

УДК 616-01/-099

Цвингер С.М., Говорин А.В.

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ АДИПОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ
С ОСТЕОАРТРОЗОМ И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. Изучить содержание и прогностическое значение уровней адипокинов – адипонектина, адипсина, лептина и резистина у больных остеоартрозом с нормальной массой тела.

Материалы и методы. Обследовано 184 пациента с первичным генерализованным остеоартрозом (ОА) I-III рентгенологической стадии и нормальной массой тела. Исследовалось содержание в крови адипонектина, адипсина, лептина, резистина в зависимости от рентгенологической стадии и тяжести течения ОА. Данные обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica 10.1.

Результаты. Содержание адипонектина и адипсина снижалось по мере прогрессирования дегенеративных изменений хрящевой ткани сустава. У больных со II и III рентгенологической стадией ОА уровни указанных адипокинов были значительно ниже, чем с I, при этом различий между пациентами со II и III стадиями не отмечалось. Концентрации адипокинов – лептина и резистина в исследуемых группах существенно не менялись. Наименьшие уровни адипонектина и адипсина отмечены при тяжелом ОА, значительная разница в содержании указанных адипокинов отмечается также между пациентами с легким и средним течением. Концентрация лептина нарастала по мере увеличения тяжести процесса и была максимальной у пациентов с индексом Лекена 8-10 баллов. Содержание резистина менялось незначительно. Установлено наличие обратной связи между содержанием адипокинов: адипонектина, адипсина с рентгенологической стадией и тяжестью ОА, концентрацией СРБ и уровнем ХС ЛПВП, а также прямой связи с показателем ТГ. Уровень лептина был тем выше, чем более тяжело (индекс Лекена) и активно (концентрация СРБ) протекал ОА. Отмечена отрицательная корреляция между содержанием лептина и ХС ЛПВП.

Заключение. Таким образом, адипонектин, адипсин и лептин принимают участие в развитии и прогрессировании ОА и при отсутствии компонентов метаболического синдрома. Необходимо дальнейшее изучение роли адипокинов в патогенезе ОА с целью разработки новых подходов к терапии заболевания.

Ключевые слова: остеоартроз, адипокины, адипонектин, адипсин, лептин

Tsvinger S.M., Govorin A.V.

LEVELS OF CERTAIN ADIPOKINES IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS
AND NORMAL BODY WEIGHT.

Chita State Medical Academy, 39A, Gorky str., Chita, Russia, 672000

The aim of the research. To study the concentration and prognostic value of adipokines levels-adiponectin, adipsin, leptin and resistin in patients with osteoarthritis with normal body weight.

Materials and methods. 184 patients with primary generalized osteoarthritis (OA) of the I-III radiological stage and normal body weight were examined. Blood levels of adiponectin, adipsin, leptin, and resistin were studied depending on the x-ray stage and severity of OA. The data was processed using the Statistica 10.1.

Results. The content of adiponectin and adipsin decreased as degenerative changes in the joint cartilage progressed. In patients with II and III radiological stages of OA, the levels of these adipokines were significantly lower than with I, while there were no differences between patients with II and III stages. Concentrations of adipokines-leptin and resistin in the study groups did not change significantly. The lowest levels of adiponectin and adipsin were observed in severe OA, and a significant difference in the content of these adipokines was also observed between patients with mild and moderate course. The concentration of leptin increased as the severity of the process increased and was maximum in patients with a Leken index of 8-10 points. The content of resistin did not change much. The presence of feedback between levels of adipokines: adiponectin, adipsin with the radiographic stage and severity of OA, the concentration of CRP and HDL cholesterol level was also a direct indicator of TG. The leptin level was higher the more severe (Leken index) and active (CRP concentration) the OA was. There was a negative correlation between the content of leptin and HDL cholesterol.

Conclusion. Thus, adiponectin, adipokine and leptin are involved in the development and progression of OA and in the absence of components of the metabolic syndrome. It is necessary to further study the role of adipokines in the pathogenesis of OA in order to develop new approaches to the treatment of the disease.

