

УДК 616.728.3-002+612.017.1:618.173-053.87

П.Н. Федуличев², Н.А. Резниченко², Э.А. Майлян¹, Н.А Жильцов¹¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк²Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки, Симферополь

ЦИТОКИНЫ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

В последние годы понятие остеоартрита (гонартрита, ОА) претерпело определенные изменения и в настоящее время заболевание рассматривается как многогранная патология, характеризующаяся хроническим поражением всех тканей сустава [1]. При ОА происходит дегенерация и потеря хряща, воспаление синовиальной оболочки и изменение окружающих связок с вовлечением в патологический процесс около суставной кости с образованием остеофитов и развитием склероза.

Остеоартрит является наиболее распространенной формой заболевания опорно-двигательного аппарата и характерен для лиц пожилого и старческого возраста. В последние годы показатели заболеваемости ОА демонстрируют неуклонный рост. Причем частота ОА увеличивается и в более ранних возрастных группах. В России среди лиц в возрасте 18 лет и старше распространенность ОА достигает 13% [2].

Основными клиническими проявлениями ОА являются хроническая боль и ограничение функции суставов, которые значительно снижают качество жизни пациентов, оказывают влияние на трудоспособность и приводят к инвалидизации. При этом уменьшается у пациента способность к социальной адаптации, нарастает чувство тревожности, развивается депрессия и т.д.

Все изменения в тканях сустава при ОА сопровождаются вовлечением в патологический процесс различных типов клеток, в частности хондроцитов, синовиоцитов, остеокластов, остеобластов, остеоцитов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и др. Причем эти изменения в значительной мере опосредованы медиаторами межклеточного взаимодействия. Через цитокины происходит обмен информацией между клетками иммунной системы, синовиальной оболочки, хрящевой и костной ткани. А преобладание воспалительного потенциала, который формируется в основном благодаря повышен-

ной продукции провоспалительных цитокинов, приводит к характерным для ОА морфологическим изменениям – дегенерации хрящевого матрикса, фиброзу и контрактуре связочно-капсулярной ткани, склерозу субхондральной кости и т.д.

В настоящее время особое внимание в патогенезе ОА отводится цитокинам суперсемейства фактора некроза опухоли, которые могут образовываться как местно в тканях сустава, так и поступать из костной ткани, сосудистого русла [1]. В эту группу цитокинов на основании гомологии последовательностей включены 19 лигандов и 29 рецепторов, играющих важную роль в механизмах иммунного ответа, развитии воспаления, обеспечении клеточной пролиферации, апоптозе, ангиогенезе и онкогенезе [3]. Из них одним из наиболее важных цитокинов является фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). В последнее время пристальное внимание исследователей патогенеза ОА также уделяется остеобластам и системе RANK/RANKL/OPG, где RANK и RANKL – активатор рецептора ядерного фактора κ B и его лиганд соответственно, а OPG – остеопротегерин. Нарушения функции остеобластов и баланса в вышеуказанной системе цитокинов обеспечивают развитие не только патологии кости, но и могут обуславливать поражение суставных тканей при ОА [4]. Все цитокины этой системы (RANK, RANKL и OPG) также как и TNF- α являются представителями суперсемейства фактора некроза опухоли.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать сывороточные показатели TNF- α , RANKL и OPG при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

© П.Н. Федуличев, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян, Н.А Жильцов, 2024

© Университетская Клиника, 2024

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего под наблюдением было 405 женщин постменопаузального возраста, из них 155 – характеризовались наличием клинических проявлений остеоартрита коленных суставов (основная группа). Диагноз ОА был подтвержден рентгенологически. Остальные 250 женщин, не имеющие патологию суставов, составили контрольную группу. Две группы женщин были сопоставимы по возрасту и длительности постменопаузального периода. Так, показатели (Me [Q1; Q3]) возраста в основной и контрольной группе составили 62 [57; 69] года и 61 [56; 68] год соответственно ($p=0,598$), а длительности постменопаузы – 12 [6; 19] лет и 14 [7; 20] лет соответственно ($p=0,114$).

Критерии включения в исследование: женский пол, постменопауза, остеоартрит коленных 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.

