

УДК 616.728.3-002-085-055.2: 612.015.348

Г.А. Игнатенко¹, П.Н. Федulichев², Н.А. Резниченко²¹ФГБОУ 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

СИСТЕМНАЯ ПРОДУКЦИЯ ВИСФАТИНА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Остеoarтрит (остеоартроз, ОА) коленных суставов, также именуемый как гонартрит, является наиболее распространенной патологией суставов. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что ОА различной локализации обнаруживается у 8,9% взрослого населения [1]. Чаще всего заболевание затрагивает коленные суставы – среди взрослых гонартрит встречается в 6% случаев.

В основном ОА характеризуется болью, отеком и скованностью сустава, которые приводят к ограничению двигательной активности и снижению качества жизни. Существенное ограничение функции сустава при ОА неминуемо ведет к инвалидизации. Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения отнесли ОА в десятку наиболее инвалидизирующих заболеваний [2].

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о многофакторной природе ОА [3-5], а причины развития заболевания можно разделить на эндогенные и экзогенные. К основным эндогенным факторам относят наследственность, пол, возраст, этническое происхождение. Чаще заболеванию подвержены женщины, лица с генетической предрасположенностью, представители старших возрастных групп и европейского происхождения. Основными экзогенными факторами являются макротравмы, повторяющиеся микроповреждения, чрезмерная механическая нагрузка на сустав, в том числе обусловленная большим весом, вредные привычки (курение, алкоголь).

Необходимо отметить, что фактором риска является не просто большой вес, механически нагружающий коленные суставы. Действительно, долгое время ОА считался дегенеративным заболеванием хряща, возникающим в результате механического износа, старения суставных тканей и организма в целом [6]. Однако в последнее время появляется все больше доказательств того, что в патогенезе заболевания ключевую роль играют воспалительные/иммунные

механизмы [7]. Как показали результаты недавних исследований, развитию воспалительного компонента при ОА способствует ряд факторов, среди которых важную роль отводят метаболическим расстройствам [8].

В настоящее время жировая ткань в нашем понимании превратилась из простого резервуара энергии в эндокринную железу – часть эндокринной системы. Жировая ткань является источником гормоноподобных веществ, известных как “адипокины” или “адипоцитокينات” [9]. Группа адипокинов включает медиаторы воспаления, таких как факторы комплемента В, С3 и D, гаптоглобин, фактор роста гепатоцитов, адипонектин, простагландин E2, интерлейкины (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, фактор некроза опухоли и другие.

К адипокинам относится и висфатин, основным продуцентом которого является висцеральный жир. Поэтому нарастание продукции висфатина отмечается при ожирении. Необходимо отметить, что висфатин обладает свойством повышать синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β , IL-6, TNF- α [10]. Исходя их полученных данных в настоящее время широко обсуждается роль висфатина и индуцируемых им провоспалительных цитокинов, которые вызывают общее системное воспаление низкой степени выраженности, в развитии сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, остеопороза, онкопатологии, заболеваний легких, почек и т.д. [10-21]. Предполагается, что висфатин может быть одним из патогенетических факторов и остеоартрита благодаря способности стимулировать дегградацию хряща, вызывать морфологические изменения в тканях сустава через индукцию провоспалительных медиаторов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать сывороточные концентрации висфатина у женщин постменопаузального возраста при гонартрите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели обследовали 439 женщин в постменопаузе. Из них 169 вошли в основную группу. На основании клинических и инструментальных данных обследования им был поставлен диагноз остеоартрита коленного сустава. Остальные 270 женщин были включены в контрольную группу. Они характеризовались отсутствием признаков заболевания суставов.

При составлении групп учитывали критерии включения и исключения. Критерии включения: женский пол, постменопауза, остеоартрит коленных суставов, письменное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: мужской пол, травмы и заболевания суставов, заболевания эндокринной и иммунной систем, ревматическая, психическая, онкологическая и гематологическая патология, острые или хронические воспалительные заболевания.

В таблице представлены основные характеристики женщин двух выделенных групп. Рассчитанные показатели медианы и интерквартильного размаха возраста обследованных женщин и длительности постменопаузы свидетельствуют об отсутствии различий между группами по указанным двум показателям ($p > 0,05$). Не различались представители двух групп и своим ростом ($p = 0,652$). Вместе с этим, больные с патологией суставов существенно отличались ($p < 0,001$) от лиц контрольной группы более высокими значениями веса и индекса массы тела (ИМТ).

