемым, а значит, распределение генотипов в изучаемых группах соответствовало закону Харди-Вайнберга. Сравнение частот генотипов полиморфных локусов MMP-3 показало, что носительство гомозиготного аллеля Т полиморфизма (rs3025058 T/C) гена MMP-3, гетерозиготного варианта генотипа T/C и гомозиготного - CC не отличалось в исследуемых группах. Пациенты обеих групп были также сопоставимы по риску развития АТ и шансам того, что данное событие не произойдет независимо от принадлежности к генотипу. Анализ частот генотипов полиморфных локусов (rs2252070 T/C) гена MMP-13 показал, что носительство гомозиготного полиморфизма ТТ гена MMP-13 в группе пациентов с ОА и интактными сосудами составило 51,8% и было в 1,4 раза выше такового у больных ОА и АТ, где частота генотипа ТТ составила лишь 36,1%. В группе больных ОА и АТ существенно чаще встречался гетерозиготный вариант генотипа T/C – 58,3%, что в 1,3 раз превышает аналогичный показатель у больных ОА и интактными сосудами, который составил 45,5%. При расчете отношения

шансов и отношения рисков для генотипа ММР-13 установлено, что носительство генотипа ММР-13 ТС в 1,9 раз повышает риск развития атеросклероза у данной категории пациентов. При этом мы не увидели зависимости сывороточных концентраций ММР-3 и ММР-13 от полиморфизмов кодирующих генов. Вероятно, отсутствие изменения содержания в сыворотке больных ОА ММР-3 и ММР-13 связано с тем, что экспрессия гена зависит от различных факторов среды. В частности, у больных ОА, это может быть чувствительность Toll – рецепторов сигнальных путей к воздействию DAMP, что непосредственным образом отражается на активности воспалительной реакции, выработке провоспалительных цитокинов, которые и индуцируют синтез эндопептидаз.

Профилактика ССЗ определяется как скоординированная система мер на популяционном или индивидуальном уровне, которая направлена на устранение факторов риска возникновения или минимизацию последствий ССЗ и связанной с ними инвалидности. ССЗ остаются основной причиной заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение исходов [74]. Современные рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике подчеркивают важность оценки общего риска ССЗ, поскольку атеросклероз обычно развивается на фоне сочетания целого ряда факторов риска. Особенное внимание уделяется оценке суммарного риска у условно здоровых лиц до принятия терапевтических решений. Крайне важно, чтобы клиницисты имели возможность быстро и достаточно точно оценивать риск ССЗ. С целью своевременного выявления ФР развития ХНИЗ, и в частности АТ в Российской Федерации согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" проводится диспансеризация, которой подлежат лица старше 18 лет [119].

Именно на одном из этапов диспансеризации, нами было установлено, что у больных ОА молодого и среднего возраста доклинический АТ встречается в 39% случаев. Далее на каждом следующем этапе обследования пациентов с ОА обнаруживались описанные в предыдущих главах особенности клинического

течения и отклонения в показателях липидного обмена, цитокинового и адипокинового статуса, эндотелиальной функции, изменения которых по результатам корреляционного анализа демонстрировали сильную связь с ТКИМ у данной категории больных.

Тяжесть течения ОА и наличие АГ демонстрировали между собой однонаправленную высокой силы связь, при этом ТКИМ умеренно положительно коррелировала с рентгенологической стадией ОА, а тяжесть ОА с общим количеством СЕС. Умеренная обратная зависимость средней и высокой степени с тяжестью ОА и ТКИМ была зафиксирована для показателя СЕС_Living. Уровень адипонектина снижался, а лептина возрастал по мере увеличения тяжести ОА и ТКИМ. Тяжесть течения ОА имеет положительную связь средней силы с содержанием ТГ и соотношением АпоВ100/АпоА1, слабую прямую связь с уровнем ХС-ЛПНП и КА и обратную связь средней силы с ХС-ЛПВП. Толщина КИМ однонаправлено связана с содержанием ХС-ЛПНП, ТГ, индексными показателями - КА и АпоВ100/АпоА1. Отмечена обратная связь средней силы между ТКИМ и уровнем ХС-ЛПВП. Тяжесть течения ОА и ТКИМ нарастали параллельно с увеличением концентраций в сыворотке крови TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, MMP-3. Учитывая вышесказанное, полученные нами данные имеют не только статистическую значимость, но и клиническую обоснованность.

Возможности корреляционного анализа ограничены определением только линейной взаимосвязи, изучаемых, обязательно количественных признаков. В связи с этим, с целью определения вклада каждого из изученных в работе факторов в формирование АГ у больных ОА был выполнен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Курение, АГ и гиподинамия в очередной раз подтвердили свое несомненное лидерство, суммарный вклад этих двух факторов в развитие АГ составлял – 100%. Учитывая тот факт, что группы пациентов с ОА и нормальной ТКИМ и с ОА и АГ были сопоставимы по частоте встречаемости курения и АГ, эти факторы были исключены из анализа. Введенная поправка на общепопуляционные ФР (курение, АГ, гиподинамия) позволила установить роль других факторов-кандидатов в развитии АГ у больных ОА. Согласно полученным

результатам раннему развитию атеросклероза у больных ОА способствуют: тяжелое течение ОА (22%), снижение процента живых ЕС от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов (11%), уровень адипонектина (9%) и показатель индекса АпоВ100/АпоАI (9%), а также сывороточные концентрации МСР-1 (13%), TNF- α (8%), IL-6 (6%), MMP-3 (8%). Вошедшие в итоговое уравнение клинические, биохимические и иммунологические показатели демонстрировали в ходе исследования существенные отклонения, как от показателей здоровых лиц, так и между стратифицированными по рентгенологической стадии, тяжести течения ОА и ТКИМ пациентами. Этот факт подтверждает клиническую обоснованность и ценность полученных результатов.

Таким образом, клинические особенности (количество пораженных суставов, интенсивность болевого синдрома), определяющие тяжесть течения ОА, степень нарушения функции эндотелия, биохимические и иммунологические сдвиги определяют риск раннего развития АТ у больных ОА.

При определении факторов, которые могут быть маркерами тяжелого течения ОА, мы также пользовались многофакторным пошаговым регрессионным анализом. В этом случае была необходимость введения поправки на АГ, гиподинамию и факт оперативного лечения ОА, суммарный вклад этих факторов достигал 98,9%, и другие факторы-кандидаты автоматически удалялись из уравнения. Согласно полученным результатам прогноз тяжести течения заболевания у пациентов с ОА определяют: наличие АТ (27%), снижение процента живых ЕС от общего пула циркулирующих кровотоке эндотелиоцитов (13%), уровень адипонектина (11%) и ТГ (10%), а также сывороточные концентрации TNF- α (6%), IL-1 β (6%), MMP-3 (5%).

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что имеющиеся у больных ОА нарушения в иммунологическом, биохимическом статусах и в функционировании эндотелиального слоя предрасполагают к раннему развитию АТ у данной категории пациентов. Обосновывают необходимость проведения скрининга УЗДС артерий, в первую очередь шеи и головы у больных ОА молодого и среднего возраста. Показывают важность более внимательного

отношения к возможным нетрадиционным, обозначенным в модели факторам риска АТ у этой категории больных с целью своевременной коррекции и эффективной профилактики его развития.

ВЫВОДЫ

1. У больных первичным остеоартрозом по данным дуплексного сканирования (сонные, бедренные артерии) в 39% случаев диагностирован субклинический атеросклероз, наличие которого чаще отмечалось в группе пациентов с тяжелым течением заболевания.
2. При первичном остеоартрозе эндотелиальная дисфункция характеризуется повышением в крови больных циркулирующих эндотелиальных клеток. При сочетании остеоартроза и атеросклероза в пуле циркулирующих эндотелиальных клеток преобладают погибшие клетки (CECdead - 50%), тогда как у пациентов с остеоартрозом без атеросклероза практически в 100% встречаются живые (CEC_Living), причем в данной группе в общем пуле живых клеток выше процент активированных (CECactiv-5%) и клеток предшественников (CECprogenitor-14%).
3. В крови пациентов с первичным остеоартрозом установлено повышение сывороточных уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и аполипопротеина В100 на фоне сниженного содержания холестерина липопротеидов высокой плотности и аполипопротеинов А1 и А2 с увеличением коэффициента АпоВ100/АпоА1, наибольшие значения которого регистрировались у больных остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом.
4. При первичном остеоартрозе установлено существенное уменьшение содержания в крови адипокинов - адипонектина и адипсина, выраженность которого зависит от рентгенологической стадии и тяжести заболевания. Наиболее интенсивное снижение указанных показателей отмечается у больных остеоартрозом в сочетании с субклиническим атеросклерозом. Изменений уровней лептина и резистина в зависимости от тяжести первичного остеоартроза и наличия субклинического атеросклероза у данной категории пациентов не отмечено.
5. Содержание в крови провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-10) и матриксных металлопротеиназ-3 и -13 у больных первичным

остеоартрозом возрастают по мере прогрессирования рентгенологической стадии процесса и тяжести течения заболевания. Наиболее выраженные изменения указанных показателей выявлены в группе больных остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом.

6. У больных первичным остеоартрозом с субклиническим атеросклерозом в 1,3 раза чаще встречалось носительство генотипа ТС гена ММП -13 (rs2252070) по сравнению с больными без атеросклероза. Шанс развития атеросклеротического поражения сосудов в случае носительства генотипа ТС гена ММП -13 (rs2252070) был в 1,9 раза выше, чем при носительстве генотипа ТТ.
7. Наличие субклинического атеросклероза у больных первичным остеоартрозом патогенетически связано с тяжестью течения основного заболевания ($r=0,7$), показателями эндотелиальной дисфункции (СЕС_Living, $r=-0,6$), уровнем воспалительной активности (адипонектин, $r=-0,6$; TNF- α , $r=0,7$; IL-1 β , $r=0,8$; ММП-3, $r=0,6$), а также с параметрами липидного обмена (АпоВ100/АпоАI $r=0,6$; триглицериды $r=0,6$).
8. Согласно многофакторному пошаговому регрессионному анализу тяжесть течения первичного остеоартроза в данной когорте больных определяется: наличием атеросклероза, уровнем триглицеридов в сыворотке крови, низким содержанием адипонектина, повышением сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и матриксной металлопротеиназы-3, а также типом циркулирующих эндотелиальных клеток.
9. Маркерами раннего развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом при внесении поправки на традиционные факторы риска (артериальная гипертензия, курение) являются: тяжесть течения остеоартроза, показатель индекса АпоВ100/АпоАI, уменьшение содержания адипонектина, повышение уровней провоспалительных цитокинов (MCP-1; IL-6) и матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови, а также тип циркулирующих эндотелиальных клеток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики атеросклероза у больных первичным остеоартрозом в комплексное обследование необходимо включать дуплексное сканирование сонных и бедренных артерий.

2. Всем больным первичным остеоартрозом необходимо проводить коррекцию традиционных модифицируемых факторов риска развития атеросклероза.

3. Выявленный субклинический атеросклероз у пациентов с первичным остеоартрозом является основанием для проведения дифференцированной гиполипидемической терапии, что позволит существенно снизить риск сосудистых осложнений у этой категории больных.

