

## Ортопедія і травматологія

УДК: 616.72-018.36-007.248-02-092-056.257

ДО ПАТОГЕНЕЗУ ОСТЕОАРТРОЗУ,  
АСОЦІЙОВАНОГО З ОЖИРІННЯМБур'янов О.А.<sup>1</sup>, Кваша В.П.<sup>1</sup>, Купрій В.О.<sup>2</sup>, Скобенко Є.О.<sup>2</sup>, Скобенко О.Є.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна<sup>2</sup>Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій  
НАН України», Київ, Україна

Остеоартроз – мультифакторіальне захворювання, яке ініціюється взаємодією генетичних факторів і факторів середовища (метаболічних, механічних, включаючи травматичні), що призводить до порушення властивостей хрящової тканини з наступним поширенням патологічного процесу на всі структурні елементи суглоба та призводить до розвитку персистуючого запалення. Захворювання зустрічається в 6,4–12,0 % жителів планети. Значна поширеність остеоартрозу у осіб, що страждають на ожиріння, є актуальною проблематикою сьогодення. Поруч з цим ожиріння є епідемією 21 сторіччя. Перед дослідниками виникає подвійний виклик у терапії даних патологій. Класично розглядається виключно біомеханічний вплив ожиріння. Але варто звернути увагу і на гуморальні аспекти цього багатфакторного захворювання. Розуміння патофізіології адипокінів розширить можливості для лікування остеоартрозу не тільки у пацієнтів з ожирінням, а і в загальній популяції. У цьому огляді коротко висвітлено вплив адипокінів на розвиток та прогресування остеоартрозу у пацієнтів з ожиріння.

**Keywords:** адипокініни, лептин, аподенектин, резестин.



**Цитуйте українською:** Бур'янов ОА, Кваша ВП, Купрій ВО, Скобенко ЄО, Скобенко ОЄ. До патогенезу остеоартрозу, асоційованого з ожирінням. Експериментальна і клінічна медицина. 2023;92(1):60-70. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.1.bkk>

**Cite in English:** Buryanov OA, Kvasha VP, Kuprii VO, Skobenko EO, Skobenko OE. On the pathogenesis of obesity-associated osteoarthritis. Experimental and Clinical Medicine. 2023;92(1):60-70. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.1.bkk> [in Ukrainian].

Проблема остеоартрозу (ОА) є однією з найбільш актуальних у сьгоднішній медицині. З даними Nelson A.E. (2018) ОА вражає 240 мільйонів людей у всьому світі, приблизно 10,8 % чолові-

ків і 18,0 % жінок старше 60 років, несучи із собою значну захворюваність, включаючи інвалідність і зниження якості життя, а також сприяє смертності. Остеоартроз (ОА) – мультифакторіальне

Відповідальний автор: Скобенко Є.О.  
Україна, 04053, м. Київ,  
вул. Вознесенський узвіз, 22.  
E-mail: [skobenko1@gmail.com](mailto:skobenko1@gmail.com)

Corresponding author: Skobenko E.O.  
Ukraine, 04053, Kyiv,  
Voznesensky Uzviz str., 22.  
E-mail: [skobenko1@gmail.com](mailto:skobenko1@gmail.com)

CC BY-NC-SA

захворювання, яке ініціюється взаємодією генетичних факторів і факторів середовища (метаболічних, механічних, включаючи травматичні), що призводить до порушення властивостей хрящової тканини з наступним поширенням патологічного процесу на всі структурні елементи суглоба та призводить до розвитку персистуючого запалення. ОА – одне з найбільш розповсюджених дистрофічно-дегенеративних захворювань суглобів, яке зустрічається в 6,4–12,0 % жителів планети. В загальній структурі патології суглобів, в осіб старше 60 років, дане захворювання зустрічається в 80,0 % випадків, в 10,0–30,0 % пацієнтів призводить до втрати працездатності різного ступеня. За останнє десятиліття зростання захворюваності на ОА збільшилась у 5–9 разів та має тенденцію до «омолодження», що, в свою чергу, потребує значних фінансових затрат в сфері охорони здоров'я [1–3].

Ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) є хронічним захворюванням, що спричинене комплексним впливом генетичних, метаболічних, психологічних факторів. Надлишок жирової тканини збільшує ризик ускладнень і погіршує перебіг інших захворювань та патологічних станів [4; 5]. Поширеність ожиріння, згідно літературних джерел (США, 2017–2018) становить до 40,0 % серед дорослого населення [6]. Зважаючи на значну поширеність та тенденцію зростання захворюваності на ожиріння, формуються когорта пацієнтів, що страждають ожирінням та ОА одночасно. Поширеність ОА у осіб з ожирінням становить біля 60,0 % [7]. Актуальність визначення взаємозв'язків між ожирінням та ОА спричинена не тільки значною поширеністю, а і клінічною значимістю ожиріння у питанні терапії ОА.

**Мета дослідження** – на основі вивчення літературних джерел визначити сучасні погляди на особливості

патогенезу остеоартрозу, асоційованого з ожирінням.

#### **Матеріал та методи**

Проведено аналіз літературних джерел шляхом використання бази даних MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL, EMBASE, Science Citation Index (Web of Science), Science direct та Scopus за пошуком: остеоартроз, ожиріння, остеоартроз асоційований з ожирінням. Предметом оцінки є патогенетичний взаємозв'язок даних захворювань.

#### **Результати та їх обговорення**

Механічний фактор в розвитку ОА є доведеним чинником загалом і при надмірній масі тіла зокрема. Такий взаємозв'язок підтверджений багатьма дослідженнями і за змістом полягає в тому, що посередником зв'язку між ожирінням та ОА є біомеханічні фактори, які реалізуються через перерозподіл збільшеної маси тіла на опорні суглоби. Однак, біомеханічними факторами не можливо пояснити виникнення та суттєву частку ОА суглобів кистей у пацієнтів, які мають підвищений індекс маси тіла [8].

Тому, слід прийняти до уваги комплексність та багатофакторність впливу ожиріння на розвиток, прогресування та лікування ОА. В контексті взаємодії ОА та ожиріння зростає потреба у дослідженні метаболічного впливу жирової тканини. Все більше доказів демонструють взаємозв'язок ожиріння та ОА не тільки виключно з позиції механічного впливу, а і на клітинному рівні. Жирова тканина опосередковано, через макрофаги індукує хронічну продукцію прозапальних цитокінів та активує шляхи запалення, що мають вплив на регуляцію метаболізму хрящової та кісткової тканини [9]. Беручи до уваги прозапальну активність жирової тканини, формується підґрунтя для розширеного розуміння впливу ожиріння на розвиток ОА [10].

Ожиріння характеризується підвищеним рівнем адипокінів загалом та лептину зокрема, які зумовлюють розвиток запальних та дегенеративних захворювань суглобів [9].

**Лептин.** Джерелом лептину є жирова тканина, відповідно при її надлишку зростає рівень лептину у сироватці крові, здійснюючи системний вплив [11]. Лептин – цитокиноподібний гормон з плейотропними ефектами, який бере участь у контролі різних фізіологічних процесів, а також в діяльності імунної системи, викликає синтез ейкозаноїдів та продукцію прозапальних цитокінів моноцитами і макрофагами шляхом активації STAT-3 або ядерного фактора каппа Р (NF- $\kappa$ P), сприяє активації фагоцитарної функції, впливає на ріст, диференціювання і Т-клітинну активацію, проліферацію, диференціювання, активацію та цитотоксичність натуральних кілерів, модулює активність Т-хелперів у клітинній імунній відповіді, регулює гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему та гальмує синтез кортизолу. Рівень лептину прямо корелює з масою жирової тканини, а також – зі ступенем запалення [10].