Key words: osteoarthritis, adipokines, adiponectin, adipin, leptin

Несмотря на наблюдающийся в последние десятилетия очевидный прогресс в понимании патогенетических механизмов остеоартроза (ОА) и разработку лечебных мероприятий, направленных на различные звенья патологической цепи, целевых результатов лечения достигает лишь небольшая часть пациентов [1, 2]. ОА остается одной из главных причин тотального эндопротезирования суставов во всем мире [3-6]. В связи с чем ведется поиск новых мишеней для терапевтических интервенций. В настоящее время активно изучается роль метаболических нарушений при ОА и, в частности, участие адипокинов в процессах дегенерации хряща.

Цель исследования. Изучить содержание и прогностическое значение уровней адипокинов – адипонектина, адипсина, лептина и резистина у больных остеоартрозом с нормальной массой тела.

Материалы и методы. Обследовано 184 пациента (135 женщин, 49 мужчин) с первичным генерализованным ОА I-III рентгенологической стадии (критерии ACR; Альтмана, 1986 г.; Келлгрена и Лоуренса, 1975 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В анализ не включались лица с вторичным остеоартрозом, артритами любой этиологии, симптоматическими артериальными гипертензиями, ожирением при индексе массы тела (ИМТ) 30,0 и более, менопаузой, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, облитерирующими заболеваниями сосудов, острыми и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

Проводилось: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ, см) и окружности бедер (ОБ, см). Рассчитывались: индекс массы тела (ИМТ, масса тела, кг/рост, м²), отношение ОТ/ОБ; индекс тяжести течения ОА (индекс Лекена). В сыворотке крови (венозной) определяли: уровень триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), глюкозы натощак, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена.

Исследование содержания в крови адипонектина, адипсина, лептина, резистина проводилось методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора Human Metabolic Panel фирмы Biolegend.

Данные обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica 10.1. Статистическая значимость различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении вариационных рядов, и с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличающемся от нормального. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Наряду с этим был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и статистики тау Кендалла.

Результаты и обсуждение. Пациенты обследуемой группы были преимущественно среднего возраста, медиана по данному показателю составила 45,2 года, имели нормостенический тип телосложения. Более чем у половины больных определялась II рентгенологическая стадия ОА с локализацией в коленных, тазобедренных суставах, суставах кистей, позвоночника и средний уровень интенсивности болевого синдрома согласно визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Тяжесть течения ОА по альгофункциональному индексу Лекена в большинстве случаев оценивалась как средняя (44%), легкая степень отмечалась у 26%, тяжелое течение зафиксировано у 28% больных. Клиническая и конституционально-физиологическая характеристика больных первичным остеоартрозом представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая и конституционально-физиологическая 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 (степень тяжести ОА), баллов	До 4 баллов	49	26
	5-7 баллов	84	46
	8-10 баллов	51	28
		M±SD	
ИМТ, кг/м ²		24,8±2,7	
ОТ, см		73,6±6,4	
ОБ, см		98,0±6,1	
ОТ/ОБ		0,75±1,1	

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 (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика лабораторных показателей больных первичным остеоартрозом

Показатель	Значение 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	1,6 [0,92; 1,19]
ТГ, ммоль/л	1,93 [1,51; 2,22]

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. Согласно полученным данным, 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 (табл. 3). Концентрации адипокинов — лептина и резистина в исследуемых группах существенно не менялись.

Таблица 3

Содержание адипокинов в крови больных ОАв 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	
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 (табл. 4). 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 4

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, р*
Адипонектин, 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

Прогностическая ценность определения адипонектина, адипсина, лептина и резистина изучалась с использованием корреляционного анализа. Установлено наличие обратной связи между содержанием адипокинов: адипонектина, адипсина с рентгенологической стадией ($r=-0,8$) и тяжестью ($r=-0,6$) ОА, концентрацией СРБ и уровнем ХС ЛПВП ($r=-0,3$), а также прямой связи с показателем ТГ ($r=0,6$). Уровень лептина был тем выше, чем более тяжело

(индекс Лекена) и активно (концентрация СРБ) протекал ОА ($r=0,6$). Отмечена отрицательная корреляция между содержанием лептина и ХС ЛПВП ($r=-0,7$).