Для выполнения лабораторных исследований использовали сыворотку периферической крови, забранной утром натощак. В отобранных образцах сыворотки исследовали концентрации висфатина при помощи иммуноферментных тест-систем «Human visfatin ELISA Kit» производства фирмы «Cusabio Biotech» (США).

Чувствительность определения висфатина составила 0,156 нг/мл, а диапазон измерения – до 40 нг/мл. При помощи иммуноферментного анализа также в сыворотке крови определяли уровни фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6). Для этого применяли количественные тест-системы для проведения иммуноферментного анализа производства «Вектор-Бест» (РФ).

Статистическую обработку полученных вариационных рядов проводили с использованием непараметрических методов, рассчитывали медиану и квартили (Me [Q1; Q3]). Результаты описательной статистики между группами сравнивали с помощью U-теста Манна-Уитни. Для оценки связей между изученными показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена (rs). Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненные исследования показали существенное отличие двух групп женщин по сывороточному уровню висфатина (рис. 1). По сравнению с представителями контрольной группы женщины с ОА коленных суставов показали нарастание системной продукции вышеуказанного адипокина ($p < 0,001$). У здоровых женщин значение висфатина составило 6,8 [4,6; 9,1] нг/мл, а в группе лиц основной группы аналогичный показатель был в 2,9 раза выше, составив 19,6 [14,2; 25,5] нг/мл.

Исследование концентраций цитокинов TNF- α и IL-6, которые обладают мощными провоспалительными и продегенеративными свойствами, также показало увеличение их сывороточных уровней при гонартрите. У пациентов с ОА коленных суставов показатели TNF- α составили 7,5 [1,9; 16,3] пг/мл, которые значительно ($p < 0,001$) превышали контрольные значения (3,3 [0,7; 7,8] пг/мл). В 3,1 раза при ОА коленных суставов у женщин были увеличены и значения IL-6 (5,2 [1,0; 14,5] пг/мл против 1,7 [0,1; 6,2] пг/мл в контроле; $p < 0,001$).

Основная характеристика женщин с ОА коленных суставов и лиц контрольной группы (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная группа (n = 270)	Основная группа (n = 169)	P
Возраст, лет	62 [55; 69]	61 [56; 68]	0,795
Длительность постменопаузы, лет	14 [7; 20]	12 [6; 19]	0,244
Рост, см	162 [150; 172]	162 [157; 162]	0,652
Вес, кг	70,5 [53; 95]	78,0 [57; 100]	<0,001
Индекс массы тела	27,2 [24,0; 31,1]	30,1 [26,5; 33,3]	<0,001

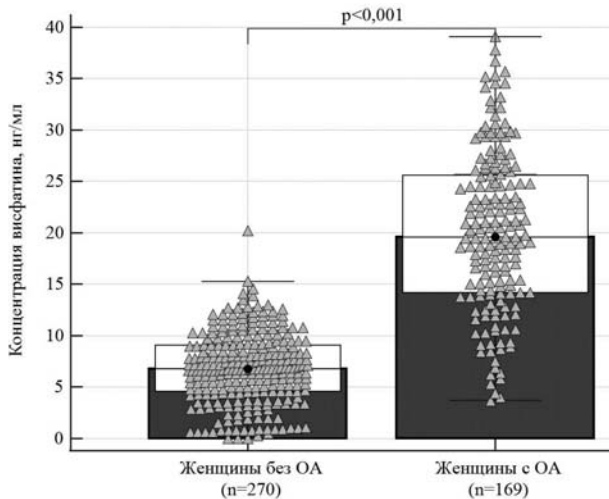


Рис. 1. Сывороточные концентрации висфатина при ОА коленных суставов у женщин постменопаузального возраста.

В общей группе женщин уровни висфатина показали прямую ассоциацию со значениями ИМТ ($rs=0,19; p<0,001$), а также концентрациями TNF- α ($rs=0,20; p<0,001$) и IL-6 ($rs=0,21; p<0,001$), что представлено соответственно на рисунках 2 и 3. Кроме того, значения висфатина имели положительные связи с отдельными клинико-инструментальными данными у женщин, имеющих ОА коленных суставов (рис. 4). Так, в основной группе была обнаружена прямая корреляция уровней висфатина с рентгенологической стадией ОА по Kellgren-Lawrence ($rs=0,20; p=0,011$) и классом функциональной недостаточности ($rs=0,22; p=0,004$).