Концентрации TNF- α , RANKL и OPG определялись в сыворотке крови венозной крови, отобранной стандартным образом. Использовали метод иммуноферментного анализа. Для выполнения методики применяли коммерческие тест-системы производства «Вектор-Бест» (РФ) и «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия).

Описательная статистика включала использование непараметрических методов. Для описания изученных показателей применяли медиану и квартили (Me [Q1; Q3]). Анализ различий между двумя группами женщин по уровням цитокинов проводили с использованием U-теста Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненными исследованиями установлено отсутствие изменений сывороточных уровней остеопротегерина у женщин постменопаузального возраста с ОА коленных суставов. Так, в контрольной группе показатели OPG составили 76,5 [52,7; 104,0] пг/мл, а в группе женщин с заболеванием суставов – 81,5 [55,0; 105,3] пг/мл ($p=0,500$).

Вместе с этим у больных с гонартрозом выявлено существенное увеличение концентраций в сыворотке крови RANKL (рис. 1.). Если его значения в контрольной группе составили 3,7 [2,1; 6,6] пг/мл, то в основной группе показатели вышеуказанного цитокина были в 1,32 раза выше и равнялись 4,9 [2,5; 10,8] пг/мл ($p=0,001$).

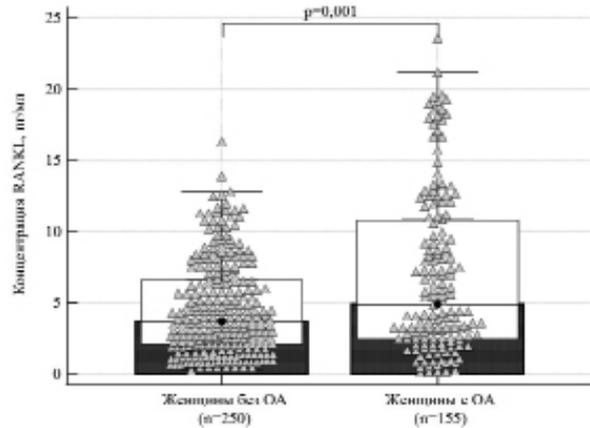


Рис. 1. Сывороточные концентрации RANKL при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

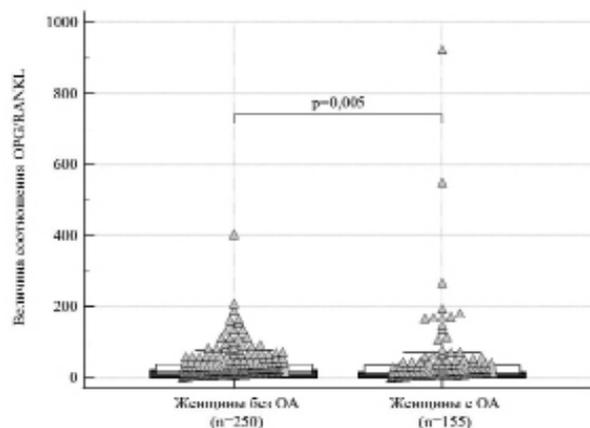


Рис. 2. Показатели индекса OPG/RANKL при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

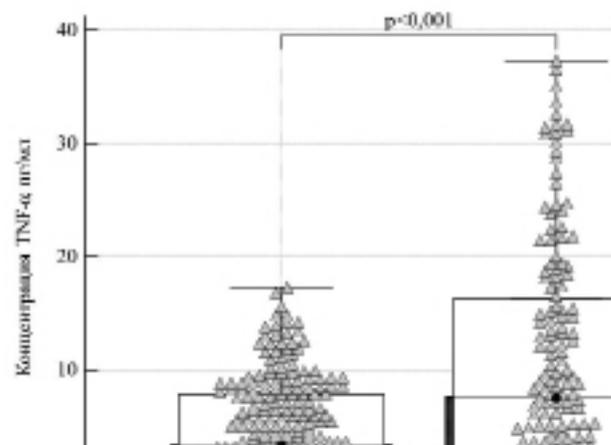


Рис. 3. Сывороточные концентрации TNF- α при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

Существенное нарастание сывороточных уровней RANKL при сохранении системной продукции OPG обусловило у женщин с ОА коленных суставов изменение индекса OPG/RANKL (рис. 2.). У женщин постменопаузального возраста с гонартритом были характерны показатели соотношения OPG/RANKL на 32,2% более низкие, чем в контрольной группе (13,7 [7,0; 35,7] против 20,2 [11,3; 39,2] в контроле; $p=0,005$).