4. С целью индивидуального прогнозирования риска развития атеросклероза у больных первичным остеоартрозом необходима оценка тяжести течения заболевания, определения фенотипа циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и уровня моноцитарного хемотаксического фактора-1. При наличии одного или нескольких из указанных признаков: значении индекса Лекена 6 баллов и более, преобладании в циркулирующем пуле эндотелиальных клеток погибшей субпопуляции эндотелиоцитов, содержании моноцитарного хемотаксического фактора-1 в сыворотке крови выше 300 пг/мл риск развития атеросклероза определяется как высокий, что требует активных профилактических мероприятий и динамического наблюдения за состоянием комплекса «интима-медия» сонных и бедренных артерий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АТ - атеросклероз

АпоЛП – аполипопротеины

БЦА - брахиоцефальные артерии

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИМТ – индекс массы тела

ИА - индекса атерогенности

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

КА – коэффициент атерогенности

ЛП - липопротеина

ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ЛПОНП - холестерина липопротеидов очень низкой плотности

ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

МСР-1 – моноцитарный хемотаксический протеин

ММР - матриксные металлопротеиназы

МПа – мегапаскаль

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОА - остеоартроз

ОР – отношение рисков

ОХС - общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицеридов

ТКИМ – толщина комплекса интима-медия

ТИМП - тканевые ингибиторы металлопротеиназ

УЗДС- ультразвуковое дуплексное сканирование

ХП – хондропротекторы

ЕС – эндотелиальные клетки

ЭхоКГ - эхокардиография

ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin) – дизинтегрин
– подобная металлопротеиназа

AGE-продукты (Advanced Glycation End Product) - конечные продукты
ускоренного гликозилирования белков

СЕС – циркулирующие эндотелиальные клетки

COPCORD (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Disorders) -
общественно-ориентированная программа по контролю ревматических
заболеваний

ЕС – эндотелиальные клетки

EPOSA (European Project on OStheoArthritis) - Европейский проект по
остеоартрозу

SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) – симптоматические
медленно действующие лекарственные средства для терапии остеоартроза

TGF β (tumor growth factor β) – фактор некроза опухолей β

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ показателей матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа и их комплекса у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Н.И. Грачев, В.Е. Красников, Е.П. Турмова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 45–48.
2. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции / О.О. Портянникова, С.М. Цвингер, А.В. Говорин [и др.]. – DOI [10.14412/1996-7012-2019-2-105-111](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111) // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 105–111.
3. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, Ю.А. Дылева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 5. – С. 560–563.
4. Адипокины в патогенезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 78–80.
5. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 24–39.
6. Алексеева Л.И. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации) / Л.И. Алексеева, А.В. Наумов // Доктор.ру. – 2017. – № 5 (134). – С. 51–69.
7. Алексеева Л.И. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике // Практическая медицина. – 2015. – № 3 (88). – С. 77–83.
8. Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение / Л.И. Алексеева, Е.А.

- Таскина, Н.Г. Кашеварова. – DOI 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (2). – С. 9–21.
9. Алексеева Л.И. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики / Л.И. Алексеева, К.А. Тельшев. – DOI 10.14412/1996-7012-2020-3-140-145 // Современная ревматология. – 2020. – № 14 (3). – С. 140–145.
10. Алексенко Е.Ю. Изменение показателей липидов и цитокинов крови у больных первичным остеоартрозом на фоне лечения препаратом Артра / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-pokazateley-lipidov-i-tsitokinov-krovi-u-bolnyh-pervichnym-osteartrozom-na-fone-lecheniya-preparatom-artra> (дата обращения: 20.12.2020).
11. Алексенко Е.Ю. Медиаторы воспаления у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин, С.М. Цвингер // Медицинская иммунология. – 2010. – № 12 (4-5). – С. 429–432.
12. Алексенко Е.Ю. Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза и цитокинового баланса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин, С.М. Цвингер // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-trombotsitarnogo-zvena-gemostaza-i-tsitokinovogo-balansa-u-bolnyh-osteartrozom-v-sochetanii-s-arterialnoy-gipertenziey> (дата обращения: 20.12.2020).
13. Алексенко Е.Ю. Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия и агрегационная способность тромбоцитов у больных первичным остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин, С.М. Цвингер // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – № 1-1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nitroksidprodutsiruyuschaya-funktsiya-endoteliya-i-agregatsionnaya-sposobnost-trombotsitov-u-bolnyh-pervichnym-osteartrozom> (дата обращения: 15.12.2020).

14. Алексенко Е.Ю. Особенности артериальной гипертензии у больных первичным генерализованным остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Современные проблемы ревматологии. – 2012. – № 4 (4). – С. 53–60.
15. Алексенко Е.Ю. Уровень провоспалительных цитокинов и состояние эндотелиальной функции у больных остеоартрозом в зависимости от интенсивности боли / Е.Ю. Алексенко, С.М. Цвингер. – DOI 10.15789/1563-0625-2017-3-307-312 // Медицинская иммунология. – 2017. – № 19 (3). – С. 307–312.
16. Анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования рнк: пилотное исследование / Д.Е. Иваношук, Ю.И. Рагино, Е.В. Шахтшнейдер [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 8. – С. 52–58. – DOI 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58.
17. Аничков Д.А. Менопауза и сердечно-сосудистый риск. Рациональная фармакотерапия / Д.А. Аничков, Н.А. Шостак // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 37–42.
18. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза от теории к практике // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 1 (10). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-immunologiya-ateroskleroz-a-ot-teorii-k-praktike> (дата обращения: 22.12.2020).
19. Бадочкин В.В. Остеоартрит: от патогенеза к рациональной терапии / В.В. Бадочкин. – Москва, 2020. – 248 с. – ISBN 978-5-00030-789-2.
20. Балабанова Р.М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина. – DOI 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17 // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (4). – С. 11–17.

21. Балабанова Р.М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 95–98.
22. Бартош-Зеленая С.Ю. Диагностика заболеваний грудной аорты. Часть 1. Роль эхокардиографии в диагностике хронических атеросклеротических поражений и аневризм грудной аорты / С.Ю. Бартош-Зеленая, Т.В. Найден. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-9-29-33 // Медицинский алфавит. – 2020. – № 9. – С. 29–33.
23. Белик Е.В. Инсулин и лептин: спорные и нерешенные вопросы их взаимодействия / Е.В. Белик, О.В. Груздева, Е.И. Паличева. – DOI 10.15372/ATER20190107 // Атеросклероз. – 2019. – № 15 (1). – С. 49–57.
24. Березин А.Е. Соотношение количества циркулирующих эндотелиальных апоптических микрочастиц и прогениторных проангиогенных мононуклеаров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от величины индекса массы тела / А.Е. Березин, А.А. Кремзер // Медицинская наука Украины. – 2015. – Т. 11, № 1-2. – С. 46–52.
25. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С.А. Патарая, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, В.П. Масенко // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 78–85.
26. Бычков О.А. Особенности иммунного и цитокинового статуса в динамике лечения больных артериальной гипертензией с сопутствующим остеоартрозом / О.А. Бычков, Н.Г. Бычкова // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – № 44-45. – С. 11–17.
27. Вавилова Т.П. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний / Т.П. Вавилова, А.Т. Плетень, Р.К. Михеев // Вопросы питания. – 2017. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-rol-adipokinov-kak-markerov-patologicheskikh-sostoyaniy> (дата обращения: 02.01.2021).
28. Васина Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов. – DOI 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-

- 15 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 16 (1). – С. 4–15.
29. Вербовой А.Ф. Адипокины и сердечно-сосудистая система / А.Ф. Вербовой, Е.В. Митрошина // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – № 2 (7). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/adipokiny-i-serdechno-sosudistaya-sistema> (дата обращения: 02.01.2021).
30. Вербовой А.Ф. Ожирение и сердечно-сосудистая система / А.Ф. Вербовой, А.В. Пашенцева, Л.А. Шаронова. – DOI 10.18821/0023-2149-2017-95-1-31-35 // Клиническая медицина. – 2017. – № 95 (1). – С. 31–35.
31. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и развития диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинин, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова, В.В. Горбунов. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-05-04 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 370–376.
32. Влияние артериальной гипертензии и гиперлипидемии на ремоделирование суставного хряща и развитие остеоартрита (экспериментальное исследование) / М.А. Кабалык, Т.С. Коваленко, В.А. Невзорова, Г.И. Суханова // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 4. – С. 550–557.
33. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 5. – С. 37–41.
34. Галушко Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов. – DOI 10.18786/207 2-0505-2018-46-1-32-39 // Альманах клинической медицины. – 2018. – № 46 (1). – С. 32–39.
35. Ганелина И.Е. Активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови у больных со стабильной стенокардией напряжения / И.Е. Ганелина, Е.П. Николаева, Е.А. Скверчинская // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 10–12.
36. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза / Т.В. Кожанова, Е.В. Неудахин, С.С. Жилина [и др.]. – DOI 10.20514/2226-6704-

- 2018-8-6-407-417 // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, № 6. – С. 407–417.
37. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования / Д.В. Леонов, Е.М. Устинов, В.О. Деревянная [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 2 (18). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskiy-polimorfizm-znachenie-metody-issledovaniya> (дата обращения: 31.01.2021).
38. Генная регуляция уровня матричных металлопротеиназ у пациентов с коронарным атеросклерозом / А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев, Ю.И. Рагино [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 86–92.
39. Гладкова Е.В. Особенности цитокиновой регуляции и метаболизма хрящевой ткани при первичном и посттравматическом остеоартрозе / Е.В. Гладкова, А.Н. Иванов // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 1S. – С. 19–21.
40. Головач И.Ю. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания / И.Ю. Головач, И.М. Зазирный, И.П. Семенив // Травма. – 2016. – Т. 17 (1). – С. 99–105.
41. Головач И.Ю. Тактика ведения пациентов с остеоартритом коленного сустава в соответствии с рекомендациями современных медицинских обществ: акцент на ESCEO – 2019 / И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, С.Х. Тер-Вартанян // Травма. – 2019. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-vedeniya-patsientov-s-osteoartritom-kolennogo-sustava-v-sootvetstvii-s-rekomendatsiyami-sovremennyh-meditsinskih-obschestv> (дата обращения: 14.12.2020).
42. Голубев Г. Молекулярная патология остеоартроза как основа для создания патогенетически обоснованной структурно-модифицирующей терапии / Г. Голубев, О. Кригштейн // Международный журнал медицинской практики. – 2005. – № 2. – С. 30–49.
43. Григоркевич О.С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы / О.С. Григоркевич, Г.В. Мокров, Л.Ю. Косова. – DOI 10.24411/2587-7836-2019-10040 // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 3–16.

44. Данилова М.А. Показатели системного воспаления сыворотки крови у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 35–39.
45. Данчинова А.М. Эпидемиология остеоартроза в республике Бурятия / А.М. Данчинова, Т.И. Батудаева, Л.В. Меньшикова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 6. – С. 112–114.
46. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Д.М. Аронов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3. – С. 5–22.
47. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2013. – Т. 2, № 1. – Р. 165–170.
48. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, И.В. Осипова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-endoteliya-klyuchevoe-zveno-v-patogeneze-ateroskleroza> (дата обращения: 15.12.2020).
49. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е.Н. Воробьева, Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева [и др.] // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-endoteliya-pri-serdechno-sosudistyh-zabolevaniyah-factory-riska-metody-diagnostiki-i-korreksii> (дата обращения: 15.12.2020).
50. Дисфункция эндотелия у больных остеоартрозом и ее изменение на фоне лечения терафлексом / А.П. Ребров, И.А. Харитоновна, А.Р. Rebrov, I.A. Kharitonova // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 12. – С. 32–37.
51. Драпкина О.М. Гиподинамия – болезнь века: низкая физическая активность как фактор риска заболеваний сердечнососудистой системы и

- преждевременного старения / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Кардиология. Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – № 3 (6). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipodinamiya-bolezn-veka-nizkaya-fizicheskaya-aktivnost-kak-faktor-riska-zabolevaniy-serdechnosudistoy-sistemy-i-prezhdevremennogo> (дата обращения: 14.12.2020).
52. Дубиков А.И. Микрористаллический стресс в патогенезе остеоартроза / А.И. Дубиков, М.А. Кабалык, Т.Ю. Корецкая. – DOI 10.17116/terarkh201688532-36 // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 5. – С. 32–36.
53. Дунаевская С.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания / С.С. Дунаевская, Ю.С. Винник. – DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118 // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 108–118.
54. Духанин АС. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога) // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 79–87.
55. Елисеев М.С. Роль фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов. – DOI 10.14412/1995-4484-2009-461 // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 2. – С. 67–72.
56. Журавлева Л.В. Влияние сахарного диабета 2 типа и ожирения на клинические проявления остеоартроза и связь их с цитокинами / Л.В. Журавлева, М.А. Олейник // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2015. – Т. 30, № 10 (207). – С. 26–34.
57. Забелло Т.В. Генетические аспекты развития остеоартроза / Т.В. Забелло, А.М. Мироманов, Н.А. Мироманова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-9. – С. 1970–1976.
58. Заводовский Б.В. Адипокин-лептин в патогенезе остеоартроза : монография / Б.В. Заводовский, Е.С. Симакова, Л.Е. Сивордова. – Германия : LAP