Таким образом, выполненными исследованиями установлено существенное увеличение системной продукции висфатина у жен-

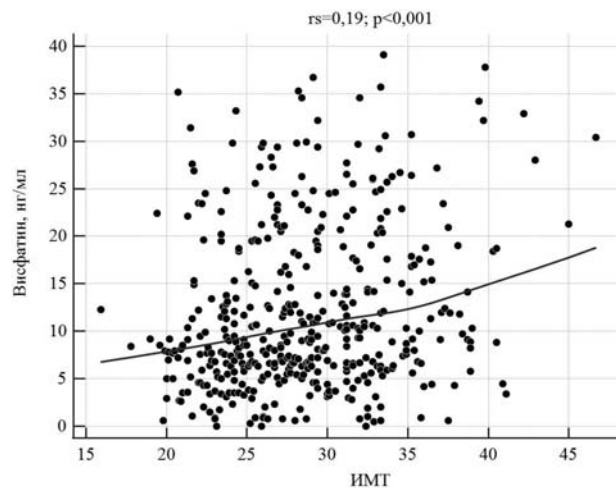


Рис. 2. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена между содержанием в сыворотке крови висфатина и индексом массы тела у женщин постменопаузального возраста.

щин постменопаузального возраста, имеющих ОА коленных суставов ($p<0,001$). Кроме того, обнаружены положительные корреляции значений висфатина с ИМТ, концентрациями TNF- α , IL-6 в общей группе женщин, а также с рентгенологической стадией ОА по Kellgren-Lawrence и функциональной недостаточностью суставов среди женщин, имеющих гонартроз ($p<0,05$). Выявленное нами увеличение продукции висфатина при ОА сочетается с результатами большинства выполненных к настоящему времени исследований [22-27] и согласуются с современными представлениями о роли метаболических нарушений в развитии остеоартрита.

Висфатин – это адипокин, основным продуцентом которого является жировая ткань, осо-

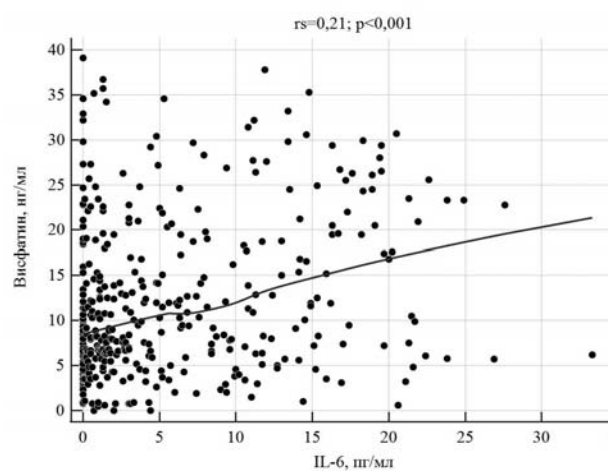
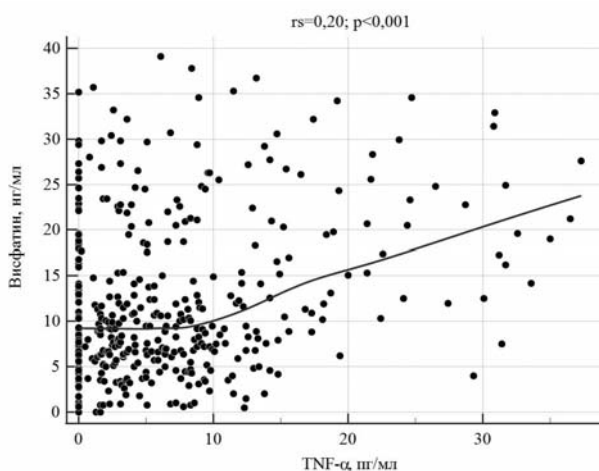


Рис. 3. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена сывороточных уровней висфатина с концентрациями TNF- α и IL-6 у женщин постменопаузального возраста.