Нарастание концентраций RANKL у женщин с поражением суставов сочеталось с увеличением и продукции одного из наиболее сильных провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (рис. 3.). При ОА коленных суставов концентрации его были в 2,27 раза выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). У здоровых женщин показатели TNF- α составили 3,3 [0,7; 7,8] пг/мл, а у пациентов с ОА коленных суставов – 7,5 [1,9; 16,3] пг/мл.

Таким образом, выполненные исследования позволили установить вовлечение в патологический процесс при гонартрите у женщин постменопаузального возраста двух из трех изученных цитокинов суперсемейства фактора некроза опухоли. При патологии суставов была обнаружена увеличенная системная продукция RANKL ($p=0,001$) и TNF- α ($p<0,001$) при сохранении сывороточных показателей OPG на уровне контрольных значений ($p=0,500$).

К настоящему времени при ОА выделяют различные патогенетические механизмы, посредством которых в конечном итоге происходит дегенерация тканей сустава и появляются характерные для заболевания симптомы. В развитии ОА определенную роль имеют дисбаланс функции макрофагов, хондроцитов, синовиоцитов и других типов клеток, метаболические нарушения, митохондриальная дисфункция, изменения в системах окислительного стресса, клеточного старения, апоптоза и т.д. [5, 6]. В последние годы все больше появляется доказательств того, что изменения гомеостаза суставного хряща опосредуются, в первую очередь, факторами врожденной иммунной системы, основными эффекторами которой при ОА являются цитокины [7, 8].

Одним из наиболее важных участников воспалительного процесса при данной патологии является TNF- α . Наряду с некоторыми другими провоспалительными интерлейкинами (IL-1, IL-6, IL-8, IL-17) этот цитокин по праву отнесен к группе продегенеративных факторов, играющих ключевую роль в патогенезе ОА [9]. Поэтому полученные нами результаты о повышении продукции TNF- α при ОА согласуются с выводами большинства других ранее выполненных исследований [10-12]. Установлены и меха-

низмы участия TNF- α в развитии ОА. Под влиянием TNF- α хондроциты продуцируют в больших количествах оксид азота, простагландин E2, циклооксигеназу-2, свободные радикалы. В результате этого происходит нарастание активности матриксных металлопротеиназ и ингибирование выработки таких анаболических продуктов, как коллаген и протеогликан. Кроме того, TNF- α индуцирует апоптоз хондроцитов. Все вышеописанные эффекты цитокина TNF- α способствуют поддержанию и прогрессированию воспалительного процесса в тканях сустава и дегенерации хрящевой ткани.

Необходимо отметить, что одним из основных сигнальных путей, посредством которых происходит воздействие на хондроциты и индуцируются дегенеративные изменения хряща при ОА, является сигнальный путь NF- κ B (nuclear factor- κ B). В обеспечении этого сигнального пути принимают участие представители цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG. Эта система играет ключевую роль в ремоделировании костной ткани и регуляции остеокластогенеза [13-15]. Она также функционирует и в других тканях, органах и системах организма, включая молочные железы, нервную, иммунную и сердечно-сосудистую системы. Поэтому дисбаланс в этой цитокиновой системе может приводить к различным патологическим состояниям – онкологической патологии, аутоиммунным, сердечно-сосудистым заболеваниям и т.д. [16-18].

Однако основной патологией, которая обуславливается нарушением в системе цитокинов RANK/RANKL/OPG, является остеопороз [19, 20]. Известно, что RANKL через свой специфический рецептор (RANK) обеспечивает созревание, дифференцировку и активацию остеокластов. Остеопротегерин, основными клетками-продуцентами которого являются остеобласты, как важный компонент цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG обладает противоположным действием. OPG угнетает активность остеокластов и, тем самым, обеспечивает протективную роль в отношении резорбции костной ткани, являясь растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL.