- LAMBERT Acad. Publ, 2013. – 140 с. – ISBN 978-3-659-39968-8. – URL: <https://znanium.com/catalog/product/1064236> (дата обращения: 18.07.2020).
59. Задионченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей. – 2002. – Т. 10, № 1. – С. 11–15.
60. Иголкина Е.В. Современные представления о формировании механизмов болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом. Рациональная фармакотерапия // Современная ревматология. – 2014. – № 3. – С. 66–72.
61. Изможерова Н.В. Частота сердечнососудистых заболеваний у женщин в климактерии с манифестным остеоартрозом коленных суставов / Н.В. Изможерова, А.А. Попов // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 60–64.
62. Интерлейкин – 33 и фиброз: современный взгляд на патогенез / Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, В.Н. Каретникова. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484 // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 477–484.
63. К вопросу об иммунных механизмах патогенеза атеросклероза / Е.П. Турмова, А.А. Силаев, И.Г. Домжалов, Р.М. Громовой // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 361–366. – URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29823> (дата обращения: 08.06.2020).
64. Кабалык М.А. Дислипидемия и атеросклероз в патогенезе остеоартрита / М.А. Кабалык, В.А. Невзорова // Медицинский альманах. – 2018. – № 5 (56). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dislipidemiya-i-ateroskleroz-v-patogeneze-osteoartrita> (дата обращения: 12.01.2021).
65. Кабалык М.А. Молекулярные паттерны ремоделирования суставного хряща при экспериментальной артериальной гипертензии и гиперлипидемии / М.А. Кабалык, В.А. Невзорова, Т.С. Коваленко // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-patterny-remodelirovaniya->

- sustavnogo-hryascha-pri-eksperimentalnoy-arterialnoy-gipertenzii-i-giperlipidemii (дата обращения: 12.01.2021).
66. Кабалык М.А. Фрактальная и текстурная вариабельность субхондральной кости при остеоартрите с сердечно-сосудистой коморбидностью и метаболическим фенотипом // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 3, № 6. – С. 38–42.
67. Кадомцева Л.В. Аполипопротеины в и а1 - как маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Л.В. Кадомцева, А.А. Зуфаров, Н.В. Поликарпова // Вестник экстренной медицины. – 2019. – № 5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/apolipoproteiny-v-i-a1-kak-markery-riska-razvitiya-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy> (дата обращения: 12.01.2021).
68. Казачкина С.С. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов / С.С. Казачкина, В.П. Лупанов, Т.В. Балахонова // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 315–316.
69. Канева А.М. Индексы липидного обмена: информативность и клиническое значение при оценке атерогенности липидного профиля крови / А.М. Канева, Е.Р. Бойко. – DOI 10.17816/MAJ17141-50 // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 41–50.
70. Карагодин В.П. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе / В.П. Карагодин, А.Н. Орехов, Ю.В. Бобрышев // Патогенез. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 21–35. – URL: <https://www.rea.ru/ru/publications/Pages/karagodin2.aspx>.
71. Каратеев А.Е. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы / А.Е. Каратеев, А.М. Лиля. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-70-81 // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56 (1). – С. 70–81.
72. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.]. – DOI

- 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (6). – С. 7–122.
73. Карпов Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин, О.А. Фомичева // Сердце. – 2003. – Т. 2, № 4 (10). – С. 190–192.
74. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А.С. Шадрина, Я.З. Плиева, Д.Н. Кушлинский [и др.]. – DOI 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279 // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45 (4). – С. 266–279.
75. Клименко О.В. Влияние оксида азота на реакцию лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования / О. В. Клименко, Ю. А. Витковский // Проблемы биорегулирующей терапии в эксперименте и клинике : сборник научных трудов. – Чита, 2002. – С. 9.
76. Клинико-патогенетические параллели параметров адаптационного потенциала, эндотелиального и воспалительного звеньев патогенеза остеоартроза у женщин физического труда / Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко, М.С. Невзорова, С.В. Лузина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21299> (дата обращения: 14.12.2020).
77. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко [и др.]. – DOI 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29 // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 6–29.
78. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В. Ковалева. – DOI 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370 // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 356–370.

79. Колотов К.А. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине / К.А. Колотов, П.Г. Распутин // Пермский медицинский журнал. - 2018. - №3. - С. 99-105.
80. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного / О.И. Мендель, В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // Русский медицинский журнал. Ревматология. – 2009. – № 21. – С. 1472.
81. Копылова Д.А. Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением уровня интерлейкина-4 крови / Д. А. Копылова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27, № 2. – С. 74–77.
82. Куликов А.Г. Остеоартроз: принципы и тактика использования средств лечебной физкультуры / А.Г. Куликов, И.Н. Макарова, И.И. Ягодина. – DOI 10.18821/1681-3456-2016-15-6-328-331 // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 328–331.
83. Лазебник ЛБ. Старение и полиморбидность // Consilium Medicum. – 2005. – № 7 (12). – С. 993–996.
84. Ларева Н.В. Особенности жирно-кислотного состава липидов плазмы крови у женщин в постменопаузе / Н.В. Ларева, А.В. Говорин, Н.Г. Первалова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 2. – С. 18–21.
85. Лептин-растворимый рецептор и провоспалительные факторы при инфаркте миокарда / Е.В. Белик, О.В. Груздева, В.Н. Каретникова [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 5. – С. 56–61.
86. Лиля А.М. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита / А.М. Лиля, Л.И. Алексеева, К.А. Тельшев. – DOI 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8 // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 4–8.
87. Липидный метаболизм в клетках хрящевой ткани / Ю.А. Зимина, Г.А. Срослова, М.В. Постнова, В.В. Новочадов. – DOI 10.15688/jvolsu11.2017.4.3 // Вестник Волгоградского государственного университета. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 17–24.
88. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е.В. Маркелова, В.В. Здор,

- А.Л. Романчук, О.Н. Бирко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – Т. 2. – С. 11–22.
89. Меньшикова Л.В. Остеоартроз (диагностика, лечение, реабилитация) : пособие для врачей. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2007. – 40 с.
90. Металлопротеиназы 1 и 13 как маркеры деструктивно-пролиферативного процесса суставного хряща при экспериментальном остеоартрозе / С.А. Демкин, Д.А. Маланин, Л.Н. Рогова [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2017. – № 1 (61). – С. 69–73.
91. Механизм влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / Н.В. Худякова, А.Н. Шишкин, И.Ю. Пчелин, Н.В. Иванов // Вестник Санкт-петербургского университета. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 13–24.
92. Минеев В.Н. Ассоциация апелина-12, адипонектина, лептина и резистина при аллергической бронхиальной астме – использование интегральных индексов / В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, А.А. Кузьмина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 1. – С. 30–34.
93. Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М.И. Москаленко. – DOI 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69 // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – № 4 (1). – С. 53–69.
94. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ spss // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 2. – С. 169–176. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 14.10.2020).
95. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней / А.М. Лиля, А.В. Гордеев, Ю.А. Олюнин, Е.А. Галушко. – DOI 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9 // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 4–9.
96. Мустафин Р.Н. Молекулярные механизмы развития остеоартроза / Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова // Лечебное дело. – 2015. – № 3. – С. 86–92.

97. Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Галушко // Терапевтический архив. – 2015. – № 5. – С. 4–9.
98. Наумов А.В. Лекарственный формуляр коморбидного пациента. Часть 1. Остеоартроз / А.В. Наумов, А.Л. Вёрткин // Амбулаторный прием. – 2015. – № 1. – С. 55–58.
99. Немедикаментозное лечение дислипидемий: обзор современных методов диетотерапии и нутрицевтики / Н.В. Поленова, С.Д. Косюра, Ю.Р. Вараева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 7S. – С. 4–14.
100. Никитина В.В. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений / В.В. Никитина, Н.Б. Захарова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. - №4. - С. 786-790.
101. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии / В.С. Феоктистова, Т.В. Вавилова, О.В. Сироткина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-podhod-k-otsenke-disfunktsii-endoteliya-opredelenie-kolichestva-tsirkuliruyuschih-endotelialnyh-kletok-metodom-protchnoy> (дата обращения: 30.01.2021).
102. Особенности содержания матриксных металлопротеиназ -3 и -13 в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом с коронарным атеросклерозом / О.О. Портянникова, Е.Н. Романова, С.М. Цвингер, А.В. Говорин // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 3. – С. 31–37. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 14.10.2020).
103. Особенности цитокинового баланса у больных остеоартрозом и атеросклерозом / С.М. Цвингер, А.М. Караченова, А.В. Говорин // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 4. – С. 70-74

104. Особенности цитокинового статуса у больных атеросклерозом / Е.П. Турмова, Е.В. Маркелова, А.А. Силаев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 323–332.
105. Остеоартрит в практике врача терапевта: алгоритм диагностики и выбора терапии / О.М. Драпкина, И.А. Скрипникова, Р.Н. Шепель, А.Н. Кабурова // Профилактическая медицина. – 2018. – № 21 (6). – С. 12–22.
106. Остеоартрит и ассоциированная патология – клиничко-патогенетические взаимосвязи / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 11-2. – С. 44–47.
107. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания / Л.В. Лучихина, О.И. Мендель, В. Мендель, Г.Н. Голухов // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 4–11.
108. Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.М. Лиля, О.А. Громова. – DOI 10.14412/1996-7012-2019-4-130-136 // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 130–136.
109. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клиничко-патогенетические взаимосвязи / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // Оптимизация терапии. Профилактическая медицина. – 2010. – № 3. – С. 35–41.
110. Отт А.В. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза / А.В. Отт, Г.А. Чумакова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 21–28.
111. Оценка системной воспалительной реакции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей / Т.С. Запорожец, К.В. Майстровский, В.Г. Раповка [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 72–77.

112. Пальгугева А.Ю. Ревматоидный артрит и атеросклероз: фокус на хроническую инфекцию. Обзор литературы / А.Ю. Пальгугева, А.М. Литвяков. – DOI 10.22263/2312-4156.2020.3.14 // Вестник Витебского Государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 14–22.
113. Панина С.Б. Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза / С.Б. Панина. – DOI 10.21886/2219-8075-2014-2-13-20 // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 2. – С. 13–20.
114. Пизова Н.В. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов молодого возраста / Н.В. Пизова, Д.С. Дружинин // Клиницист. – 2014. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ateroskleroticheskoe-porazhenie-sonnyh-arteriy-u-patsientov-molodogo-vozrasta> (дата обращения: 30.01.2021).
115. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 7. – С. 464–468.
116. Показатели матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 при остром трансмуральном инфаркте миокарда, осложненном аневризмой / А.В. Говорин, Е.В. Рацина, Н.А. Соколова, Н.В. Фетисова. – DOI 10.15829/1560-4071-2014-7-87-90 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7. – С. 87–90.
117. Полонская Я.В. Металлопротеиназы и атеросклероз / Я.В. Полонская, Ю.И. Рагино // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 50–55.
118. Предикторы изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений на субклинической стадии у мужчин среднего возраста и их взаимосвязь с метаболическим синдромом / Т.В. Найден, С.Ю. Бартош-Зеленая, С.Л. Плавинский, И.А. Евсикова. – DOI 10.18705/1607-419X-2017-23-1-56-68 // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 56–68.
119. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. – URL: http://www.rosminzdrav.ru/documents/prikaz_minzdrava_Rossii-124-n_-ot-13-marta-2019-g (дата обращения: 02.05.2018).