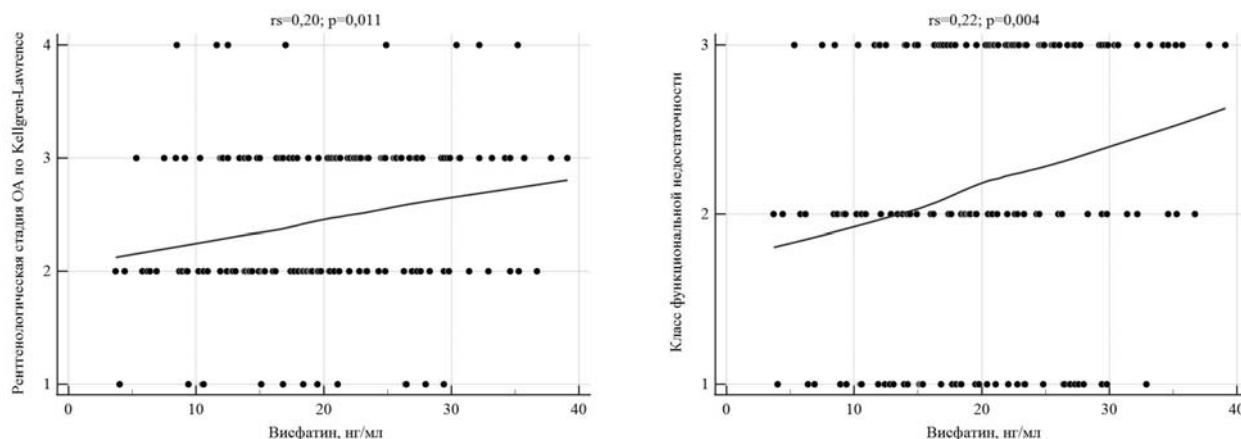


Рис. 4. Диаграммы рассеяния ранговой корреляции Спирмена сывороточных уровней висфатина с клинико-инструментальными данными у женщин постменопаузального возраста с гонартритом.

бенно висцеральная. Многочисленными исследованиями доказана экспрессия висфатина и в других тканях организма человека. Установлена широкая его экспрессия и секреция в костном мозге, печени, мышцах, сердце, плаценте, легких, почках. Висфатин также вырабатывается в кардиомиоцитах и фибробластах сердца, в клетках нервной и иммунной систем [9].

В настоящее время получены убедительные данные о продукции висфатина в тканях опорно-двигательного аппарата – мышцах, суставах, костях [10]. При остеоартрите установлена повышенная продукция висфатина в интрапателлярной жировой подушечке. Причем у пациентов с ОА из интрапателлярной подушечки висфатина выделяется больше, чем из подкожной жировой клетчатки [28]. Кроме того, источником висфатина в суставе при ОА являются и остеобласты [24]. Однако тканью, которая демонстрирует самый высокий уровень экспрессии висфатина при ОА, является синовиальная оболочка [29].

Поэтому считается, что висфатин может как поступать извне в сустав, так и образовываться в нем локально. А его биологические эффекты обуславливают воспалительный процесс в суставе и дегенерацию хрящевой ткани [9, 10, 30]. В частности, висфатин блокирует анаболическое действие инсулиноподобного фактора роста 1, который играет важную роль в гомеостазе хряща. Висфатин индуцирует синтез такого катаболического фактора для хрящевой ткани как простагландин E2. Обнаружено также свойство висфатина стимулировать экспрессию и высвобождение различных протеаз, включая ADAMTS-4, ADAMTS-5, матриксные металлопротеиназы 3 и 13, которые также оказывают катаболическое

действие на хрящевую ткань. Кроме того, висфатин индуцирует образование провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6 и др.), которые обладают мощным продегенеративным действием. Причем между висфатином и этими цитокинами формируется петля положительной обратной связи, которая способствует поддержанию длительного хронического воспаления.

Исходя из вышеизложенного, висфатин можно считать важным адипокином с катаболическими и провоспалительными свойствами, который играет определенную роль в патогенезе остеоартрита. Поэтому ожирение, при котором увеличивается продукция различных продегенеративных медиаторов, в том числе висфатина, обосновано считается фактором риска развития ОА. Ожирение обуславливает хроническое системное воспалительное состояние низкой степени выраженности через продукцию адипокинов и цитокинов, повышая риск заболевания суставов [21].

