

УДК 616.728.3-002+612.017.1:618.173-053.87

П.Н. Федуличев<sup>2</sup>, Н.А. Резниченко<sup>2</sup>, Э.А. Майлян<sup>1</sup>, А.С. Клибэр<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк<sup>2</sup>Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

## ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

В настоящее время остеоартрит (ОА) рассматривается как хроническое дегенеративное заболевание суставов, которое сопровождается деструктивными изменениями суставного хряща и субхондральной кости. ОА является широко распространенной патологией костно-мышечной системы, для которой характерны отек, болевой синдром и функциональная недостаточность сустава. Нарушение функции сустава неизбежно приводит к снижению качества жизни и инвалидности.

Заболеваемость ОА неуклонно растет и уже сейчас среди лиц пенсионного возраста частота выявления данной патологии достигает 33,2% [1]. Причем одними из наиболее часто поражаемых при заболевании являются коленные суставы [2]. Остеоартрит коленных суставов (гонартрит) сопряжен с существенным снижением трудоспособности и социальной адаптации, нарушением психологического состояния пациентов.

ОА характеризуется необратимыми дегенеративными изменениями сустава, а попытки использовать методы регенерации хряща по-прежнему сталкиваются с серьезной проблемой, которая, в первую очередь, обусловлена ограниченной регенеративной способностью хрящевой ткани. Поэтому патогенетическая терапия направлена на замедление прогрессирования заболевания. Не менее важно и поддержание качества жизни пациента с гонартритом, что обеспечивается облегчением симптомов заболевания, в том числе путем уменьшения болевых ощущений. Несмотря на значительные достижения последних лет в изучении патогенеза ОА, в разработке новых подходов в лечении заболевания и появлении терапевтических средств, тем не менее на данный момент не существует методов терапии, которые могли бы эффективно остановить патологический процесс и дальнейшее повреждение тканей сустава или могли бы успешно устранять любые из уже развившихся структурных нарушений хряще-

вой ткани [3]. Использование же методов эндопротезирования суставов при ОА может иметь негативные последствия, в частности инфекционные осложнения и фиброз [4]. Кроме того, хирургическое вмешательство является рискованной и дорогостоящей альтернативой консервативной терапии, а срок службы протезов ограничен.

Исходя из крайне высоких показателей распространенности ОА, а также отсутствия терапии, обеспечивающей структурно-функциональное восстановление суставов, в настоящее время востребованы новые инновационные подходы в лечении, которые должны основываться на глубоком понимании патогенеза заболевания. При этом необходимо учитывать, что ОА относится к группе заболеваний (остеопороз, атеросклероз и др.), в основе которых лежит воспаление низкой степени выраженности, обусловленное реакцией иммунной системы с развитием дисбаланса про- и противовоспалительных медиаторов [5-9]. Поэтому при вышеуказанных патологических состояниях, в том числе и при остеоартрите, актуальным является изучение молекулярных особенностей иммунных нарушений.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить системную продукцию интерлейкинов (IL) -1 $\beta$ , -4, -6, -8, -10 и -17A у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно разработанного дизайна (типа «случай-контроль»), в работу были отобраны 155 женщин постменопаузального возраста с клинико-инструментальным подтвержденным первичным остеоартритом коленных суставов. Они вошли в основную группу. 250 женщин без

заболеваний опорно-двигательного аппарата составили контрольную группу.

При выполнении работы руководствовались критериями включения и не включения в исследование. Критерии включения в основную группу: женский пол, постменопауза, остеоартрит коленных суставов, письменное добровольное информированное согласие. Критерии включения в контрольную группу: женский пол, постменопауза, отсутствие заболеваний суставов, письменное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: мужской пол, травмы суставов, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологическая патология, острые или хронические воспалительные заболевания.

Показатели медианы и интерквартильного размаха возраста обследованных женщин и длительности постменопаузы, представленные в таблице 1, свидетельствуют об отсутствии различий двух выделенных групп по указанным характеристикам.