Адипонектин (ACR ρ 30), являясь белком системы комплемента, имеет широкий диапазон эффектов при заболеваниях, протекающих с низкоинтенсивным воспалительным компонентом [7]. Его роль при ОА изучалась в ряде работ, результаты свидетельствовали о повышении уровня адипонектина у больных ОА [8]. В литературе есть сведения о пониженном уровне адипонектина в сыворотке крови больных ОА по сравнению с группой здоровых лиц, и наибольшее снижение концентрации адипонектина наблюдается при более тяжелых формах заболевания [9]. Также S. Honsawek с соавт., 2010 г. исследуя группу пациентов с остеоартрозом коленных суставов, отмечали отрицательную корреляцию между уровнем адипонектина и рентгенологической стадией ОА [10].

Известна роль адипина в развитии и прогрессировании ОА [11]. Показано снижение уровня этого гормона у больных ОА относительно здоровых лиц, обратная связь со стадией и тяжестью процесса [12-14]. Полученные нами данные по адипонектину и адипину свидетельствуют о снижении уровней этих адипокинов у больных ОА по мере прогрессирования процесса.

Лептин и резистин принимают активное участие в жировом обмене, формировании инсулинорезистентности. Лептин в патогенезе ОА проявляет себя как провоспалительный адипокин, индуцируя синтез матриксных металлопротеиназ в хондроцитах, тем самым способствует дегенерации хряща и поддержанию воспаления [13, 15]. Резистин и его рецепторы задействованы в метаболизме хондроцитов. 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 [15, 16]. Гиперэкспрессия резистина в хряще при ОА коррелирует со степенью его разрушения [16, 17]. 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) и активности (концентрация СРБ) 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.

Заключение. Таким образом, адипонектин, адипин и лептин принимают участие в развитии и прогрессировании ОА и при отсутствии компонентов метаболического синдрома. Необходимо дальнейшее изучение роли адипокинов в патогенезе ОА с целью разработки новых подходов к терапии заболевания.

Список литературы:

1. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018. 56 (1). 70-81. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>.
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019. 13 (2). 9-21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018. 46 (1). 32-39. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.
4. Wallace I.J., Worthington S., Felson D.T., et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. Proc Natl Acad Sci USA. 2017 Aug 29. 114 (35). 9332-9336. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703856114>.

5. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019. 13 (4). 11-17. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>.
6. Martel-Pelletier J., Barr A.J., Cicuttini F.M., Conaghan P.G., Cooper C., Goldring M.B., Goldring S.R., Jones G., Teichtahl A.J., Pelletier J.P. Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2016 Oct 13. 2. 16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>.
7. Терещенко И.В., Каменских Я.А., Суслина А.А. Адипонектин в норме и патологии. Терапевтический архив. 2016. 88 (12). 126-132. doi: 10.17116/terarkh20168812126-132
8. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015. 53 (5). 542-552. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552>
9. Доронина И.В., Заводовский Б.В., Никитина Н.В., Яшина Ю.В. и др. Клинико-патогенетическое значение определения уровня адипонектина в сыворотке крови больных с остеоартрозом. Паллиативная медицина и реабилитация. 2010. (1). 31-33.
10. Honsawek S., Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. Arch Med Res. 2010. 41(8). 593-598. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.11.007>
11. Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. Артериальная гипертензия. 2015. 21 (4). 356-370. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370>.
12. Fernandez-Puente P., Mateos J., Fernandez-Costa C., Oreiro N., Fernandez-Lopez C., Ruiz-Romero C., Blanco F.J. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. J Proteome Res 2011. (10). 5095-5101.
13. Martel-Pelletier J., Raynauld J.P., Dorais M., Abram F., Pelletier J.P. 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. Rheumatology 2016. (55). 680-688.
14. Valverde-Franco G., Tardif G., Mineau F., Pare F., Lussier B., Fahmi H., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. High in vivo levels of adiponectin lead to increased knee tissue degradation in osteoarthritis: data from humans and animal models Rheumatology 2018. (57). 1851-1860 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key181>.
15. Заводовский Б.В., Никитина Н.В., Яшина Ю.В., Полякова Ю.В., Доронина И.В., Попов Д.А., Зборовская И.А., Сивордова Л.Е. Прогностическое значение определения уровня адипонектина-лептина у больных с остеоартрозом. Профилактическая и клиническая медицина. 2011. 2 (2). 31-35.
16. Попов Д.А., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Фофанова Н.А., Зборовская И.А. Клинико-патогенетическое значение определения уровня резистина в сыворотке крови больных остеоартрозом. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011. (2). 109-111.
17. Azamar-Llamas D., Hernández-Molina G., Ramos-Ávalos B., Furuzawa-Carballeda G. Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis Mediators of Inflammation. 2017. (5468023). 26 <https://doi.org/10.1155/2017/5468023>