Полученные нами данные свидетельствуют не только о важной роли висфатина в развитии ОА, но и могут быть использованы при поиске биомаркеров для ранней диагностики ОА, классификации тяжести заболевания и мониторинга его прогрессирования, тестирования эффективности лечения [31]. Не менее важным представляется и изучение генетических полиморфизмов гена, кодирующего молекулы висфатина, для определения генетических факторов риска ОА. Конечно же, полученные результаты очень важны и при использовании висфатина в качестве будущей терапевтической мишени для патогенетической терапии пациентов с остеоартритом [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследование женщин постменопаузального возраста показало существенное нарастание системной продукции висфатина при остеоартрите коленных суставов ($p < 0,001$). Обнаружено также и увеличение сывороточных уровней при гонартрите продегенеративных цитокинов TNF- α и IL-6 ($p < 0,001$). Значения висфатина в группе всех обследованных женщин имеют прямые ассоциации с показателями ИМТ, TNF- α и IL-6 ($p < 0,001$). В группе пациентов, страдаю-

щих ОА коленных суставов, уровни висфатина также положительно связаны с рентгенологической стадией ОА по Kellgren-Lawrence ($p = 0,011$) и классом функциональной недостаточности ($p = 0,004$). Полученные результаты целесообразно использовать для дальнейших исследований по изучению роли висфатина в этиопатогенезе остеоартрита и оценке практической значимости его лабораторного определения у больных с этим заболеванием суставов.

Г.А. Игнатенко¹, П.Н. Федulichев², Н.А. Резниченко²

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

СИСТЕМНАЯ ПРОДУКЦИЯ ВИСФАТИНА У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Цель работы. Исследовать сывороточные концентрации висфатина у женщин постменопаузального возраста при гонартрите. Материалы и методы. Обследовано 439 женщин в постменопаузе. Из них 169 лиц, имеющих остеоартрит коленных суставов, вошли в основную группу. Остальные 270 женщин без признаков заболевания суставов составили контрольную группу. Результаты. Установлено существенное увеличение системной продукции висфатина у женщин постменопаузального возраста, имеющих остеоартрит коленных суставов ($p < 0,001$). Кроме того, обнаружены положительные корреляции значений висфатина с индексом массы тела, концентрациями TNF- α и IL-6 в общей группе женщин, а также с рентгеноло-

гической стадией остеоартрита по Kellgren-Lawrence и функциональной недостаточностью суставов среди женщин, имеющих гонаррит ($p < 0,05$). Заключение. Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой связи системной продукции висфатина с индексом массы тела, развитием гонаррита, его прогрессированием, основными провоспалительными цитокинами. Полученные результаты целесообразно использовать для дальнейших исследований и учитывать при оказании специализированной медицинской помощи женщинам постменопаузального возраста с остеоартритом коленных суставов.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеоартрит, висфатин.

Г.А. Ignatenko¹, P.N. Fedulichev², N.A. Reznichenko²

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

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

SYSTEMIC PRODUCTION OF VISFATIN IN WOMEN WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Objective. To study serum concentrations of visfatin in postmenopausal women with gonarthrit. Materials and methods. 439 postmenopausal women were examined. Of these, 169 people with knee osteoarthritis were included in the main group. The remaining 270 women without signs of joint disease formed the control group. Results. A significant increase in systemic production of visfatin was found in postmenopausal women with knee osteoarthritis ($p < 0.001$). In addition, positive correlations were found for visfatin values with body mass index, concentrations of TNF- α and IL-6 in the general group of women, as well as with the Kellgren-Lawrence radiological

stage of osteoarthritis and functional joint failure among women with gonarthrit ($p < 0.05$). Conclusion. The data obtained indicate a direct connection between the systemic production of visfatin and body mass index, the development of gonarthrit, its progression, and the main proinflammatory cytokines. It is advisable to use the results obtained for further research and take them into account when providing specialized medical care to postmenopausal women with knee osteoarthritis.