В последние годы наши знания о роли системы RANK/RANKL/OPG в организме человека существенно расширились. Стали появляться доказательства участия цитокинов этой системы и в патогенезе остеоартрита. Показана тесная корреляция между дисфункцией этой регуляторной системы с гистологическими изменениями субхондральной кости и появлением фенотипа провоспалительных остеобластов [21]. Причем, как оказалось, RANKL и OPG влияют не только на субхондральную кость. Оба цитоки-

на экспрессируются также и в пораженном при ОА хряще [22]. Повышенная выработка при этом молекул RANKL приводит к деградации хрящевой ткани, поскольку увеличение соотношения RANKL/OPG связано с усилением синтеза матриксных металлопротеиназ -3, -9, -13 и нарастанием катаболических процессов. Важно отметить, что ответное усиление продукции OPG может быть защитным, компенсаторным феноменом [21]. В экспериментах был показан благоприятный эффект системного введения препарата остеопротегерина при ОА, в результате которого отмечается положительный морфологический эффект на состояние костной и хрящевой ткани, снижается интенсивность болевого синдрома, ингибируется образование остеофигов в пораженном суставе [23, 24].

Установленное нами увеличение системной продукции RANKL у женщин постменопаузального возраста с гонартритом согласуется с современными представлениями о роли этого цитокина в патогенезе заболевания суставов. Причем показатели RANKL демонстрируют ассоциацию с тяжестью ОА, поэтому предполагается, что они могут быть признаком активности патологического процесса, интенсивности прогрессирования заболевания.

Наряду с этим мы не обнаружили изменений сывороточных уровней OPG при ОА коленных суставов у женщин в постменопаузе. Исходя из результатов других исследований, повышение концентрации OPG можно рассматривать как ранний маркер остеоартрита [25, 26]. Женщины, принявшие участие в нашем исследовании, имели многолетний стаж заболевания и достаточно длительный период постменопаузы. Возможно отсутствие увеличения синтеза OPG у них, по крайней мере, отчасти, обусловлено большой длительностью заболевания и снижением компенсаторных возможностей по увеличению синтеза этого противодегенеративного цитокина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для женщин с остеоартритом коленных суставов, обследованных в постменопаузе, характерно увеличение системной продукции TNF- α ($p < 0,001$) и RANKL ($p = 0,001$). Сохранение сывороточных концентраций OPG при ОА на уровне контрольных значений ($p = 0,500$) и существенное нарастание секреции RANKL обуславливает у женщин с гонартритом снижение показателей индекса OPG/RANKL ($p = 0,005$). Полученные результаты целесообразно учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

П.Н. Федулчев², Н.А. Резниченко², Э.А. Майлян¹, Н.А. Жильцов¹

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

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

ЦИТОКИНЫ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Цель работы. Исследовать сывороточные показатели цитокинов TNF- α , RANKL и OPG при остеоартрите коленных суставов у женщин постменопаузального возраста. Материалы и методы. Под наблюдением было 405 женщин постменопаузального возраста, из которых 155 имели остеоартрит коленных суставов. Остальные 250 женщин, не имеющие патологию суставов, составили контрольную группу. Концентрации TNF- α , RANKL и OPG определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено вовлечение в патологический процесс при гонартрите у женщин постменопаузального возраста двух из трех изученных цитокинов суперсемейства фактора некроза опухоли. При

патологии суставов обнаружена увеличенная системная продукция RANKL ($p = 0,001$) и TNF- α ($p < 0,001$) при сохранении сывороточных показателей OPG на уровне контрольных значений ($p = 0,500$). Нарастание сывороточных уровней RANKL и отсутствие изменений в системной продукции OPG обусловило у женщин с остеоартритом коленных суставов снижение индекса OPG/RANKL ($p = 0,005$). Заключение. Полученные результаты целесообразно учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеоартрит, цитокины.

P.N. Fedulichev², N.A. Reznichenko², E.A. Maylyan¹, N.A. Zhyltsov¹

¹FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

²S.I. Georgievsky Medical Institute of Vernadsky CFU, Simferopol

CYTOKINES OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR SUPERFAMILY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Objective. To study serum levels of cytokines TNF- α , RANKL and OPG in osteoarthritis of the knee joints in postmenopausal women. **Materials and methods.** There were 405 postmenopausal women under observation, of which 155 had knee osteoarthritis. The remaining 250 women who did not have joint pathology formed the control group. Concentrations of TNF- α , RANKL and OPG were determined in serum by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** The involvement of two of the three studied cytokines of the tumor necrosis factor superfamily in the pathological process of gonarthrosis in postmenopausal women has been established. In joint

pathology, increased systemic production of RANKL ($p=0.001$) and TNF- α ($p<0.001$) was detected, while serum OPG levels remained at the level of control values ($p=0.500$). An increase in serum RANKL levels and the absence of changes in systemic OPG production caused a decrease in the OPG/RANKL index in women with knee osteoarthritis ($p=0.005$). **Conclusion.** It is advisable to take the obtained results into account when providing specialized medical care to postmenopausal women with knee osteoarthritis.