В контексті специфічності впливу лептину на ОА інформаційними є дослідження які вказують, що його джерелом виступають суглобові структури такі як: синовіальна оболонка, суглобовий хрящ та підколінна жирова тканина [11–13]. Приймаючи до уваги системний вплив лептину, важливо встановити його безпосередній вплив на хрящ та суглобові структури. Дослідження Yaoukasli та Natipoglu (2015) *in vitro* на культивованих хондроцитах з обробкою людським рекомбінантним лептином продемонстрували, що реалізація впливу лептину здійснюється через сигнальні шляхи MAPK (p38, JNK і MEK) і NF- $\kappa$ B [14]. Катаболічний вплив лептину продемонстрований зокрема за

рахунок підвищення матричних металопротеїназ (MMP), що встановлено Bao та Chen (2010) при дослідженні хрящової тканини у щурів *in vivo* [15]. Окрім вказаних шляхів реалізації, лептин здійснює опосередкований вплив, через активацію шляху NF- $\kappa$ B, на продукцію прозапальних цитокінів IL-6, IL-8 синовіоцитами та IL-1  $\beta$  хондроцитами [16].

Дослідженнями синовіальної рідини Koskinen та Vuolteenaho (2011) продемонстровано позитивну кореляцію рівнів MMP-3 ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ;  $[823,2\pm 73,3]$  нг/мл) і MMP-1 ( $r=0,41$ ;  $p<0,001$ ;  $[16,7\pm 1,5]$  нг/мл) та лептином ( $[20,4\pm 2,2]$  нг/мл) у пацієнтів з ОА [17].

Результати клінічних досліджень взаємозв'язку між лептином, ожирінням та ОА є різноплановими. Дослідження рівня лептину у сироватці крові Karvonen-Gutierrez та Harlow (2013) встановили, що підвищення рівня лептину на 5 нг/мл збільшувало ризик ОА на 38 % [95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,26–1,52] [18]. Ku та Lee (2009) повідомляли, що рівні лептину синовіальної рідини корелюють між контрольною групою (медіана 2,05 нг/мл; діапазон 1,0–4,6) та групою з ОА (медіана 4,40 нг/мл; діапазон 0,5–15,8;  $p=0,006$ ) і відповідно тяжкістю ОА ( $p=0,0125$ ) [19]. Порівняльні дослідження впливу ІМТ та лептину на ризик розвитку ОА вказують, що співвідношення стандартизованих коефіцієнтів для непрямого/загального ефекту, розрахованого за допомогою методу добутку коефіцієнтів, становило 0,49 впливу ІМТ на розвиток ОА, шляхом прозапального впливу лептину [20]. Клінічні спостереження впливу лептину на втрату об'єму хряща ( $p\leq 0,032$ ) вказують на взаємозв'язок лептину та прогресування ОА [21].

На противагу, дослідження Воег та Spil (2012) свідчать про відсутність зв'язку між рівнем лептину у плазмі крові і синовіальним запаленням та ушкодженням хряща колінного суглоба [22].

Berry та Jones (2011) на підставі власних досліджень, шляхом використання магнітно-резонансної томографії, також доводять відсутність взаємозв'язку між ступенем ушкодження хряща та показниками рівня лептину [23].

**Адипонектин.** Адипонектин – секреторний білок, що представлений в організмі у вигляді кількох ізоформ та має різні молекулярні маси: низькомолекулярний (тример), середньомолекулярний (гексамер) та високомолекулярний (мультимер), що обумовлює різноманітність його біологічних функцій [24]. Дослідження демонструють участь адипонектину в обміні ліпідів, чутливості до інсуліну, впливу на запальні реакції, як при гострих так і при хронічних захворюваннях [25]. Сучасні дослідження вказують на обернено-пропорційний взаємозв'язок між сироватковим рівнем адипонектину та ожирінням [22; 23]. Адипонектин характеризується двома протилежними властивостями: як протизапальною, так і прозапальною дією. Про опосередкований катаболічний механізм впливу адипонектину на хондроцити через p38 MARK, Erk1/2 і JNK, що стимулює вироблення NO, IL-6, MMP-1 і MMP-3, повідомили у дослідженні *ex vitro* та *in vitro* Koskinen та Juslin (2011) [26]. Junker та Frommer (2017) доводять пряму залежність між рівнем адипонектину та формуванням первинних остеофітів при ОА. Дана позиція ґрунтується на результатах імуногістохімічного дослідження стимуляції культивованих остеобластів адипонектином, що призвело до збільшення вивільнення IL6, IL8 та MMP-1 у 5,7 разів у порівнянні з контрольною групою [27]. Полярну відмінність впливу адипонектину продемонстрували Delessa Challa та Rais (2010), які стверджують, що адипонектин призводить до посилення експресії колагену 2 типу, агрекану та Sox9 у хондроцитах, що у свою чергу