Key words: women, postmenopause, osteoarthritis, visfatin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michael J.W., Schlüter-Brust K.U., Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (9): 152-162. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152
2. World Health Organization Disease incidence, prevalence and disability. *Glob. Burd. Dis.* 2004; 3: 28-37.
3. Федулечев П.Н. Традиционные факторы риска развития остеоартрита (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи.* 2022; (4): 117-124.
4. Федулечев П.Н. Современные представления о генетике остеоартрита. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2023; 13 (1): 58-67.
5. O'Neill T.W., McCabe P.S., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology.* 2018; 32: 312-326. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.007
6. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21 (1): 16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
7. 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.
8. Seow S.R., Mat S., Ahmad Azam A. et al. Impact of diabetes mellitus on osteoarthritis: a scoping review on biomarkers. *Expert Rev Mol Med.* 2024; 26: e8. doi: 10.1017/erm.2024.7.
9. Dakroub A., A.Nasser S., Younis N. et al.. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells.* 2020; 9 (11): 2444. doi: 10.3390/cells9112444.
10. Franco-Trepate E., Guillán-Fresco M., Alonso-Pérez A. et al.. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis. *J Clin Med.* 2019; 8 (8): 1178. doi: 10.3390/jcm8081178.
11. 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. *Забайкальский государственный университет. Чита: ЗабГУ, 2021. 231 с.*
12. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ляшенко Е.Г. и др.. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с дислипидемией. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2021; 25 (1): 5-9.
13. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии.* 2013; 16 (3): 3-7.
14. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии.* 2015; 18 (2): 3-11.
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. 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.
17. 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.
18. Agbaedeng T.A., Iroga P.E., Rathnasekara V.M., Zacharia A.L. Adipokines and stroke: A systematic review and meta-analysis of disease risk and patient outcomes. *Obes Rev.* 2024; 25 (4): e13684. doi: 10.1111/obr.13684.
19. Deepika F., Bathina S., Armamento-Villareal R. Novel Adipokines and Their Role in Bone Metabolism: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2023; 11 (2): 644. doi: 10.3390/biomedicines11020644.
20. Kärberg K., Forbes A., Lember M. Unlocking the Dietary Puzzle: How Macronutrient Intake Shapes the Relation-

REFERENCES

1. Michael J.W., Schlüter-Brust K.U., Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107 (9): 152-162. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152
2. World Health Organization Disease incidence, prevalence and disability. *Glob. Burd. Dis.* 2004; 3: 28-37.
3. Fedulichev P.N. Tradicionnye faktory riska razvitiya osteoartrita (obzor literatury). *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2022; (4): 117-124 (in Russian).
4. Fedulichev P.N. Sovremennye predstavleniya o genetike osteoartrita. *Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoj mediciny.* 2023; 13 (1): 58-67 (in Russian).
5. O'Neill T.W., McCabe P.S., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology.* 2018; 32: 312-326. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.007
6. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21 (1): 16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
7. 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.
8. Seow S.R., Mat S., Ahmad Azam A. et al. Impact of diabetes mellitus on osteoarthritis: a scoping review on biomarkers. *Expert Rev Mol Med.* 2024; 26: e8. doi: 10.1017/erm.2024.7.
9. Dakroub A., A.Nasser S., Younis N. et al.. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells.* 2020; 9 (11): 2444. doi: 10.3390/cells9112444.
10. Franco-Trepate E., Guillán-Fresco M., Alonso-Pérez A. et al.. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis. *J Clin Med.* 2019; 8 (8): 1178. doi: 10.3390/jcm8081178.
11. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaja A.V. [i dr.]. Vliyanie zagrjaznenija okruzhajushhej sredy na sostojanie zdorov'ja naselenija: vzaimosvjaz' disjelementoza s razlichnoj patologiej serdechno-sosudistoj sistemy: monografija. *Zabajkal'skij gosudarstvennyj universitet. Chita: ZabGU, 2021. 231 (in Russian).*
12. Ignatenko G.A., Mulin I.V., Ljashenko E.G [i dr.]. Kachestvo zhizni bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih, associirovannoj s dislipidemiej. *Vestnik gigieny i jepidemiologii.* 2021; 25 (1): 5-9 (in Russian).
13. Povoroznjuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Rol' immunnyh faktorov v patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoza. *Problemy osteologii.* 2013; 16 (3): 3-7 (in Russian).
14. Maylyan E.A. Sovremennye predstavleniya ob jetiologii i patogeneze postmenopauzal'nogo osteoporoza. *Problemy osteologii.* 2015; 18 (2): 3-11 (in Russian).
15. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Risk postmenopauzal'nogo osteoporoza i urovni citokinov v zavisimosti ot polimorfizma rs2234693 gena ESR1. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik.* 2018; (1): 45-51 (in Russian).
16. Maylyan E.A., Ignatenko G.A., Reznichenko N.A. Urovni gormonov i markerov kostnogo obmena na pri postmenopauzal'nom osteoporoze. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2018; (1): 41-48 (in Russian).
17. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Syvoro-tochnye urovni citokinov pri postmenopauzal'nom osteoporoze. *Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoj mediciny.* 2018; 8 (1): 36-42 (in Russian).
18. Agbaedeng T.A., Iroga P.E., Rathnasekara V.M., Zacharia A.L. Adipokines and stroke: A systematic review and meta-analysis of disease risk and patient outcomes. *Obes Rev.* 2024; 25 (4): e13684. doi: 10.1111/obr.13684.
19. Deepika F., Bathina S., Armamento-Villareal R. Novel Adipokines and Their Role in Bone Metabolism: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2023; 11 (2): 644. doi: 10.3390/biomedicines11020644.
20. Kärberg K., Forbes A., Lember M. Unlocking the Dietary Puzzle: How Macronutrient Intake Shapes the Relation-