References:

1. Karateev A.E., Lila A.M. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. Rheumatology Science and Practice. 2018. 56 (1). 70-81. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>. in Russian.
2. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Modern Rheumatology Journal. 2019. 13 (2). 9-21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>. in Russian.

3. Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2018. 46 (1). 32–39/ [https://doi.org/ 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39). in Russian.
4. Wallace I.J., Worthington S., Felson D.T., et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Aug 29. 114(35). 9332-9336. [https://doi.org/ 10.1073/pnas.1703856114](https://doi.org/10.1073/pnas.1703856114)
5. Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia Modern Rheumatology Journal. 2019. 13 (4). 11-17. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>. in Russian.
6. Martel-Pelletier J., Barr A.J., Cicuttini F.M., Conaghan P.G., Cooper C., Goldring M.B., Goldring S.R., Jones G., Teichtahl A.J., Pelletier J.P. Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2016 Oct 13. 2. 16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>
7. Honsawek S., Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. Arch Med Res. 2010. 41 (8). 593–598. [https://doi.org/ 10.1016/j.arcmed.2010.11.007](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.11.007)
8. Strebkova E.A., Alekseeva L.I. Osteoarthritis and obesity. Rheumatology Science and Practice. 2015. 53 (5). 542-552. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552>. in Russian.
9. Doronina I.V., Zavodovsky B.V., Nikitina N.V., Yashina Yu.V., etc. Clinical and pathogenetic significance of determining the level of adiponectin in the blood serum of patients with osteoarthritis. Palliative medicine and rehabilitation. 2010. (1). 31-33. in Russian.
10. Honsawek S., Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. Arch Med Res. 2010. 41 (8). 593–598. [https://doi.org/ 10.1016/j.arcmed.2010.11.007](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.11.007)
11. Kovaleva Yu. V. Hormones of adipose tissue and their role in the formation of hormonal status and pathogenesis of metabolic disorders in women. Arterial hypertension. 2015. 21 (4). 356–370. [https://doi.org/ 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370). in Russian.
12. Fernandez-Puente P., Mateos J., Fernandez-Costa C., Oreiro N., Fernandez-Lopez C., Ruiz-Romero C., Blanco F.J. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. J Proteome Res 2011. (10). 5095-5101.
13. Martel-Pelletier J., Raynauld J.P., Dorais M., Abram F., Pelletier J.P. 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. Rheumatology. 2016. (55). 680-688.
14. Valverde-Franco G., Tardif G., Mineau F., Pare F., Lussier B., Fahmi H., Pelletier J-P., Martel-Pelletier J. High in vivo levels of adiponectin lead to increased knee tissue degradation in osteoarthritis: data from humans and animal models Rheumatology 2018. (57). 1851-1860 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key181>
15. Zavodovsky B.V., Nikitina N.V., Yashina Yu. V., Doronina I. V., Popov A.D., Zborovskaya I.A., Sivordova L.E. Pathogenetic significance value of leptin level determination in osteoarthritis patients. Preventive and clinical medicine. 2011. 2 (2). 31-35. in Russian.
16. Popov A.D., Zavodovsky B.V., Sivordova L.E., Fofanova N.A., Zborovskaya I.A. Clinical and pathogenetic significance of serum resistin determination in osteoarthritis patients. Journal of VolgSMU. 2011. (2). 109-111. in Russian.
17. Azamar-Llamas D., Hernández-Molina G., Ramos-Ávalos B., Furuzawa-Carballeda G. Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis Mediators of Inflammation. 2017.(5468023). 26 [https://doi.org/ 10.1155/2017/5468023](https://doi.org/10.1155/2017/5468023)