Key words: women, postmenopause, osteoarthritis, cytokines.

ЛИТЕРАТУРА

1. Olansen J., Dyke J.P., Aaron R.K. Is Osteoarthritis a Vascular Disease? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (3): 113. doi: 10.31083/j.fbl2903113. PMID: 38538286.
2. Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Распространённость ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32-39.
3. Wautier J.L., Wautier M.P. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (11): 9647. doi: 10.3390/ijms24119647.
4. Maruotti N., Corrado A., Cantatore F.P. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. *Journal of Cellular Physiology*. 2017; 232: 2957-2963.
5. 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.
6. Yuan Z., Jiang D., Yang M. et al. Emerging Roles of Macrophage Polarization in Osteoarthritis: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Orthop Surg*. 2024; 16 (3): 532-550. doi: 10.1111/os.13993.
7. Mukherjee A., Das B. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomater Biosyst*. 2024; 13: 100090. doi: 10.1016/j.bbiosy.2024.100090.
8. Riggs K.C., Sankar U. Inflammatory mechanisms in post-traumatic osteoarthritis: a role for CaMKK2. *Immunometabolism (Cobham)*. 2023; 5 (4): e00031. doi: 10.1097/IN9.0000000000000031.
9. Geng R., Li J., Yu C. et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2023; 26 (4): 481. doi: 10.3892/etm.2023.12180.
10. 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
11. Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473 (9): 2969-89. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.
12. Garcia-Motta H., Carvalho C., Guilherme E.M. et al. Effects of intra-articular injection of platelet-rich plasma on the inflammatory process and histopathological characteristics of cartilage and synovium in animals with osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Adv*

REFERENCES

1. Olansen J., Dyke J.P., Aaron R.K. Is Osteoarthritis a Vascular Disease? *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (3): 113. doi: 10.31083/j.fbl2903113. PMID: 38538286.
2. Galushko E.A., Nasonov E.L. Rasprostranjonnost' revmaticheskikh zabolevanij v Rossii. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2018; 46 (1): 32-39 (in Russian).
3. Wautier J.L., Wautier M.P. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (11): 9647. doi: 10.3390/ijms24119647.
4. Maruotti N., Corrado A., Cantatore F.P. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. *Journal of Cellular Physiology*. 2017; 232: 2957-2963.
5. 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.
6. Yuan Z., Jiang D., Yang M. et al. Emerging Roles of Macrophage Polarization in Osteoarthritis: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Orthop Surg*. 2024; 16 (3): 532-550. doi: 10.1111/os.13993.
7. Mukherjee A., Das B. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomater Biosyst*. 2024; 13: 100090. doi: 10.1016/j.bbiosy.2024.100090.
8. Riggs K.C., Sankar U. Inflammatory mechanisms in post-traumatic osteoarthritis: a role for CaMKK2. *Immunometabolism (Cobham)*. 2023; 5 (4): e00031. doi: 10.1097/IN9.0000000000000031.
9. Geng R., Li J., Yu C. et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2023; 26 (4): 481. doi: 10.3892/etm.2023.12180.
10. Belova S.V., Gladkova E.V., Zubavlenko R.A., Ul'janov V.Ju. Sistemye proyavleniya pervichnogo osteoartroza kolennykh sustavov u pacientov na rannej stadii ego razvitiya. *Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»*. Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e. 2021; 2 (50): 71-78. doi: 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.5
11. Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473 (9): 2969-89. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.
12. Garcia-Motta H., Carvalho C., Guilherme E.M. et al. Effects of intra-articular injection of platelet-rich plasma on the inflammatory process and histopathological characteristics of cartilage and synovium in animals with osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Adv*