призводить до їх проліферації та диференціації [28]. Схожий вплив адипонектину на прогресування ОА доводять Tsu-Hsin Chena та Linda Chen (2006). При обробці первинних хондроцитів адипонектину, з наступним впливом IL-1 $\beta$  було встановлено стимуляцію продукції тканинного інгібітора металопротеїназ 2 (TIMP-2) та часткове блокування експресії MMP-13 [29].

Подальші дослідження вказують на багатофакторність фізіологічного впливу адипонектину в залежності від шляхів реалізації та клітин ефektorів, здійснюючи одночасно прозапальний та протизапальний вплив [25]. У питанні клінічної значимості проведенні дослідження неоднозначні, зокрема через кореляцію рівня адипонектину та розвитку і прогресування ОА. Так, Koskinen та Juslin (2011) повідомили про позитивну кореляцію адипонектину та олігомерного матричного білка хряща ( $r=0,55$ ;  $p=0,001$ ), що в свою чергу є маркером ступеня деградації хряща при ОА [26].

Однак, численні дослідження вказують на підвищення рівнів адипонектину при ревматоїдному артриті та не відмічають даного взаємозв'язку при ОА [30–32]. Про відсутність клінічної значимості між рівнем адипонектину у хворих на ОА та контрольної групи ( $[2428,0\pm 245,1]$  проти  $[2030,3\pm 399,4]$  нг/мл;  $p=0,4$ ) повідомили Honsawek та Chayanupatkul (2010), хоча зазначили значну зворотною кореляцію між тяжкістю ОА оціненою за рентгенологічними критеріями Келлгрена-Лоуренса та рівнем концентрації адипонектину у сироватці крові та синовіальній рідині ( $[r=-0,68$ ;  $p < 0,001]$  і  $[r = -0,47$ ;  $p < 0,001]$  відповідно) [33].

В протилежність такій позиції, результати дослідження Yusuf та Ioan-Facsinay (2011) продемонстрували, що вищі рівні адипонектину знижують ризик прогресування ОА кисті [34]. Подібні результати досліджень Zheng Xu (2016)

вказують про обернено-пропорційний зв'язок між рівнем адипонектину та рентгенологічною тяжкістю ОА колінного суглоба ( $\beta = -0,012$ ; 95 % ДІ  $[-0,021] \div [-0,002]$ ) [35]. Massengale та Lu (2012) вказують на відсутність клінічної значимості ролі рівня адипонектину та рентгенографічною тяжкістю АО кисті [36].