120. Прогностическое значение нарушений липидного обмена у больных остеоартрозом / Е.С. Симакова, Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 44–47.
121. Прогностическое значение определении уровня адипокина-лептина у больных с остеоартрозом / Б.В. Заводовский, Н.В. Никитина, Ю.В. Яшина [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 2 (2). – С. 31–35.
122. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца / А.А. Тарасов, Е.А. Слепухина, С.И. Давыдов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 50–58.
123. Раймуев К.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-i-protivovospalitelnye-tsitokiny-v-patogeneze-osteoartrita> (дата обращения: 20.12.2020).
124. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Л.В. Квиткова, О.Л. Барбараш // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/raspredelenie-zhirovyyh-otlozheniy-razgadka-kazhushchegosya-paradoksa-ozhireniya-v-kardiologii> (дата обращения: 27.10.2020).
125. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний / А.Ф. Вербовой, И.А. Цанава, Н.И. Вербовая, Р.А. Галкин. – DOI 10.14341/omet201745-9 // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 14 (4). – С. 5–9.
126. Рогова Л.Н. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза (обзор литературы) / Л.Н. Рогова, Д.С. Липов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 1 (57). – С. 12–15.
127. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите / Е.В. Удачкина, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов. – DOI

- 10.14412/1996-7012-2013-7 // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 25–32.
128. Романова Е.Н. Матриксные металлопротеиназы как триггер системного воспалительного ответа при остеоартрозе и атеросклерозе / Е.Н. Романова, С.М. Цвингер, О.О. Портянникова // VI Съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 22-23 марта 2018 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита, 2018. – С. 58–61.
129. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под редакцией Е.Л. Насонова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 448 с. – ISBN 978-5-9704-5398-8.
130. Самойлов В.В. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза / В.В. Самойлов, А.М. Мироманов, С.И. Самойлова // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 2. – С. 119–125. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 14.10.2020).
131. Связь гормонов жировой ткани с липидным и углеводным обменом у мужчин с коронарным атеросклерозом / Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, Е.М. Стахнева [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 4. – С. 46–51.
132. Синеглазова А.В. Ведущие провоспалительные цитокины и атеросклероз при ревматоидном артрите у женщин / А.В. Синеглазова, Е.А. Мезенцева, К.В. Никушкина // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 105–109.
133. Синеглазова А.В. Интерлейкин 1 β и коронарный атеросклероз у женщин больных ревматоидным артритом // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 64.
134. Сметнев С.А. Адипокины и кардиометаболический синдром / С.А. Сметнев, А.Н. Мешков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 525–528.
135. Сметнев С.А. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза / С.А. Сметнев, А.Н. Мешков. – DOI 10.20996/1819-

- 6446-2015-11-5-522-528 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 522–528.
136. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742.
137. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 23–27.
138. Содержание цитокиновых маркеров воспаления у больных при хронической сердечной недостаточности, обусловленной некоторыми кардиомиопатиями / К.А. Хамитова, А.Н. Чепурная, В.И. Никуличева, Г.Ш. Сафуанова. – DOI 10.12737/article_59f035fb165998.71029228 // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 48–54.
139. Состояние органов-мишеней у лиц молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и нелеченой эссенциальной артериальной гипертензией / О.Н. Антропова, И.В. Осипова, С.Б. Силкина [и др.]. – DOI 10.15372/ATER20190403 // Атеросклероз. – 2019. – № 15 (4). – С. 39–45.
140. Стародубова А.В. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы / А.В. Стародубова О.А. Кисляк // Фарматека. – 2015. – № 17. – С. 28–34.
141. Стребкова Е.А. Остеоартроз и ожирение / Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева. - <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552> // Научно-практическая ревматология. – 2015. - №53 (5). – С. 542-552.
142. Терещенко И.В. Адипонектин в норме и патологии / И.В. Терещенко, Я.А. Каменских, А.А. Суслина. – DOI 10.17116/terarkh20168812126-132 // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 126–132.

143. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.А. Гавришева // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31–35.
144. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий – зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // Российский кардиологический журнал. – 2008. – Т. 69, № 1. – С. 71–85.
145. Титов В.Н. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот / В.Н. Титов, С.Г. Осипов. – Москва : Клиника XXI века, 2003. – 279 с. – ISBN 5-88327-011-5.
146. Трухан Д.И. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики / Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, К.Д. Белус. – DOI 10.26442/20751753.2020.1.200052 // ConsiliumMedicum. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 19–25.
147. Турмова Е.П. Особенности дисбаланса системы цитокинов, адипокинов, матриксной металлопротеиназы 9 и ее ингибиторов в зависимости от клинических проявлений атеросклероза / Е.П. Турмова, Е.В. Маркелова, П.Ф. Кику. – DOI 10.31857/S102872210006982-5 // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 22, № 2-1. – С. 584–586.
148. Турна А.А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания / А.А. Турна, Р.Т. Тогузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/matriksnye-metalloproteinazy-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya> (дата обращения: 28.12.2020).
149. Турна А.А. Роль матриксных металлопротеиназ в деструкции соединительной ткани при воспалении различного генеза // Лаборатория. – 2010. – № 2. – С. 28.
150. Турна А.А. Активность матриксных металлопротеиназ при различных патогенетических вариантах воспаления : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : специальность 03.01.04, 14.03.10 / Турна Алия Абдурахмановна. – Москва, 2009. – 20 с.

151. Фатхуллина А.Р. Роль цитокинов в развитии атеросклероза (обзор) / А.Р. Фатхуллина, Ю.О. Пешкова, Е.К. Кольцова // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 11. – С. 1614–1627.
152. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 611–617.
153. Хитров Н.А. Структура заболеваемости остеоартрозом и проблема сопутствующих заболеваний // Терапевтический архив. – 2005. – № 12. – С. 59–64.
154. Цветикова Л.Н. Роль фактора некроза опухоли α в развитии оксидативного стресса и воспаления / Л.Н. Цветикова, Д.А. Атякшин, Н.В. Лобеева // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. – 2015. – № 61. – С. 20–23.
155. Цвингер С.М. Содержание некоторых адипокинов у пациентов с остеоартрозом и нормальной массой тела / С.М. Цвингер, А.В. Говорин // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 3. – С. 58–64. – URL: <http://zabmedvestnik.ru> (дата обращения: 14.10.2020).
156. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов / С.А. Занин, В.В. Онищук, А.Х. Каде [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26398> (дата обращения: 20.12.2020).
157. Цитокиновый статус больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / Т.В. Байдина, М.А. Данилова, Г.Г. Фрейнд, И.С. Мухамадеев // Цитокины и воспаление. – 2013. – № 12 (3). – С. 100–103.
158. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований / С.В. Дутова, Ю.В. Саранчина, М.Р. Карпова [и др.]. – DOI 10.20538/1682-0363-2018-4-199–207 // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 199–207.
159. Частота остеоартрита и особенности коморбидного фона у пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу болей в суставах / С.М. Цвингер, А.В. Говорин, Е.Н. Романова [и др.]. – DOI

- [10.17116/profmed20212401167](https://doi.org/10.17116/profmed20212401167) // Профилактическая медицина. - 2021. - 24 (1). - С. 67–72.
160. Шаленкова М.А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М.А. Шаленкова, Э.Т. Мухаметова, З.Д. Михайлова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 14–20.
161. Шальнова С.А. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, А.В. Капустина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 44–48.
162. Шостак Н.А. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению / Н.А. Шостак, Н. А. Правдюк // Ревматология. – 2016. – № 22. – С. 1476–1480.
163. Эндотелийзависимая вазодилатация и вазоконстрикция у больных ИБС и у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / И.А. Ковалев, Г.И. Марцинкевич, Т.Е. Сулова, Г.П. Филиппов // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2. – С. 86–92.
164. Эндотелий-зависимые молекулярные механизмы ремоделирования суставного хряща и субхондральной кости в условиях сердечно-сосудистой коморбидности / М.А. Кабалык, В.А. Невзорова, Т.С. Коваленко, Г.И. Суханова. – DOI 10.15829/1728-8800-2019-5-102-107 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 102–107.
165. Якушенко Е.В. Интерлейкин 18 и его роль в иммунном ответе / Е.В. Якушенко, Ю.А. Лопатникова, С.В. Сенников // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 355–364.
166. A comparison of obesity related adipokine concentrations in knee and shoulder osteoarthritis patients / R. Gandhi, M. Kapoor, N.N. Mohamed, A.V. Perruccio // Obesity Research & Clinical Practice. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 420–423.
167. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes / R. Lago, R. Gómez, M.

- Otero [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2008. – Vol. 16, № 9. – P. 1101–1109.
168. A Serious Disease / L. March, M. Cross, C. Lo [et al.] // *Osteoarthritis Research Society International*. – 2016. – P. 1–103.
169. Activation of receptor for advanced glycation end product in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes / M.M. Steenvoorden, T.W. Huizinga, N. Verziil [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2006. – Vol. 54, № 1. – P. 14–18.
170. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque / T. Auguet, G. Aragonès, E. Guiu-Jurado [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-016-0320-5 // *BMC Cardiovasc. Disord*. – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 149–156.
171. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain / M. Massengale, B. Lu, J.J. Pan [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e47860.
172. Adipokine contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis Mediators of Inflammation / D. Azamar-Llamas, G. Hernández-Molina, B. Ramos-Ávalos [et al.]. – DOI 10.1155/2017/5468023 // *Review Article*. – 2017. – Vol. 5468023. – P. 26.
173. Adipokines as possible new predictors of cardiovascular diseases: a case control study / L. Pala, M. Monami, S. Ciani [et al.]. – DOI 10.1155/2012/253428 // *J. Nutr. Metab*. – 2012. – 253428.
174. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee / S. Bas, A. Finckh, G.J. Puskas [et al.] // *International Orthopaedics*. – 2014. – Vol. 38, № 12. – P. 2577–2583.
175. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes / A.M. Wolf, D. Wolf, H. Rumpold [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2004. – Vol. 323 (2). – P. 630–635.
176. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis / Z.J. Wu, Y.J. Cheng, W.J. Gu, L.H. Aung. – DOI 10.1016/j.metabol.2014.05.001 // *Metab. Clin. Ex. P*. – 2014. – Vol. 63, № 9. – P. 1157–1166.

177. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages / T. Yokota, K. Oritani, I. Takahashi [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 96 (5). – 1723–1732.
178. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102 (11). – P. 1296–1301.
179. Adipsin Concentrations Are Associated with Back Pain Independently of Adiposity in Overweight or Obese Adults / S.R.E. Brady, A. Mousa, N. Naderpoor [et al.]. – DOI 10.3389/fphys.2018.00093 // *Front Physiol*. – 2018. – Vol. 12. – P. 9–93.
180. Adipsin Is Associated with Multiple Sclerosis: A Follow-Up Study of Adipokines / R. Natarajan, S. Hagman, M. Hämäläinen [et al.]. – DOI .org/10.1155/2015/371734 // *Multiple Sclerosis International*. – 2015. – ID 371734. – P. 9.
181. Ageing and osteoarthritis: a different perspective / N. Verzijl, R.A. Bank, J.M. TeKoppele, J. DeGroot // *Curr Opin Rheumatol*. – 2003. – Vol. 15 (5). – P. 616–622.
182. Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage to matrix metalloproteinase-mediated degradation: the role of advanced glycation end products / J. DeGroot, N. Verzijl, M.J. Wenting-Van Wijk [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2001. – Vol. 44 (11). – P. 2562–2571.
183. Altman R.D. Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand: a review of the evidence / R.D. Altman. – DOI 10.2165/11539010-000000000-00000 // *Drugs Aging*. – 2010. – Vol. 27 (9). – P. 729–745.
184. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk / G.P. Carnevale, Schianca, R. Pedrazzoli, S. Onolfo [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 406–411.