- ship between Visfatin and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60 (3): 438. doi: 10.3390/medicina60030438.
21. Varra F.N., Varras M., Varra V.K., Theodosis-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review). *Mol Med Rep*. 2024; 29 (6): 95. doi: 10.3892/mmr.2024.13219.
 22. Askari A., Arasteh P., Homayounfar R. et al.. The role of adipose tissue secretion in the creation and pain level in osteoarthritis. *Endocr Regul (2020)* 54 (1): 6–13. doi: 10.2478/enr-2020-0002
 23. Bas S., Finckh A., Puskas G.J. et al.. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014; 38 (12): 2577-83. doi: 10.1007/s00264-014-2416-9.
 24. Chen W.P., Bao J.P., Feng J. et al.. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (8): 1141–5. doi: 10.1515/CCLM.2010.230
 25. Fioravanti A., Cheleschi S., De Palma A. et al.. Can adipokines serum levels be used as biomarkers of hand osteoarthritis? *Biomarkers*. 2018; 23 (3): 265–70. doi: 10.1080/1354750X.2017.1401665
 26. Hülser M.L., Luo Y., Frommer K. et al.. Systemic versus local adipokine expression differs in a combined obesity and osteoarthritis mouse model. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 17001. doi: 10.1038/s41598-021-96545-8.
 27. Tsai C.H., Liu S.C., Chung W.H. et al.. Visfatin Increases VEGF-dependent Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells during Osteoarthritis Progression. *Cells*. 2020; 9 (5): 1315. doi: 10.3390/cells9051315.
 28. Klein-Wieringa I.R., Kloppenburg M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M. et al.. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 851-857. doi: 10.1136/ard.2010.140046.
 29. Laiguillon M.-C., Houard X., Bougault C. et al.. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2014; 16: 38. doi: 10.1186/ar4467.
 30. Шпаков А.О. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. *Трансляционная медицина*. 2019; 6 (2): 25-36.
 31. Poonpet T., Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop*. 2014; 5 (3): 319-27. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.319.
21. Varra F.N., Varras M., Varra V.K., Theodosis-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review). *Mol Med Rep*. 2024; 29 (6): 95. doi: 10.3892/mmr.2024.13219.
 22. Askari A., Arasteh P., Homayounfar R. et al.. The role of adipose tissue secretion in the creation and pain level in osteoarthritis. *Endocr Regul (2020)* 54 (1): 6–13. doi: 10.2478/enr-2020-0002
 23. Bas S., Finckh A., Puskas G.J. et al.. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014; 38 (12): 2577-83. doi: 10.1007/s00264-014-2416-9.
 24. Chen W.P., Bao J.P., Feng J. et al.. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48 (8): 1141–5. doi: 10.1515/CCLM.2010.230
 25. Fioravanti A., Cheleschi S., De Palma A. et al.. Can adipokines serum levels be used as biomarkers of hand osteoarthritis? *Biomarkers*. 2018; 23 (3): 265–70. doi: 10.1080/1354750X.2017.1401665
 26. Hülser M.L., Luo Y., Frommer K. et al.. Systemic versus local adipokine expression differs in a combined obesity and osteoarthritis mouse model. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 17001. doi: 10.1038/s41598-021-96545-8.
 27. Tsai C.H., Liu S.C., Chung W.H. et al.. Visfatin Increases VEGF-dependent Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells during Osteoarthritis Progression. *Cells*. 2020; 9 (5): 1315. doi: 10.3390/cells9051315.
 28. Klein-Wieringa I.R., Kloppenburg M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M. et al.. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 851-857. doi: 10.1136/ard.2010.140046.
 29. Laiguillon M.-C., Houard X., Bougault C. et al.. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2014; 16: 38. doi: 10.1186/ar4467.
 30. Shpakov A.O. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. *Трансляционная медицина*. 2019; 6 (2): 25-36.
 31. Poonpet T., Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop*. 2014; 5 (3): 319-27. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.319.