У всех женщин определяли в сыворотке крови концентрации IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-17A. Для этого использовали иммуноферментные тест-системы производства «Вектор-Бест» (РФ) и «eBiosciences» (США). Чувствительность использованных реагентов для определения концентраций IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-17A составила соответственно 1,0 пг/мл, 0,4 пг/мл, 0,5 пг/мл, 2,0 пг/мл, 1,0 пг/мл, 0,5 пг/мл. Диапазон измерений для IL-1 $\beta$  был в пределах 0-250

пг/мл, для IL-4 – 0-100 пг/мл, для IL-6 – 0-300 пг/мл, для IL-8 – 0-250 пг/мл, для IL-10 – 0-500 пг/мл, для IL-17A – 1,6-100 пг/мл.

Отсутствие нормального распределения большинства количественных признаков обусловило использование непараметрических методов статистики. Для описания изученных показателей применяли медиану и квартили (Ме [Q1; Q3]). Анализ различий между двумя группами женщин по уровням цитокинов проводили с использованием U-теста Манна-Уитни. Для оценки связей между медиаторами межклеточного взаимодействия использовали ранговую корреляцию Спирмена (rs). Достоверными считали результаты при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты выполненного исследования цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов представлены в таблице 2. В основной группе не было обнаружено нарушения системной продукции таких противовоспалительных цитокинов, как IL-4 ( $p = 0,532$ ) и IL-10 ( $p = 0,117$ ).

Между тем, основная и контрольная группа различались показателями в сыворотке крови провоспалительных цитокинов. Так, наличие ОА коленных суставов характеризовалось увеличением в 1,7 раза секреции IL-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ). При ОА также существенно (в 3,1 раза) была увеличена концентрация IL-6 ( $p < 0,001$ ). Кроме того, статистический анализ показал нарастание при го-

**Таблица 1.** Показатели возраста и длительности постменопаузы у женщин с ОА коленных суставов (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная группа (n = 250)	Основная группа (n = 155)	P
Возраст, лет	62,0 [57,0; 69,0]	61,0 [56,0; 68,0]	0,598
Длительность постменопаузы, лет	14,0 [7,0; 20,0]	12,0 [6,0; 19,0]	0,114

**Таблица 2.** Результаты исследования цитокинов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная группа (n = 250)	Основная группа (n = 155)	P
IL-1 $\beta$ , пг/мл	2,6 [1,5; 4,1]	4,3 [1,8; 10,1]	<0,001
IL-4, пг/мл	2,2 [0,8; 3,3]	2,4 [0,4; 3,9]	0,535
IL-6, пг/мл	1,7 [0,1; 6,2]	5,2 [1,0; 14,5]	<0,001
IL-8, пг/мл	7,8 [4,6; 13,3]	11,0 [4,2; 21,3]	0,009
IL-10, пг/мл	4,2 [2,0; 8,5]	4,9 [2,6; 10,7]	0,117
IL-17A, пг/мл	3,0 [0,5; 6,6]	4,1 [1,4; 8,1]	0,020

нартрите уровней IL-8 (в 1,4 раза;  $p=0,009$ ) и IL-17A (в 1,4 раза;  $p=0,020$ ).

Корреляционный анализ между цитокинами был выполнен отдельно как в контрольной группе, так и среди пациентов с ОА коленных суставов. У женщин без патологии суставов было установлено всего 2 корреляционные связи. Значения провоспалительного цитокина IL-6 имели положительные ассоциации с другими провоспалительными медиаторами – интерлейкинами IL-1 $\beta$  ( $rs=0,169$ ;  $p<0,05$ ) и IL-17A ( $rs=0,292$ ;  $p<0,05$ ).

В группе женщин с ОА коленных суставов между изучаемыми цитокинами было установлено 6 корреляционных связей. Значения IL-1 $\beta$  имели прямую корреляцию с показателями IL-6 ( $rs=0,233$ ;  $p<0,05$ ), IL-8 ( $rs=0,187$ ;  $p<0,05$ ) и IL-17A ( $rs=0,224$ ;  $p<0,05$ ). Для IL-6 была характерна связь не только с IL-1 $\beta$ , но и с IL-8 ( $rs=0,256$ ;  $p<0,05$ ) и IL-17A ( $rs=0,284$ ;  $p<0,05$ ). Кроме того, была выявлена положительная ассоциация между уровнями IL-8 и IL-17A ( $rs=0,251$ ;  $p<0,05$ ).