**Резистин.** Резистин поліпептидний гормональний білок, що відноситься до сімейства резистиноподібних молекул (RELM) [37]. Джерелом експресії резистину є адипоцити, а преважуючу роль у продукції відіграють макрофаги [38]. Дослідження концентрацій резистину у плазмі крові серед літніх людей продемонструвало позитивну кореляцію ( $p < 0,05$ ) у групі дослідження із зайвою вагою/ожирінням ( $[1778 \pm 109]$  пг/мл) на відміну від контрольної групи у літніх людей із нормальною вагою ( $[1207 \pm 225]$  пг/мл) [39]. Подібні результати продемонстрували у дослідженні 150 пацієнтів Philp та Collier (2017), вказуючи на підвищення середніх концентрацій резистину у пацієнтів з ОА та ожирінням, у порівнянні з пацієнтами з ОА та нормальною вагою ( $p < 0,05$ ) [40]. Прозапальний вплив резистину на суглобовий хрящ обумовлений підвищенням вироблення хондроцитами ММП та опосередковано, через шлях NF- $\kappa$ B, збільшенням транскрипції запальних цитокінів (IL-6, TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ ) [41]. Результатами досліджень синовіальної рідини Koskinen та Vuolteenaho (2014) продемонстрували взаємозв'язок між резистином та прозапальними цитокінами: IL-6 ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ) з ММП-1 ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,004$ ) і ММП-3 ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,024$ ) [42]. Описана слабка асоціація резистину плазми крові у гістологічно-оціненому запаленні синовіальної тканини колінних суглобів у хворих з ОА ( $p = 0,026$ ;  $r^2 = 0,038$ ) [22]. У дослідженні змін хряща колінного суглобу, за допомогою маг-

нітно-резонансної томографії, виявлено значну кореляцію між рівнем резистину плазми крові та ушкодженням латерального виростка стегнової кістки ( $p < 0,05$ ), медіального та латерального виростків великогомілкової кістки ( $p < 0,05$ ) [43]. Про зв'язок між рівнем резистину у синовіальній рідині та ушкодженням хряща колінного суглоба при оцінці за шкалою Noyes ( $r = 0,543$ ;  $p < 0,001$ ) повідомили у своєму дослідженні Song та Guan (2016), але вони зауважують, що клінічно-значимим є взаємозв'язок резистину плазми крові, а не резистину синовіальної рідини. У 5-річному когортному дослідженні продемонстровано зв'язок між резистином плазми крові та рентгенологічно-оціненим прогресуванням ОА колінного суглоба ( $r = 1,222$ ;  $p = 0,001$ ) [44].

У своїх дослідженнях Spil та Welsing (2012) засвідчили відсутність зв'язку між резистином, ОА та ІМТ, зокрема, за можливої неінформативності оцінки ожиріння за допомогою ІМТ [45]. Інші автори також не виявили взаємозв'язок між рівнем резистину та ОА колінного суглоба [46; 35].

У дослідженнях ОА суглобів кисті питання впливу резистину також залишається дискусійним. Дослідження Choe та Bae (2011) виявили наявність взаємозв'язку резистину плазми крові та рентгенологічно-оціненою ерозією у пацієнтів з ОА кисті ( $p = 0,028$ ) [47]. Але у іншому ретроспективному дослідженні резистин плазми крові не корелював з рентгенологічними ознаками ОА кисті [36].

Дискусійність та неоднозначність результатів як патофізіологічних, так і клінічних досліджень пов'язана з їх значною різноплановістю структури та моделі. Також, ґрунтуючись на вище описаних результатах, особливу увагу привертає і відмінна розповсюдженість адипокінів у різних суглобах при ОА, що визначено у дослідженні Azamar-Llomas et al. та представлено в таблиці [48].

Таблиця. Розповсюдженість адипокінів у суглобах при ОА

|             | Кисть | Плечовий | Кульшовий | Колінний |
|-------------|-------|----------|-----------|----------|
| Лептин      | н/д   | +        | +         | +++      |
| Адипонектин | -     | +        | ++        | +        |
| Резистин    | ++    | н/д      | ++        | +        |

Примітка: н/д – немає даних.

Враховуючи значний інтерес та інтенсивність досліджень зв'язку адипокінів та ОА, протягом останніх років накопичився значний обсяг знань фізіології адипокінів, тому продовжується їх подальше дослідження. До переліку додаються і інші адипокіни, такі як: вісфатин, несфатин-1, васпатин, ліпокалін-2, оментин-2, чимерін, які потребують подальших досліджень для визначенні їх ролі у патогенезі ОА.