- Rheumatol. 2024; 64 (1): 24. doi: 10.1186/s42358-024-00364-0.
13. 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.
 14. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; 8 (1): 36-42.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Dutka M., Bobiński R., Wojakowski W. et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. Heart Fail Rev. 2022; 27 (4): 1395-1411. doi: 10.1007/s10741-021-10153-2.
 18. Liu W., Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). Mol Med Rep. 2015; 11 (5): 3212-8. doi: 10.3892/mmr.2015.3152.
 19. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблемы остеологии. 2013; 16 (3): 3-7.
 20. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблемы остеологии. 2015; 18 (2): 3-11.
 21. Kovács B., Vajda E., Nagy E.E. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2019; 20 (18): 4653. doi: 10.3390/ijms20184653.
 22. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J.P. et al. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2009; 48 (12): 1482-90. doi: 10.1093/rheumatology/kep300.
 23. Kadri A., Ea H.K., Bazille C. et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58 (8): 2379-86. doi: 10.1002/art.23638.
 24. Sagar D.R., Ashraf S., Xu L. et al. Osteoprotegerin reduces the development of pain behaviour and joint pathology in a model of osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (8): 1558-65. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203260.
 25. Naik S., Sahu S., Bandyopadhyay D., Tripathy S. Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. Indian J Med Res. 2021; 154 (3): 491-496. doi: 10.4103/ijmr.IJMR 873 19.
 26. Rodríguez Ruiz A., Tuerlings M., Das A. et al. The role of TNFRSF11B in development of osteoarthritic cartilage. Rheumatology (Oxford). 2022; 61 (2): 856-864. doi: 10.1093/rheumatology/keab440.
 - Rheumatol. 2024; 64 (1): 24. doi: 10.1186/s42358-024-00364-0.
 13. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Urovni gormonov i markerov kostnogo obmena pri postmenopauzal'nom osteoporozе. Mediko-social'nye problemy sem'i. 2018; (1): 41-48 (in Russian).
 14. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Syvoro-tochnye urovni citokinov pri postmenopauzal'nom osteoporozе. Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. 2018; 8 (1): 36-42 (in Russian).
 15. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Risk postmenopauzal'nogo osteoporozа i urovni citokinov v zavisimosti ot polimorfizma rs2234693 gena ESR1. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2018; (1): 45-51 (in Russian).
 16. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaja A.V. i dr. Vlijanie zagrjaznenija okruzhajushhej sredy na sostojanie zdorov'ja naselenija: vzaimosvjaz' disjelementozа s razlichnoj patologiej serdechno-sosudistoj sistemy: monografija. Chita: ZabGUž 2021. 231 (in Russian).
 17. Dutka M., Bobiński R., Wojakowski W. et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. Heart Fail Rev. 2022; 27 (4): 1395-1411. doi: 10.1007/s10741-021-10153-2.
 18. Liu W., Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). Mol Med Rep. 2015; 11 (5): 3212-8. doi: 10.3892/mmr.2015.3152.
 19. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Rol' immunnyh faktorov v patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporozа. Problemy osteologii. 2013; 16 (3): 3-7 (in Russian).
 17. Maylyan E.A. Sovremennye predstavlenija ob jetiologii i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporozа. Problemy osteologi. 2015; 18 (2): 3-11 (in Russian).
 21. Kovács B., Vajda E., Nagy E.E. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2019; 20 (18): 4653. doi: 10.3390/ijms20184653.
 22. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J.P. et al. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2009; 48 (12): 1482-90. doi: 10.1093/rheumatology/kep300.
 23. Kadri A., Ea H.K., Bazille C. et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58 (8): 2379-86. doi: 10.1002/art.23638.
 24. Sagar D.R., Ashraf S., Xu L. et al. Osteoprotegerin reduces the development of pain behaviour and joint pathology in a model of osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (8): 1558-65. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203260.
 25. Naik S., Sahu S., Bandyopadhyay D., Tripathy S. Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. Indian J Med Res. 2021; 154 (3): 491-496. doi: 10.4103/ijmr.IJMR 873 19.
 26. Rodríguez Ruiz A., Tuerlings M., Das A. et al. The role of TNFRSF11B in development of osteoarthritic cartilage. Rheumatology (Oxford). 2022; 61 (2): 856-864. doi: 10.1093/rheumatology/keab440.