Таким образом, при выполнении исследования установлено значительное увеличение системной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A) у женщин постменопаузального возраста, имеющих остеоартрит коленных суставов ( $p<0,05$ ). При этом выработка противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) оставалась на уровне контрольных значений ( $p>0,05$ ). Необходимо отметить, что корреляционный анализ показал наличие ассоциаций только между провоспалительными цитокинами и все эти корреляции были положительными. Причем в группе здоровых женщин было выявлено всего 2 ассоциации, тогда как среди пациентов основной группы – 6.

Полученные нами результаты согласуются с большинством литературных данных, которые свидетельствуют о том, что у больных ОА наряду с развитием локального воспаления отмечается и системный хронический воспалительный процесс, который сопровождается нарастанием сывороточных концентраций воспалительных цитокинов. Так, при обследовании 135 женщин и 49 мужчин различных возрастных групп, имеющих первичный ОА, было установлено повышение сывороточных уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [10]. Причем, наряду с этим авторы исследования обнаружили и увеличение сывороточных концентраций противовоспалительного цитокина IL-10.

В других работах было отмечено нарастание в сыворотке крови при гонартрозе только IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , тогда как значения IL-6 оставались в пределах нормы [11, 12]. Обращает внимание факт более выраженного увеличения в сыворот-

ке крови уровней как провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , так и противовоспалительных IL-4 и IL-10 у пациентов с коксартрозом [13].

Полученные нами результаты, а также данные других авторов свидетельствуют о важной роли гиперпродукции провоспалительных цитокинов в патогенезе ОА. Все изученные нами провоспалительные интерлейкины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A) участвуют в инициации патологического процесса и интенсивности развития ОА коленного сустава [3, 14, 15]. Установлено, что воспаление низкой степени выраженности, обусловленное вышеуказанными цитокинами, приводит к дисбалансу между анаболическими и катаболическими процессами, происходящими в суставе. Сложная сеть цитокинов, регулирующих эти процессы и клеточную коммуникацию, играет центральную роль в развитии и прогрессировании остеоартрита.

Нами обнаружено увеличение системной продукции всех изученных нами провоспалительных интерлейкинов. А выявленная между их уровнями положительная корреляционная связь подтверждает факт системного взаимосвязанного усиления их образования при ОА. Следует учитывать, что в нормальных условиях увеличение провоспалительного потенциала должно сопровождаться ответной реакцией защитных факторов – повышение выработки противовоспалительных цитокинов, чего в нашей работе мы не зарегистрировали. Это согласуется с утверждением, что в этиопатогенезе ОА важное значение имеют нарушения регуляторных механизмов, снижение супрессорных функций различных популяций лимфоцитов, которые реализуют свое регуляторное действие через противовоспалительные цитокины [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов характеризуются увеличением системной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  ( $p<0,001$ ), IL-6 ( $p<0,001$ ), IL-8 ( $p=0,009$ ) и IL-17A ( $p=0,020$ ). При этом выработка противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) при гонартрозе остается на уровне контрольных значений ( $p>0,05$ ). Корреляционный анализ свидетельствует о наличии положительных ассоциаций только между провоспалительными цитокинами. Установлено 2 корреляции в контрольной группе и 6 – среди женщин с ОА коленных суставов. Полученные результаты целесообразно учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

П.Н. Федулечев<sup>2</sup>, Н.А. Резниченко<sup>2</sup>, Э.А. Майлян<sup>1</sup>, А.С. Клибер<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

<sup>2</sup>Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

## ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Цель работы. Изучить системную продукцию интерлейкинов (IL) -1 $\beta$ , -4, -6, -8, -10 и -17A у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов. Материалы и методы. Обследовано 155 женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов (основная группа) и 250 женщин без заболеваний опорно-двигательного аппарата аналогичного возраста (контрольная группа). Результаты. Результаты исследования у женщин постменопаузального возраста сывороточных уровней цитокинов показали увеличение системной продукции при гонартрозе всех изученных провоспалительных медиаторов – IL-1 $\beta$  (p<0,001), IL-6 (p<0,001), IL-8 (p=0,009) и IL-17A (p=0,020). Уровни же противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) при остеоартрите коленных суставов существенно не отличались от контрольных значений (p>0,05). Кроме того, вы-