#### Висновки

Застосування сучасних технологічних методів досліджень надають змо-

гу все глибше розуміти складний молекулярний зв'язок ОА з ожирінням. Адипокіни формують потенціал до визначення додаткової патогенетичної ланки розвитку та прогресування ОА у пацієнтів з ожирінням, що формує потенційно новий підхід у розробці та впровадженні методів профілактики та терапії ОА у пацієнтів з ожирінням. Однак, погляди на кореляційні зв'язки адипокінів з ОА доволі відмінні (прямий, зворотній і навіть відсутній), що потребує подальшого вивчення.

**Конфлікт інтересів** відсутній.

#### References

1. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):160-7. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000479. PMID: 29227353.
2. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(3):319-25. DOI: 10.1016/j.joca.2017.11.014. PMID: 29229563;
3. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1323-30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. PMID: 24553908.
4. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. PMID: 19299006;
5. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001;17(11-12):953-66. DOI: 10.1016/s0899-9007(01)00672-4. PMID: 11744348.
6. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief.* 2020;(360):1-8. PMID: 32487284.
7. Li G, Yin J, Gao J, Cheng TS, Pavlos NJ, Zhang C, Zheng MH. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):223. DOI: 10.1186/ar4405. PMID: 24321104.

8. Plotz B, Bomfim F, Sohail MA, Samuels J. Current Epidemiology and Risk Factors for the Development of Hand Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(8):61. DOI: 10.1007/s11926-021-01025-7. PMID: 34216294
9. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011;6:30. DOI: 10.1186/1749-799X-6-30. PMID: 21676245;
10. Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK, South S, Mehta-D'souza P, Griffin TM. Fundamentals of OA. An initiative of Osteoarthritis and Cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(4):501-15. DOI: 10.1016/j.joca.2021.06.013. PMID: 34537381.
11. Miller GD, Nicklas BJ, Davis CC, Ambrosius WT, Loeser RF, Messier SP. Is serum leptin related to physical function and is it modifiable through weight loss and exercise in older adults with knee osteoarthritis? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1383-90. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802737. PMID: 15278105.
12. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Feijt C, De Clerck L, Verhaar JA, Zuurmond AM, et al. Cytokine production by infrapatellar fat pad can be stimulated by interleukin 1 $\beta$  and inhibited by peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$  agonist. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):1012-8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200688. PMID: 22307941.
13. Conde J, Scotece M, Lopez V, Abella V, Hermida M, Pino J, Lago F, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Differential expression of adipokines in infrapatellar fat pad (IPFP) and synovium of osteoarthritis patients and healthy individuals. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):631-3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204189. PMID: 24099837.
14. Yaykasli KO, Hatipoglu OF, Yaykasli E, Yildirim K, Kaya E, Ozsahin M, Uslu M, Gunduz E. Leptin induces ADAMTS-4, ADAMTS-5, and ADAMTS-9 genes expression by mitogen-activated protein kinases and NF- $\kappa$ B signaling pathways in human chondrocytes. *Cell Biol Int.* 2015;39(1):104-12. DOI: 10.1002/cbin.10336. PMID: 25045124.
15. Bao JP, Chen WP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep.* 2010;37(7):3265-72. DOI: 10.1007/s11033-009-9911-x. PMID: 19876764.
16. Conde J, Scotece M, Lopez V, Gomez R, Lago F, Pino J, et al. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes. *PLoS One.* 2012;7(12):e52533. DOI: 10.1371/journal.pone.0052533. PMID: 23285079.
17. Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, Moilanen T, Moilanen E. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1):57-64. PMID: 21345293.
18. Karvonen-Gutierrez CA, Harlow SD, Mancuso P, Jacobson J, Mendes de Leon CF, Nan B. Association of leptin levels with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of midlife women. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(6):936-44. DOI: 10.1002/acr.21922. PMID: 23281224.
19. Ku JH, Lee CK, Joo BS, An BM, Choi SH, Wang TH, Cho HL. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(12):1431-5. DOI: 10.1007/s10067-009-1242-8. PMID: 19662330.
20. Fowler-Brown A, Kim DH, Shi L, Marcantonio E, Wee CC, Shmerling RH, Leveille S. The mediating effect of leptin on the relationship between body weight and knee osteoarthritis in older adults. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):169-75. DOI: 10.1002/art.38913. PMID: 25302634.