185. Assessment of endothelial damage in atherosclerotic vascular disease by quantification of circulating endothelial cells / A. Makin, N.A.Y. Chung, S.H. Silverman [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. **25**. – P. 371–376.
186. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians / W. Zheng, D.F. McLerran, B. Rolland, X. Zhang // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364 (8). – P. 19–29.
187. Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis / S.J. Zheng, J. Xu, S. Xu [et al.]. – DOI 10.3109/03009742.2015.1083053 // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 224–229.
188. Association between IL-17 and IgA in the joints of patients with inflammatory arthropathies / R.J. Elicabe, J.E. Silva, M.N. Dave [et al.]. – DOI10.1186/s12865-017-0189-9 // *BMC Immunology*. – 2017. – № 18. – P. 8.
189. Association between knee structural measures, circulation inflammatory factors and MMP-13 in patients with knee osteoarthritis / G. Ruan, J. Xu, K. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2018.05.003 // *Osteoarthritis and cartilage*. – 2018. – Vol. 26 (8). – P. 1063–1069.
190. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis / E. Yusuf, A. Ioan-Facsinay, J. Bijsterbosch [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70, № 7. – P. 1282–1284.
191. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke / Y. Hao, S. Tian, M. Sun [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2015. – № 8 (9). – P. 1647–1652.
192. Association between the chondrocyte phenotype and the expression of adipokines and their receptors: evidence for a role of leptin but not adiponectin in the expression of cartilage-specific markers / P.J. Francin, C. Guillaume, A.C. Humbert [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2011. – Vol. 226, № 11. – P. 2790–2797.
193. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review / Y. Erlangga, R.G. Nelissen, I. Andreea [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2008.106930 // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69 (4). – P. 761–765.

194. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systemic review / E. Yusuf, R. G. Nelissen, A. Ioan-Facsinay [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69, № 4. – P. 761–765.
195. Association between Knee Osteoarthritis, Cardiovascular Risk Factors, and the Framingham Risk Score in South Koreans: A Cross-Sectional Study / H.S. Kim, J.S. Shin, J. Lee [et al.]. DOI [10.1371/journal.pone.0165325](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165325) // *PLoS ONE*. – 2016. – 11(10). – P. 125-165.
196. Association of adipokines and joint biomarkers with cartilage-modifying effects of weight loss in obese subjects / L.K. King, H. Henneicke, M.J. Seibel [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 397–404.
197. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study / T.A. Hoeven, M. Kavousi, S. Clockaerts [et al.]. – DOI [10.1136/annrheumdis-2011-201178](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201178) // *Ann Rheum Dis*. – 2013. – Vol. 72, № 5. – P. 646–651.
198. Association of matrix metalloproteinase gene polymorphism with temporomandibular joint generation / A.C. Planello, M.I.G. Campos, C.B. Meloto [et al.]. – DOI [10.1111/j.1600-0722.2010.00803.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2010.00803.x) // *Eur. J. Oral Sci*. – 2011. – Vol. 119. – P. 1–6.
199. Associations Between Serum Resistin Levels and Insulin Resistance, Inflammation, and Coronary Artery Disease / R. Ohmori, Y. Momiyama, R. Kato [et al.]. – DOI [10.1016/j.jacc.2005.04.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.022) // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 46 (2). – P. 379–380.
200. Atlas of osteoarthritis. Second edition / N. Arden, F.J. Blanco, O. Bruyere [et al.]. – London : Published by Springer Healthcare Ltd, 2018. – 111 p. – ISBN 978-1-910315-68-2.
201. Barnes A.S. Emerging modifiable risk factors for cardiovascular disease in women: obesity, physical activity, and sedentary behavior // *Tex. Heart. Inst. J*. 2013. – Vol. 40 (3). – P. 293–295.
202. Behrendt D. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 90. – P. 40–48.

203. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward / F. Berenbaum. – DOI 10.1136/annrheumdis2018-213864 // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – Vol. 78 (1). – P. 3–5.
204. Bierma-Zeinstra S. The role of atherosclerosis in osteoarthritis / S. Bierma-Zeinstra, J. Waarsing. – DOI 10.1016/j.berh.2018.08.006 // *Baillière's Best Practice and Research in Clinical Rheumatology.* – 2018. – Vol. 31 (5). – P. 613–633.
205. BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk / M.S. Freiberg, M.J. Pencina, R.B. D'Agostino [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2008. – Vol. 16 (2). – P. 463–469.
206. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Jiang, W. Tian, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jbspin.2011.05.015 // *Joint Bone Spine.* – 2012. – Vol. 79 (3). – P. 291–297.
207. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study / M. Reijman, H. Pols, A.P. Bergink [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2006.053538 // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 158–162.
208. Body mass indices in patients with disabling hip osteoarthritis / R. Marks, J.P. Allegrante. – DOI 10.1186/ar387 // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4. – P. 112–116.
209. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee / S.A. Oliveria, D.T. Felson, P.A. Cirillo [et al.]. – DOI 10.1097/00001648-199903000-00013 // *Epidemiology.* – 1999. – Vol. 10 (2). – P. 161–166.
210. Bonetti P.O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lerman // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2003. – Vol. 23. – P. 168–175.
211. Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince / C.E. Brinckerhoff, L.M. Matrisian // *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 207–214.

212. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? / G. Mercurio, S. Zoncu, A. Cherchi, G.M. Rosano // *Ital Heart J.* – 2001. – Vol. 2 (10). – P. 719–727.
213. Can pain intensity in osteoarthritis joint be indicator of the impairment of endothelial function? / G. Laskarin, V. Persic, S.R. Kukic [et al.] // *Med Hypotheses.* – 2016. – Vol. 94. – P. 15–19.
214. Cardiel M.H. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study / M.H. Cardiel, J. Rojas-Serrano // *Clinical & Experimental Rheumatology.* – 2002. – Vol. 20 (5). – P. 617–624.
215. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques / A. Leroyer, H. Isobe, G. Leséche, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2007. - №49 (7). – P. 772-777.
216. Chakrabarti S. Estrogen is a Modulator of Vascular Inflammation / S. Chakrabarti, O. Lekontseva, S.T. Davidge // *IUBMB Life.* – 2008. – Vol. 60 (6). – P. 376–382.
217. Chakrabarti S. G-Protein Coupled Receptor 30_ (GPR30): A Novel Regulator of Endothelial Inflammation / S. Chakrabarti, S.T. Davidge // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7 (12). – E. 52357.
218. Chen D. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism / D. Chen, J. Shen, W. Zhao [et al.]. – DOI10.1038/boneres.2016.44 // *Bone Research.* – 2017. – № 5. – P. 16044.
219. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study / M. Juonala, J.S. Viikari, M. Kahonen [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52 (4). – P. 293–299.
220. Cianflone K. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents / K. Cianflone, Z. Xia, L.Y. Chen // *Biochem Biophys Acta.* – 2003. – Vol. 1609. – P. 127–143.

221. Cicuttini FM. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study / F.M. Cicuttini, J.R. Baker, T.D. Spector // *J Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23. – C. 1221–1226.
222. Circulating endothelial cells as a novel marker of angiogenesis / P. Mancuso, A. Calleri, C. Cassi [et al.] // *Adv. Ex. P. Med. Biol.* – 2003. – Vol. 522. – P. 83–97.
223. Classical macrophage activation up-regulates several matrix metalloproteinases through mitogen activated protein kinases and nuclear factor- κ B / W.C. Huang, G.B. Sala-Newby, A. Susana [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e42507.
224. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study / J.A. Riancho, C. Garcia-Ibarbia, A. Gravani [et al.] // *Osteoarthr. Cartil.* – 2010. – Vol. 18. – P. 927–933.
225. Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists / R. Caporali, M.A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini [et al.] // *Sem Arthr Rheum.* – 2005. – Vol. 35, Issue 1, suppl 1. – P. 31–37.
226. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee / G.M. Van Dijk, C. Veenhof, F. Schellevis [et al.] // *BMC Musculoskel. Dis.* – 2008. – Vol. 9. – P. 95.
227. “Correlation and association between plasma platelet-, monocyte- and endothelial cell-derived microparticles in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / Nomura, S., N. Inami, A. Shouzu, F. [et al.] // *Platelets.* - 2009. - №20. – P. 406 - 414.
228. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2005-1653 // *J Clin Endocr Metab.* – 2006. – Vol. 91 (1). – P. 64–68.
229. Davies M.J. Coronary disease: The pathophysiology of acute coronary syndromes // *Hear.* – 2000. – Vol. 83. – P. 361–366.
230. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, suppl III. – P. III27–III32.

231. Degradome expression profiling in human articular cartilage / T.E. Waters JG, Davidson RK [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2009. – Vol. 11. – R96.
232. Descriptive epidemiology of osteoarthritis in British Columbia, Canada / J.A. Kopec, M.M. Rahman, J. Berthelot [et al.] // *Journal of Rheumatology.* – 2007. – Vol. 34 (2). – P. 386–393.
233. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14+CD16+ monocytes in detoxification of oxidized LDL / S. Mosig, K. Rennert, S. Krause [et al.] // *FASEB J.* – 2009. – Vol. 23. – P. 866–874.
234. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production / N. Presle, P. Pottie, H. Dumond [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2006.01.009 // *Osteoarthr Cartilage.* – 2006. – Vol. 14 (7). – P. 6905.
235. Dignat-George F. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept / F. Dignat-George, J. Sampol // *Eur. J. Haematol.* – 2000. – Vol. 65. – P. 215–220.
236. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS / P. Du Souich. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002 // *Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 142 (3). – P. 362–374.
237. Dudina A. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: A report from the SCORE investigators / A. Dudina, M.T. Cooney, D.D. Bacquer // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2011. – Vol. 18 (5). – P. 731–742.
238. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative / D.J. Cirillo, R.B. Wallace, L. Wu, R.A. Yood // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54 (10). – P. 3194–3204.
239. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehz455 // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 111–188.

240. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 937–952.
241. El-Aziz T.A. Matrix Metalloproteinase 3 Gene Polymorphism and Its Level Predict Morbidity After Acute Myocardial Infarction / T.A. El-Aziz, R.H. Mohamed. – DOI 10.1093/ajcp/aqv008 // *Am J Clin Pathol*. – 2016. – № 145 (1). – P. 134–139.
242. Errors that result from using the TC/HDL-C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein related risk of vascular disease / A.D. Sniderman, I. Jungner, I. Holme [et al.] // *J. Intern. Med*. – 2006. – Vol. 259, № 5. – P. 455–461.
243. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT / W. Zhang, M. Doherty, B.F. Leeb [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2007. 84772 // *Ann Rheum Dis*. – 2009. – Vol. 68 (1). – P. 8–17.
244. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity) / P.D. Thompson, D. Buchner, I.L. Pina [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 24. – P. 3109–3116.
245. Exploratory secondary analyses of a cognitive-behavioral intervention for knee osteoarthritis demonstrate reduction in biomarkers of adipocyte inflammation / J.L. Huebner, L.R. Landerman, T.J. Somers [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2016. – Vol. 24, № 9. – P. 1528–1534.
246. Expression of adipokines in osteoarthritis osteophytes and their effect on osteoblasts / S. Junker, K.W. Frommer, G. Krumbholz [et al.]. – DOI 10.1016/j.matbio.2016.11.005 // *Matrix Biology*. – 2017. – Vol. 62. – P. 75–91.
247. Factors associated with osteoarthritis of the hand in males: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M.C. Hochberg, M. Lethbridge-Cejku, C.C. Plato [et al.] // *Am J Epidemiol*. – 1991. – Vol. 134 (10). – P. 1121–1127.

248. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1) / P. Pajukanta, H.E. Lilja, J.S. Sinsheimer [et al.] // *Nat Genet.* – 2004. – Vol. 36, № 3. – P. 71–376.
249. Farooqi A. Prevalence of the major rheumatic disorders in the adult population of north Pakistan / A. Farooqi, T. Gibson // *British Journal of Rheumatology.* – 1998. – Vol. 37 (5). – P. 491–495
250. Fasshauer M. Adipokines in health and disease / M. Fasshauer, M. Bluher // *Trends Pharmacol Sci.* – 2015. – Vol. 36 (7). – P. 461–470.
251. Fatkhullina A.R. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis / A.R. Fatkhullina, I.O. Peshkova, E.K. Koltsova. – DOI 10.1134/S0006297916110134 // *Biochemistry (Moscow).* – 2016. – Vol. 81 (11). – P. 1358–1370.
252. Fernandes G.S. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes / G.S. Fernandes, A.M. Valdes. – DOI 10.1111/eci.12413 // *Eur J Clin Invest.* – 2015. – Vol. 45 (4). – P. 405–414.
253. Gabriel Sh.E. Review Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases / Sh.E. Gabriel, K. Michaud // *J Arthr Res Ther.* – 2009. – Vol. 11. – C. 229.
254. Galle J. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress / J. Galle, K. Heermeier // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – № 14. – P. 2585–2589.
255. Galley H.F. Physiology of the endothelium / H.F. Galley, N.R. Webster // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 93. – P. 105–113.
256. Genetic contribution to radiographic severity in osteoarthritis of the knee / A.M. Valdes, S. Doherty, K.R. Muir [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2012-201382 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 9. – P. 1537–1540.
257. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population / C. Qintao, L. Yan, D. Changhong [et al.]. – DOI 10.1089/gtmb.2014.0222 // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2014. – Vol. 18 (12). – P. 826–831.

258. Genetic variation in the rate-limiting enzyme in cholesterol catabolism (cholesterol 7 α -hydroxylase) in Xuences the progression of atherosclerosis and risk of new clinical events / M.K. Hofman, H.M. Princen, A.H. Zwinderman, J.W. Jukema. – DOI 10.1042/CS20040339 // *Clin Sci (Lond)*. – 2005. – Vol. 108. – P. 539–545.
259. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / A.D. Lopez, C.D. Mathers, M. Ezzati [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(06)68770-9 // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1447–1457.
260. Gonzalez M.A. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease / M.A. Gonzalez, A.P. Selwyn. – DOI 10.1016/j.amjmed.2003.09.016 // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. **115**. – P. 99S–106S.
261. Gordon T. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study / T. Gordon, W.B. Kannel, M.C. Hjortland. – DOI 10.7326/0003-4819-89-2-157 // *Ann Intern Med*. – 1978. – Vol. 89. – P. 157–161.
262. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis / S.M. Grundy. – DOI 10.1161/01.cir.0000020650.86137.84 // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2696–2698.
263. Gupta S.P. Quantitative Structure–Activity Relationship Studies on Zinc-Containing Metalloproteinase Inhibitors / S.P. Gupta. – DOI 10.1021/cr030448t // *Chemical Reviews*. – 2007. – Vol. 107 (7). – P. 3042–3087.
264. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES – Reykjavik study / H. Jonsson, G.P. Helgadottir, P. Aspelund [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2008.096289 // *Ann Rheum Dis*. – 2008. – Vol. 68. – P. 1696–1700.
265. Health economic sinthefield of osteoarthritis: anexpert’sconsensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / M. Hiligsmann, C. Cooper, N. Arden [et al.]. – DOI 10.1016 /j. sem arthrit. 2013.07.003 // *Semin Arthritis Rheum*. – 2013. – Vol. 43 (3). – P. 303–313.

266. Health Status and Well-being of the elderly / edited by J.C. Cornoni-Huntley, R.R. Huntley, J.J. Feldman. – New York : Oxford University press, 1990. – P. 136–151.
267. High MMP-1, MMP-2, and MMP-9 protein levels in osteoarthritis / G.Q. Zeng, A.B. Chen, W. Li [et al.]. – DOI 10.4238/2015.November.18.46 // *Genet Mol Res.* – 2015. – Vol. 14 (4). – P. 14811–14822.
268. High Serum Resistin Level may be an Indicator of the Severity of Coronary Disease in Acute Coronary Syndrome / H. Wang, D-y. Chen, J. Cao [et al.]. – DOI 10.1016/s1001-9294(09)60082-1 // *Chin Med Sci J.* – 2009. – Vol. 24 (3). – P. 161–166.
269. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? / W. de Munter, P.M. van der Kraan, W.B. van den Berg, P.L. van Lent // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Vol. 55, № 1. – P. 16–24.
270. High in vivo levels of adipisin lead to increased knee tissue degradation in osteoarthritis: data from humans and animal models / G. Valverde-Franco, G. Tardif, F. Mineau [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/key181 // *Rheumatology* 2018. – Vol. 57 (10). – P. 1851–1860.
271. Hinderliter A.L. Assessing endothelial function as a risk factor for cardiovascular disease / A.L. Hinderliter, M. Caughey. – DOI 10.1007/s11883-003-0042-x // *Curr. Atheroscler.* – 2003. – Vol. 5. – P. 506–513.
272. Hladovec J. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats / J. Hladovec, P. Rossman // *Thromb. Res.* – 1973. – Vol. 3. – P. 665–674.
273. Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis // *Clin Exp Rheumat.* – 2008. – Vol. 26 (5), suppl. 51. – P. 120–124.
274. Hochman J. What price pain relief? / J. Hochman, N. Shah. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634386 // *Circulation.* – 2006. – Vol. 13. – P. 2868–2870.
275. Honsawek S. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity / S. Honsawek, M. Chayanupatkul. – DOI

- 10.1016/j.arcmed.2010.11.007 // Arch Med Res. – 2010. – Vol. 41 (8). – P. 593–598.
276. Hui W. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases / W. Hui, G.J. Litherland. – DOI 10.1136/annrheumdis-2011-20037 // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71. – P. 455–462.
277. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers / P. Fernandez-Puente, J. Mateos, C. Fernandez-Costa [et al.]. – DOI 10.1021/pr200695p // J Proteome Res. – 2011. – Vol. 10. – P. 5095–5101.
278. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature / A. Dell'Isola, R. Allan, S.L. Smith [et al.]. – DOI 10.1186/s12891-016-1286-2 // BMC Musculoskelet Disord. – 2016. – Vol. 17 (1). – P. 425.
279. Immunologic detection of endothelial cells in human whole blood / R. Sbarbati, M. de Boer, M. Marzilli [et al.] // *Blood*. – 1991. – Vol. 77. – P. 764–769.
280. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints / D. Prieto-Alhambra, A. Judge, M.K. Javaid [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2013-203355 // Ann Rheum Dis. – 2014. – Vol. 73 (9). – P. 1659–1664.
281. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study / L.S. Lohmander, M. Gerhardsson de Verdier, J. Rollof [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2008.089748 // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68 (4). – P. 490–496.
282. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: A prospective cohort study / S.M. Hussain Y. Wang, F.M Cicutini [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2013.07.013 // Semin Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 43 (4). – P. 429–436.
283. Increased Hs-CRP/adiponectin ratio is associated with increase carotid intima-media thickness / H. Liao, Z. Li, D. Zheng, [et al.]. – DOI 10.1186/1476-511X-13-120 // Lipids Health Dis. – 2014. – Vol. 13. – P. 120.

284. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause / J.C. Witteman, D.E. Grobbee, F.J. Kok [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.298.6674.642 // *BMJ*. – 1989. – Vol. 298. – P. 642–644.
285. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis / M. Filková, M. Lisková, H. Hulejová [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2008.095737 // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. – Vol. 68, № 2. – P. 295–296.
286. Increases in interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 in the infarct-related coronary artery of acute myocardial infarction / H. Funayama, S. Ishikawa, N. Kubo [et al.]. – DOI 10.1253/circj.68.451 // *Circulation. J.* – 2004. – Vol. 68. – P. 451–454.
287. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid and lipoprotein changes: a 21-year follow-up study from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / P. Gronroos, O.T. Raitakari, M. Kahonen [et al.]. – DOI 10.1515/CCLM.2007.116 // *Clin Chem Lab Med*. – 2007. – Vol. 45. – P. 592–598.
288. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review / A.M. Lievense, S.M. Bierma-Zeinstra, A.P. Verhagen [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/41.10.1155 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2002. – Vol. 41 (10). – P. 1155–1162.
289. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques / P.D. Richardson, M.J. Davies, G.V.R. Born [et al.] // *Lancet*. – 1989. – № 2 (8669). – P. 941–944. DOI 10.1016/s0140-6736(89)90953-7.
290. Influences of variations across the MMP-1 and MMP-3 genes on the serum levels of MMP-1 and -3 and disease activity in rheumatoid arthritis / Y. Chen, N.B. Nixon, P.T. Dawes, D.L. Matthey. – DOI 10.1038/gene.2011.46 // *Genes Immun*. – 2012. – № 13. – P. 29–37.
291. Influence of interferongamma on the extent and phenotype of diet-induced atherosclerosis in the LDLR-deicient mouse. *Arterioscler* / C. Buono, C.E. Come,

- G. Stavrakis [et al.]. – DOI 10.1161/01. ATV.0000059419.11002.6E // *Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 454–460.
292. Innate Immunity Modulates Adipokines in Humans / P.D. Anderson, N.N. Mehta, M.L. Wolfe [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2006-2545 // *J Clin Endocr Metab.* – 2007. – Vol. 92 (6). – P. 2272–2279.
293. Insights into the genetic architecture of osteoarthritis from stage 1 of the arcOGEN study / K. Panoutsopoulou, L. Southam, K.S. Elliott [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2010.141473 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 864–867.
294. INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEARTstudy): a case-control study / M.J. McQueen, S. Hawken, X. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(08)61076-4 // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372, № 9634. – P. 224–233.
295. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1 / J. Amar, J. Fauvel, L. Drouet [et al.]. – DOI 10.1097/01.hjh.0000226198.44181.0c // *J Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1083–1088.
296. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with disease? / J. Morovic-Vergles, L. Salamon, D. Marasovic-Krstulovic [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-012-2522-1 // *Rheumatol Int.* 2013. – Vol. 33. – P. 1185–1192.
297. Jamshidi A.R. Clinical hand osteoarthritis in Tehran: Prevalence, signs, symptoms, and pattern - COPCORD stage I, Iran study / A.R. Jamshidi, A. Tehrani-Banihashemi, S. Dahaghin [et al.] // *Journal of Rheumatology.* – 2008. – Vol. 35 (7). – P. 1467–1469.
298. Kadam U.T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales / U.T. Kadam, K. Jordan, P.R. Croft. – DOI 10.1136/ard.2003.007526 // *Ann Rheum Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 408–414.

299. Knee osteoarthritis and obesity / D. Coggon, I. Reading, P. Croft [et al.]. – DOI 10.1038/sj.ijo.0801585 // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2001. – Vol. 25 (5). – 622–627.
300. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century / I.J. Wallace, S. Worthington, D.T. Felson [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1703856114 // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2017. – Vol. 114 (35). – P. 9332–9336.
301. Knowlton A.A. Estrogen and the female heart / A.A. Knowlton, D.H. Korzick // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2014. – Vol. 389. – P. 31–39.
302. Kotchen J.M. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies / J.M. Kotchen, T.A. Kotchen. – DOI 10.1007/s11906-003-0059-0 // *Curr Hypertens Rep.* – 2003. – Vol. 5 (6). – P. 505–512.
303. Landmesser U. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler. – DOI 10.1161/01.CIR.0000129501.88485.1f // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – 21 suppl. 1. – P. 27–33.
304. Larsson S. Interleukin – 6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy / S. Larsson, M. Englund, A. Struglics. – DOI 10.1016/j.joca.2015.05.035 // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2015. – № 23 (11). – P. 1906–1914.
305. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis / K. Hashimoto, S. Mori, Y. Oda [et al.]. – DOI 10.3109/03009742.2015.1135979 // *Scand J Rheumatol.* – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 412–422.
306. Lee R. Obesity and knee osteoarthritis / R. Lee, W.F. Kean. – DOI 10.1007/s10787-011-0118-0 // *Inflammopharmacology.* – 2012. – Vol. 20 (2). – P. 53–58.
307. Leptin levels are associated with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of mid-life women / C.A. Karvonen-Gutierrez, S.D. Harlow, P. Mancuso [et al.]. –

- DOI 10.1002/acr.21922 // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2013. – Vol. 65 (6). – P. 936–944.
308. Leptin locally synthesized in carotid atherosclerotic plaques could be associated with lesion instability and cerebral emboli / J. Schneiderman, K. Schaefer, F.D. Kolodgie [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2012. – Vol. 1 (5). – P. e001727.
309. Lesnik P. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{-/-} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis / P. Lesnik, C.A. Haskell, I.F. Charo. – DOI 10.1172/JCI15555 // *J Clin Invest*. – 2003. – Vol. 111. – P. 333–340.
310. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention / J. Millan, X. Pinto, A. Munoz [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag*. – 2009. – Vol. 5. – P. 757–765.
311. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression / M.S. Mutabaruka, M. Aoulad-Aissa, A. Delalandre [et al.]. – DOI 10.1186/ar2925 // *Arthritis Res Ther*. – 2010. – Vol. 12 (1). – R20.
312. Loeser R.F. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis / R.F. Loeser. – DOI 10.1016/j.cger.2010.03.002 // *Clin Geriatr Med*. – 2010. – Vol. 26 (3). – P. 371–386.
313. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: results from the Copenhagen Osteoarthritis Study / S. Jacobsen, T.W. Jensen, P. Bach-Mortensen [et al.]. – DOI 10.1097/gme.0b013e318038d34a // *Menopause*. – 2007. – Vol. 14 (6). – P. 1025–1030.
314. Low serum adiponectin levels in childhood and adolescence predict increased intima-media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / L.A. Saarikoski, M. Juonala, R. Huupponen [et al.]. – DOI 10.1080/07853890.2016.1226513 // *Annals of Medicine*. – 2016. – Vol. 49 (1). – P. 42–50.
315. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis / Y.V. Bobryshev, E.A. Ivanova, D.A. Chistiakov [et al.]. – DOI 10.1155/2016/9582430 // *BioMed Research International*. – 2016. – P. 1–13.

316. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan Substrate for the enzyme / I. Halpert, U.I. Sires, J.D. Roby [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.93.18.9748 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 9748–9753.
317. Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus patients / F. Bahrehmand, A. Vaisi-Raygani, A. Kiani [et al.]. – DOI 10.1177/0961203312436857 // Lupus. – 2012. – № 21 (6). – P. 616–624.
318. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease / A.M. Clark, L. Hartling, B. Vandermeer, F.A. McAlister. – DOI 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00010 // Ann. Int. Med. – 2005. – Vol. 143. – P. 659–672.
319. Millward-Sadler S.J. Integrindependent signal cascades in chondrocyte mechanotransduction / S.J. Millward-Sadler, D.M. Salter. – DOI 10.1023/b:abme.0000017538.72511.48 // Ann Biomed Eng. – 2004. – Vol. 32. – P. 435–446.
320. Minh Hoa T.T. Prevalence of the rheumatic diseases in urban Vietnam: a WHO-ILAR COPCORD study / T.T. Minh Hoa, J. Darmawan, S.L. Chen [et al.] // J Rheumatol. – 2003. – Vol. 30 (10). – P. 2252–2256.
321. MMP-3 in the peripheral serum as a biomarker of knee osteoarthritis, 40 years after open total knee meniscectomy / I. Pengas, S. Eldridge, A. Assiotis [et al.]. – DOI 10.1186/s40634-018-0132-x // Journal of Experimental Orthopaedics. – 2018. – Vol. 5 (1). – P. 21.
322. Monson R.R. Mortality among arthritics / R.R. Monson, A.P. Hall // J Chron Dis 1976. – Vol. 29. – P. 459–467.
323. Move for Health // World Health Organization Pres : site. – URL: <http://www.who.int/moveforhealth/en> (of the application: 23.07.2014).

324. Multi-analyte profiling in human carotid atherosclerosis uncovers pro-inflammatory macrophage programming in plaques / J. Shalhoub, L.E. Viiri, A.J. Cross [et al.]. – DOI 10.1160/th15-08-0650 // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 115 (5). – P. 1064–1072.
325. Nelson FRT. The Value of Phenotypes in Knee Osteoarthritis Research / F.R.T. Nelson. – DOI 10.2174/1874325001812010105 // *Open Orthop J*. – 2018. – Vol. 12. – P. 105–114.
326. NF- κ B and ZBP-89 regulate MMP-3 expression via a polymorphic site in the promoter / R.C. Borghaei, G. Gorski, M. Javadi [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbrc.2009.03.002 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. – Vol. 382, № 2. – P. 269–273.
327. Nishimuta J.F. Meniscus is more susceptible than cartilage to catabolic and anti-anabolic effects of adipokines / J.F. Nishimuta. – DOI 10.1016/j.joca.2015.04.014 // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2015. – Vol. 23, № 9. – P. 1551–1562.
328. Nofer J.-R. Estrogens and atherosclerosis: Insights from animal models and cell systems // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2012. – Vol. 48. – P. 13–29.
329. Novel effects of nitric oxide / K.L. Davis, E. Martin, I.V. Turko, F. Murad. – DOI 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.203 // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 41. – P. 203–236.
330. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. McAlindon, R.R. Bannuru, M.C. Sullivan [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2014 – Vol. 22 – P. 363–88. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
331. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up / M. Grotle, K.B. Hagen, B. Natvig [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2474-9-132 // *BMC Musculoskelet Disord*. – 2008. – Vol. 9. – P. 132.
332. Obesity and osteoarthritis of the hands in women / M.C. Hochberg, M. Lethbridge-Cejku, W.W.Jr. Scott [et al.]. – DOI 10.1016/S1063-4584(05)80028-7 // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1993. – Vol. 1 (2). – P. 129–135.

333. Obesity and overweight / Fact sheet № 311. – Geneva // World Health Organization Pres : site. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (date of the application: 22.01.2021).
334. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study / W.J. Carman, M. Sowers, B.M. Hotorn, L.A. Weissfeld. – DOI 10.1093/oxfordjournals.aje.a116974 // Am J Epidemiol. – 1994. – Vol. 139 (2). – P. 119–129.
335. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year followup of participants of the Framingham Heart Study / H.B. Hubert, M. Feinleib, P.T. McNamara, W.P. Castell. – DOI 10.1161/01.cir.67.5.968 // Circulation. – 1983. – Vol. 67. – P. 968–977.
336. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis – a population-based study with a follow-up of 22 years / A.T. Toivanen, M. Heliö vaara, O. Impivaara [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kep388 // Rheumatology (Oxford). – 2010. – Vol. 49 (2). – P. 308–314.
337. Osteoarthritis / S. Glyn-Jones, A.J. Palmer, R. Agricola [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(14)60802-3 // Lancet. – 2015. – Vol. 386 (9991). – P. 376–387.
338. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE*3Leiden.CETP mice--a translational model for atherosclerosis / L.M. Gierman, S. Kühnast, A. Koudijs [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2013-203248 // Ann Rheum Dis. – 2014. – Vol. 73, № 5. – P. 921–927.
339. Osteoarthritis of finger joints in Finns ages 30 or over prevalence, determinants, and association with mortality / M.M. Haara, P. Manninen, H. Kroger [et al.]. – DOI 10.1136/ard.62.2.151 // Ann Rheum Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 151–158.
340. Osteoarthritis: A Comorbid Marker for Longer Life? / S. Pickard, T.A. Lee, B. Bartle, K. Weiss // Ann Epidemiol. – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 380–384.

341. Papakonstantinou E. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging / E. Papakonstantinou, M. Roth, G. Karakiulakis. – DOI 10.4161/derm.21923 // *Dermatoendocrinol.* – 2012. – Vol. 4 (3). – P. 253–258.
342. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial / R. Hambrecht, C. Walther, S. Mobius-Winkler [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000121360.31954.1F // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1371–1378.
343. Perruccio A.V. Proxy reporting and the increasing prevalence of arthritis in Canada / A.V. Perruccio, E.M. Badley. – DOI 10.1007/BF03403641 // *Canadian Journal of Public Health.* – 2004. – Vol. 95 (3). – P. 169–173.
344. Perruccio A.V. Revisiting arthritis prevalence projections - It's more than just the aging of the population / A.V. Perruccio, J.D. Power, E.M. Badley // *Journal of Rheumatology.* – 2006. – Vol. 33 (9). – P. 1856–1862.
345. Physical activity and health. A Report of the Surgeon General. – US Department of Health and Human Services, 1996.
346. Physical Inactivity: A Global Public Health Problem // World Health Organization Pres : site. – URL: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/en/index.html (date of the application: 23.07.2019).
347. Plasma Adiponectin in Patients with Active, Early, and Chronic Rheumatoid Arthritis Who Are Steroid- and Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Naive Compared with Patients with Osteoarthritis and Controls / T. Laurberg, J. Frystyk, T. Ellingsen [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.080907 // *The Journal of Rheumatology.* – 2009. – Vol. 36 (9). – P. 1885–1891.
348. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis / R. Wolk, P. Berger, R.J. Lennon [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2004.07.050 // *J Am CollCardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1819–1824.
349. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke / M. Castellanos, R. Leira, J. Serena [et al.] // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 40–46.

350. Plasma Resistin Associated With Myocardium Injury in Patients With Acute Coronary Syndrome / S. Chu, W. Ding, K. Li [et al.]. – DOI 10.1253/circj.72.1249 // *Circ J.* – 2008. – Vol. 72 (8). – P. 1249–1253.
351. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016 / M. Banach, P. Jankowski, J. Joźwiak [et al.]. – DOI 10.5114/aoms.2017.64712 // *Archives of Medical Science.* – 2017. – Vol. 13 (1). – P. 1–45.
352. Poonpet T. Adipokines: biomarkers for osteoarthritis? / T. Poonpet, S. Honsawek. – DOI 10.5312/wjo.v5.i3.319 // *World Journal of Orthodontics.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 319–327.
353. Possible involvement of serum and synovial fluid resistin in knee osteoarthritis: cartilage damage, clinical, and radiological links / Y.Z. Song, J. Guan, H.J. Wang [et al.]. – DOI 10.1002/jcla.21876 // *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 437–443.
354. Predictive value of adiponectin in patients with multivessel coronary atherosclerosis detected on computed tomography angiography / M. Matsuda, R. Tamura, N. Kishida [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2013. – Vol. 20 (10). – P. 767–776.
355. Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults – United States, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb Mortal Wkly Re.* – 2001. – Vol. 50 (7). – P. 120–125.
356. Prevalence of knee osteoarthritis amongst perimenopausal women in an urban resettlement colony in South Delhi / S. Harshal, V. Gupta, C. Palanivel [et al.]. – DOI 10.4103/0019-557X.75739 // *Indian J Public Health.* – 2010. – Vol. 54. – P. 155–157.
357. Prevalence of major rheumatic disorders in Jammu / A. Mahajan, D.S. Jasrotia, A.S. Manhas [et al.] // *JK Science.* – 2003. – Vol. 5 (2). – P. 63–66.
358. Prevalence of rheumatic diseases and associated outcomes in rural and urban communities in Bangladesh: a COPCORD study / S.A. Haq, J. Darmawan, M.N. Islam [et al.] // *Journal of Rheumatology.* – 2005. – Vol. 32 (2). – P. 348–353.

359. Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics / G. Herrero-Beaumont, J.A. Roman-Blas, S. Castaneda, S.A. Jimenez. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2009.03.006 // *Semin Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 39 (2). – P. 71–80.
360. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of large-vessel atherosclerosis stroke / S. Abboud, P.J. Karhunen, D. Lutjohann [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0001043 // *PLoS ONE.* – 2007. – Vol. 2. – P. e1043.
361. Pugnier K. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view / K. Pugnier, D. Scott, J. Holmes [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 29. – P. 305–320.
362. 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.]. – DOI 10.1016/j.joca.2008.02.007 // *Osteoarthr. Cartil.* – 2008. – Vol. 16. – P. 1141–1149.
363. Ramji D. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets / D. Ramji, T.S. Davies. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003 // *Cytokine & Growth Factor Reviews.* – 2015. – Vol. 26 (6). – P. 673–685.
364. Ramos-Lobo A.M. The role of leptin in health and disease / A.M. Ramos-Lobo, J. Donato. – DOI 10.1080/23328940.2017.1327003 // *Temperature.* – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 258–291.
365. Relation of adiponectin to all-cause mortality, cardiovascular mortality, and major adverse cardiovascular events (from the Dallas Heart Study) / G. Witberg, C.R. Ayers, A.T. Turer [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2015.11.067 // *Am J Cardiol.* – 2016. – Vol. 117 (4). – P. 574–579.
366. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fibrokinase indicator profiles post-myocardial infarction / O. Gruzdeva, E. Uchasova, Y. Dyleva [et al.]. – DOI 10.1186/s12933-018-0679-y // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 40

367. Resistin as a factor in osteoarthritis: synovial fluid resistin concentrations correlate positively with interleukin 6 and matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-3 / A. Koskinen, K. Voulteenaaho, T. Moilanen, E. Moilanen. – DOI 10.3109/03009742.2013.853096 // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2014. – Vol. 43, № 3. – P. 249–253.
368. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4 / A. Tarkowski, J. Bjersing, A. Shestakov [et al.]. – DOI 10.1111/j.1582-4934.2009.00899.x // *J. Cell. Mol. Med.* – 2010. – № 6. – P. 1419–1431.
369. Reynard L.N. Genetics and epigenetics of osteoarthritis / L.N. Reynard, J. Louhlin // *Maturitas*. – 2012. – Vol. 71, № 3. – P. 200–204.
370. Rosemann Th. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients / Th. Rosemann, G. Laux, J. Szecsenyi. – DOI 10.1186/1749-799X-2-12 // *J Orth Surg Res*. – 2007. – Vol. 2. – P. 12.
371. Roughley P.J. Mort JS. The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage / P.J. Roughley. – DOI 10.1186/s40634-014-0008-7 // *J Exp Ortho P*. – 2014. – Vol. 1 (1). – P. 8.
372. Sakowicz A. Association between ins4436A in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population / A. Sakowicz, P. Hejduk, T. Pietrucha. – DOI 10.5604/17322693.1180646 // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2015. – Vol. 69. – P. 1245–1250.
373. Saudek D.M. Advanced Glycation Endproducts and Osteoarthritis / D.M. Saudek, J. Kay. – DOI 10.1007/s11926-003-0081-x // *Curr Rheumatol Re*. – 2003. – Vol. 5 (1). – P. 33–40.
374. Saunders T. Acute sedentary behaviour and markers of cardiometabolic risk: a systematic review of intervention studies / T. Saunders, R. Larouche, R. Colley. – DOI 10.1155/2012/712435 // *J. Nutr. Metab.* – 2012. – P. 712435.
375. Sbeirine Y. Chemokines and atherosclerosis / Y. Sbeirine, G.K. Hansson. – DOI 10.1080/07853890310019961 // *Annals of medicine*. – 2004. – Vol. 36 (2). – P. 98–118.

376. Senna E.R. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach / E.R. Senna, A.L.P. De Barros, E.O. Silva [et al.] // *Journal of Rheumatology*. – 2004. – Vol. 31 (3). – P. 594–597.
377. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage / T.N. Boer, W.E. van Spil, A.M. Huisman [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2012.05.002 // *Osteoarthr Cartilage*. – 2012. – Vol. 20 (8). – P. 846–853.
378. Serum and knee synovial fluid matrix metalloproteinase-13 and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with late-stage osteoarthritis / K. Özler, E. Aktaş, C. Atay [et al.]. – DOI 10.1016/j.aott.2015.11.003 // *Acta Orthop Traumatol Turc*. – 2016. – Vol. 50 (3). – P. 356–361.
379. Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability / D. Silvello, L.B. Narvaes, L.C. Albuquerque [et al.]. – DOI 10.3109/1354750X.2013.866165 // *Biomarkers*. – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 49–55.
380. 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.]. – DOI 10.1186/s13075-016-1088-9 // *Arthritis Research & Therapy*. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 193.
381. Serum Resistin (FIZZ3) Protein Is Increased in Obese Humans / M. Degawa-Yamauchi, J.E. Bovenkerk, B.E. Juliar [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2002-021808 // *J Clin Endocr Metab*. – 2003. – Vol. 88 (11). – P. 5452–5455.
382. Serum resistin level is associated with radiographic changes in hand osteoarthritis: cross-sectional study / J.Y. Choe, J. Bae, H.Y. Jung [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2012. – Vol. 79, № 2. – P. 160–165.
383. Sex-related differences in serum matrix metalloproteinase-9 screening noncalcified and mixed coronary atherosclerotic plaques in outpatients with chest pain / C. Gu, F. Wang, Z. Hou, Yu Junhong [et al.]. – DOI 10.1007/s00380-017-1014-3 // *Heart Vessels*. – 2017. – Vol. 32. – P. 1424–1431.

384. Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients / P. Zhang, Z.H. Zhong, H.-T. Yu, B. Liu // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0123224.
385. Single-cell RNAseq analysis reveals the progression of human osteoarthritis / Q. Ji, Y. Zheng, G. Zhang [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-212863 // *Ann Rheum Dis*. – 2019. – Vol. 78 (1). – P. 100–110.
386. Sniderman A.D. The strengths and limitations of the apoB/apoA-I ratio to predict the risk of vascular disease: a Hegelian analysis / A.D. Sniderman, R.S. Kiss // *Curr. Atheroscler. Re.* – 2007. – Vol. 9, № 4. – P. 261–265.
387. Soares M.A. Heparan Sulfate Proteoglycans May Promote or Inhibit Cancer Progression by Interacting with Integrins and Affecting Cell Migration / M.A. Soares, F. Teixeira, M. Fontes. – DOI 10.1155/2015/453801 // *Biomed Res Int*. – 2015. – Vol. 453801.
388. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals / C. Menzaghi, A. Marucci, A. Antonucci [et al.]. – DOI 10.1038/srep44337 // *Sci Re.* – 2017. – Vol. 7. – P. 44337.
389. Synovial fluid adipokines are associated with clinical severity in knee osteoarthritis: a cross-sectional study in female patients with joint effusion / J. Calvet, C. Orellana, J. Gratacos [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 207.
390. Synovial fluid level of adiponectin correlated with levels of aggrecan degradation markers in osteoarthritis / D. Hao, M. Li, Z. Wu [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-010-1516-0 // *Rheumatology International*. – 2011. – Vol. 31, № 11. – P. 1433–1437.
391. Tang M. TNF-alpha regulates apoptosis of human vascular smooth muscle cells through gap junctions / M. Tang, J. Fang. – DOI 10.3892/mmr.2017.6106 // *Molecular Medicine Reports*. – 2017. – Vol. 15 (3). – P. 1407–1411.
392. Taskin N. Investigation of the MMP1 and MMP3 promoter polymorphisms in temporomandibular joint disorder / N. Taskin, K. Ulucan, K. Degin // *J. Cell Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 9 (1). – P. 63–68.

393. Tedgui A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat. – DOI 10.1152/physrev.00024.2005 // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86 (2). – P. 515–581.
394. Tepper S. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I) / S. Tepper, M.C. Hochberg // *Am J Epidemiol.* – 1993. – Vol. 137 (10). – P. 1081–1088.
395. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis / D.R. Morris, E. Biros, O. Cronin [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2013-304129 // *Heart.* – 2014. – Vol. 100 (4). – P. 295–302.
396. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences / N.J. Manek, D. Hart, T.D. Spector, A.J. MacGregor. – DOI 10.1002/art.10884 // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48 (4). – P. 1024–1029.
397. The development of synovial joints / I.M. Khan, S.N. Redman, R. Williams [et al.]. – DOI 10.1016/S0070-2153(06)79001-9 // *Curr. Top Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 79. – P. 1–36.
398. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M.C. Nevitt, D.T. Felson, E.N. Williams, D. Grady // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44 (4). – P. 811–818.
399. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 33. – P. 1635–701.
400. The high molecular weight adiponectin level is associated with the atherogenic lipoprotein profiles in healthy Japanese males / T. Miyazaki, M. Hiki, K. Shimada [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2014. – Vol. 21 (7). – P. 672–679.

401. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor / E. Distel, T. Cadoudal, S. Durant [et al.]. – DOI 10.1002/art.24881 // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60 (11). – P. 3374–3377.
402. The levels of the adipokines adiponectin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a *post hoc* analysis / J. Martel-Pelletier, J. Raynaud, M. Dorais [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kev408 // *Rheumatology.* – 2016. – Vol. 55, Issue 4. – P. 680–688.
403. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation / R. Saluja, M. Khan, M.K. Church, M. Maurer. – DOI 10.1186/s13601-015-0076-5 // *Clinical and Translational Allergy.* – 2015. – Vol. 5. – P. 33–38.
404. The synovial fluid adiponectin–leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis / R. Gandhi, M. Takahashi, H. Smith [et al.]. – DOI 10.1007/s10067-010-1429-z // *Clinical Rheumatology.* – 2010. – Vol. 29, № 11. – P. 1223–1228.
405. Thompson A. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies / A. Thompson, J. Danesh. – DOI 10.1111/j.1365-2796.2006.01644.x // *J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 259, № 5. – P. 481–492.
406. Toussiro E. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases / E. Toussiro, G. Streit, D. Wendling. – DOI 10.2174/092986707780362826 // *Curr Med Chem.* – 2007. – Vol. 14 (10). – P. 1095–1100.
407. Triggs-Raine B. Biology of hyaluronan: Insights from genetic disorders of hyaluronan metabolism / B. Triggs-Raine, M.R. Natowicz. – DOI 10.4331/wjbc.v6.i3.110 // *World J Biol Chem.* – 2015. – Vol. 6 (3). – P. 110–120.
408. Update and analysis of the university college London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database / S.E. Leigh, A.H. Foster, R.A. Whittall [et al.] // *Ann Hum Genet.* – 2008. – Vol. 72. – P. 485–498.

409. Uretsky S. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease / S. Uretsky, F.H. Messerli, S. Bangalore. – DOI 10.1016/j.amjmed.2007.05.011 // *Am J Med.* – 2007. – Vol. 120. – P. 863–870.
410. Valdes A.M. The additive effect of individual genes in predicting risk of knee osteoarthritis / A.M. Valdes, M. Doherty, T.D. Spector. – DOI 10.1136/ard.2007.075838 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 124–127.
411. Valdes A.M. The contribution of genes to osteoarthritis / A.M. Valdes, T.D. Spector. – DOI 10.1016/j.rdc.2008.04.008 // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2008. – Vol. 34 (3). – P. 581–603.
412. Vega G.L. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio / G.L. Vega, S.M. Grundy // *Journal of Obesity.* – 2013. – 409679.
413. Vingard E. Overweight predisposes to coxarthrosis. Body-mass index studied in 239 males with hip arthroplasty / E. Vingard. – DOI 10.3109/17453679108999233 // *Acta Orthop Scand.* – 1991. – Vol. 62. – P. 106–109.
414. Visceral adipose tissue, a potential risk factor for carotid atherosclerosis. Results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT) / S.A. Lear, K.H. Humphries, S. Kohli [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.107.484113 // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 2422–2429.
415. Walldius G. The apoB/apoA-I Ratio is a Strong Predictor of Cardiovascular Risk // *Lipoproteins in Health and Diseases* / ed. S. Frank, G. Kostner. Rijeka, 2012. – P. 95–148.
416. Yetkin E. Inflammation in Coronary Artery Ectasia Compared to Atherosclerosis / E. Yetkin, S. Ozturk, G.I. Yetkin. – DOI 10.3390/ijms19102971 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19 (10). – E2971.
417. Zhao X.N. Interleukin-4 regulates macrophage polarization via the MAPK signaling pathway to protect against atherosclerosis / X.N. Zhao, Y.N. Li, Y.T. Wang. – DOI 10.4238/gmr.15017348 // *Genetics and Molecular Research.* – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 2–9.

418. Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis / P. Poredos // *Int. Angiol.* – 2003. – Vol. 21. – P.109–116.
419. Central Resistin Overexposure Induces Insulin Resistance Through Toll-Like Receptor4 / Y. Benomar, A. Gertler, P. De Lacy [et al.] // *Diabetes.* – 2013. – № 1. – P. 102–114.