полненный корреляционный анализ показал наличие положительных ассоциаций только между провоспалительными цитокинами: 2 корреляции в контрольной группе и 6 – среди женщин с остеоартритом коленных суставов. Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии умеренного системного воспалительного процесса у женщин постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов со снижением функции регуляторных иммунных факторов. Особенности цитокинового баланса целесообразно учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

**Ключевые слова:** женщины, постменопауза, остеоартрит, цитокины.

P.N. Fedulichev<sup>2</sup>, N.A. Reznichenko<sup>2</sup>, E.A. Maylyan<sup>1</sup>, A.S. Kliber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

<sup>2</sup>S.I. Georgievsky Medical Institute of Vernadsky CFU, Simferopol

## CYTOKINE STATUS IN KNEE OSTEOARTHRITIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Objective. To study the systemic production of interleukins (IL) -1 $\beta$ , -4, -6, -8, -10 and -17A in postmenopausal women with knee osteoarthritis. Materials and methods. 155 postmenopausal women with knee osteoarthritis (main group) and 250 women without musculoskeletal diseases of the same age (control group) were examined. Results. The results of a study of serum levels of cytokines in postmenopausal women showed an increase in systemic production during gonarthrosis of all studied pro-inflammatory mediators - IL-1 $\beta$  (p<0.001), IL-6 (p<0.001), IL-8 (p=0.009) and IL-17A (p=0.020). The levels of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in knee osteoarthritis did not differ significantly from control val-

ues (p>0.05). In addition, the correlation analysis performed showed the presence of positive associations only between proinflammatory cytokines: 2 correlations in the control group and 6 among women with knee osteoarthritis. Conclusion. The data obtained indicate the presence of a moderate systemic inflammatory process in postmenopausal women with knee osteoarthritis with a decrease in the function of regulatory immune factors. It is advisable to take into account the features of the cytokine balance when providing specialized medical care to postmenopausal women with knee osteoarthritis.

**Key words:** women, postmenopause, osteoarthritis, cytokines.

## ЛИТЕРАТУРА

- Зборовская И.А., Мозговая Е.Э., Бедина С.А. и др. Остеоартроз – современный взгляд на лечение. Лекарственный вестник. 2019; 4: 7-15.
- Wang M.N., Liu L., Zhao L.P. et al. Research of inflammatory factors and signaling pathways in knee osteoarthritis. Zhongguo Gu Shang. 2020; 33 (4): 388-92. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.04.020.
- Grässel S., Zaucke F., Madry H. Osteoarthritis: Novel Molecular Mechanisms Increase Our Understanding of the Disease Pathology. J Clin Med. 2021; 10 (9): 1938. doi: 10.3390/jcm10091938
- Jiang W., Chen H., Lin Y et al. Mechanical stress abnormalities promote chondrocyte senescence – The pathogenesis of knee osteoarthritis. Biomed Pharmacother. 2023; 167:

## REFERENCES

- Zborovskaya I.A., Mozgovaya E.E., Bedina S.A. i dr. Osteoartroz – sovremennyy vzglyad na lechenie. Lekarstvennyi vestnik. 2019; 4: 7-15 (in Russian).
- Wang M.N., Liu L., Zhao L.P. et al. Research of inflammatory factors and signaling pathways in knee osteoarthritis. Zhongguo Gu Shang. 2020; 33 (4): 388-92. doi: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.04.020.
- Grässel S., Zaucke F., Madry H. Osteoarthritis: Novel Molecular Mechanisms Increase Our Understanding of the Disease Pathology. J Clin Med. 2021; 10 (9): 1938. doi: 10.3390/jcm10091938
- Jiang W., Chen H., Lin Y et al. Mechanical stress abnormalities promote chondrocyte senescence – The pathogenesis of knee osteoarthritis. Biomed Pharmacother. 2023; 167:

115552. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115552
5. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография. Чита: ЗабГУ; 2021. 231.
  6. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе. Медико-социальные проблемы семьи. 2018; (1): 41-48.
  7. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; 8 (1): 36-42.
  8. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Забайкальский медицинский вестник. 2018; (1): 45-51.
  9. Liu S., Deng Z., Chen K. et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review). Mol Med Rep. 2022; 25 (3): 99. doi: 10.3892/mmr.2022.12615.
  10. Цвингер С.М., Говорин А.В., Караченова А.М. Особенности цитокинового баланса у больных остеоартрозом и атеросклерозом. Сибирское медицинское обозрение. 2020; (6): 70-74. doi: 10.20333/2500136-2020-6-70-74
  11. Белова С.В., Gladkova E.V., Zubavlenko R.A., Ульянов В.Ю. Системные проявления первичного остеоартроза коленных суставов у пациентов на ранней стадии его развития. Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021; 2 (50): 71-78. doi: 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.5
  12. Gladkova E.V., Ульянов В.Ю., Норкин И.А. Системные особенности клеточного иммунитета и процессы ремоделирования субхондральной кости при ранних проявлениях идиопатического гонартроза, сопровождающегося синовитом. ПОЛИТРАВМА. 2023; 2: 74-82.
  13. Мироманов А.М., Забелло Т.В., Мироманова Н.А. Влияние полиморфизма генов IL4-589C>T, FCGR2A-166-His>Arg, DEFB1-20G>A, DEFB1-52G>A на содержание TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 и IL-10 у пациентов с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинская иммунология. 2020; 22 (5): 1009-1016. doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2034
  14. Molnar V., Matišić V., Kodvanj I. et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021; 22 (17): 9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
  15. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. Cytokine Growth Factor Rev. 2018; 44: 38-50. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.10.002.
  16. Motta F., Barone E., Sica A., Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2023; 64 (2): 222-238. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1.
  5. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V. i dr. Vliyanie zagryazneniya okruzhayushchei sredy na sostoyanie zdorov'ya naseleniya: vzaimosvyaz' diselementoza s razlichnoi patologiei serdechno-sosudistoi sistemy: monografiya. Chita: ZabGU; 2021. 231 (in Russian).
  6. Mailyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Urovni gormonov i markerov kostnogo obmena pri postmenopauzal'nom osteoporoze. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2018; (1): 41-48 (in Russian).
  7. Mailyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Syvoro-tochnye urovni tsitokinov pri postmenopauzal'nom osteoporoze. Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny. 2018; 8 (1): 36-42 (in Russian).
  8. Mailyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Risk postmenopauzal'nogo osteoporoza i urovni tsitokinov v zavisimosti ot polimorfizma rs2234693 gena ESR1. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik. 2018; (1): 45-51 (in Russian).
  9. Liu S., Deng Z., Chen K. et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review). Mol Med Rep. 2022; 25 (3): 99. doi: 10.3892/mmr.2022.12615.
  10. Tsvinger S.M., Govorin A.V., Karachenova A.M. Osobennosti tsitokinovogo balansa u bol'nykh osteoartrozom i aterosklerozom. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2020; (6): 70-74 (in Russian). doi: 10.20333/2500136-2020-6-70-74
  11. Belova S.V., Gladkova E.V., Zubavlenko R.A., Ul'yanov V.Yu. Sistemnye proyavleniya pervichnogo osteoartroza kolennykh sustavov u patsientov na rannei stadii ego razvitiya. Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz». Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e. 2021; 2 (50): 71-78 (in Russian). doi: 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.5
  12. Gladkova E.V., Ul'yanov V.Yu., Norkin I.A. Sistemnye osobennosti kletochnogo immuniteta i protsessy remodelirovaniya subkhondral'noi kosti pri rannikh proyavleniyakh idiopaticheskogo gonartroza, soprovozhdayushchegosya sinoviiom. POLITRAVMA. 2023; 2: 74-82 (in Russian).
  13. Miromanov A.M., Zabello T.V., Miromanova N.A. Vliyanie polimorfizma genov IL4-589S>T, FCGR2A-166His>Arg, DEFB1-20G>A, DEFB1-52G>A na sodержanie TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 i IL-10 u patsientov s pervichnym osteoartrozom tazobedrennykh sustavov. Meditsinskaya immunologiya. 2020; 22 (5): 1009-1016 (in Russian). doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2034
  14. Molnar V., Matišić V., Kodvanj I. et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021; 22 (17): 9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
  15. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. Cytokine Growth Factor Rev. 2018; 44: 38-50. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.10.002.
  16. Motta F., Barone E., Sica A., Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2023; 64 (2): 222-238. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1.