21. Martel-Pelletier J, Raynaud JP, Dorais M, Abram F, Pelletier JP. 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 (Oxford)*. 2016;55(4):680-8. DOI: 10.1093/rheumatology/kev408. PMID: 26660640.
22. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JW, Lafeber FP, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):846-53. DOI: 10.1016/j.joca.2012.05.002. PMID: 22595228.
23. Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, Wluka AE, Maciewicz RA. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):700-7. DOI: 10.1002/art.30182. PMID: 21305502.
24. Van Berendoncks AM, Stensvold D, Garnier A, Fortin D, Sente T, Vrints CJ, et al. Disturbed adiponectin – AMPK system in skeletal muscle of patients with metabolic syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(2):203-5. DOI: 10.1177/2047487313508034. PMID: 24104889.
25. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1219. DOI: 10.3390/ijms21041219. PMID: 32059381.
26. Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, Moilanen T, Vuolteenaho K, Moilanen E. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R184. DOI: 10.1186/ar3512. PMID: 22077999.
27. Junker S, Frommer KW, Krumbholz G, Tsiklauri L, Gerstberger R, Rehart S, et al. Expression of adipokines in osteoarthritis osteophytes and their effect on osteoblasts. *Matrix Biol*. 2017;62:75-91. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.11.005. PMID: 27884778.
28. Challa TD, Rais Y, Ornan EM. Effect of adiponectin on ATDC5 proliferation, differentiation and signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;323(2):282-91. DOI: 10.1016/j.mce.2010.03.025. PMID: 20380870.
29. Chen TH, Chen L, Hsieh MS, Chang CP, Chou DT, Tsai SH. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(8):711-8. DOI: 10.1016/j.bbadis.2006.06.008. PMID: 16891099.
30. Giles JT, Allison M, Bingham CO 3rd, Scott WM Jr, Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1248-56. DOI: 10.1002/art.24789. PMID: 19714593.
31. Klein-Wieringa IR, van der Linden MP, Knevel R, Kwekkeboom JC, van Beelen E, Huizinga TW, van der Helm-van Mil A, Kloppenburg M, Toes RE, Ioan-Facsinay A. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2567-74. DOI: 10.1002/art.30449. PMID: 21567382.
32. Filkova M, Liskova M, Hulejova H, Haluzik M, Gatterova J, Pavelkova A, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):295-6. DOI: 10.1136/ard.2008.095737. PMID: 19139213.
33. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch Med Res*. 2010;41(8):593-8. DOI: 10.1016/j.arcmed.2010.11.007. PMID: 21199727.



34. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1282-4. DOI: 10.1136/ard.2010.146282. PMID: 21470970.
35. Zheng S, Xu J, Xu S, Zhang M, Huang S, He F, et al. Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(3):224-9. DOI: 10.3109/03009742.2015.1083053. PMID: 26505548.
36. Massengale M, Lu B, Pan JJ, Katz JN, Solomon DH. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain. *PLoS One.* 2012;7(10):e47860. DOI: 10.1371/journal.pone.0047860. PMID: 23110114.
37. Sood A, Shore SA. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies. *J Allergy (Cairo).* 2013;2013:785835. DOI: 10.1155/2013/785835. PMID: 24288549.
38. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):772-83. DOI: 10.1038/nri1937. PMID: 16998510.
39. O'Leary MF, Wallace GR, Davis ET, Murphy DP, Nicholson T, Bennett AJ, et al. Obese subcutaneous adipose tissue impairs human myogenesis, particularly in old skeletal muscle, via resistin-mediated activation of NF $\kappa$ B. *Sci Rep.* 2018;8(1):15360. DOI: 10.1038/s41598-018-33840-x. PMID: 30337633.
40. Philp AM, Collier RL, Grover LM, Davis ET, Jones SW. Resistin promotes the abnormal Type I collagen phenotype of subchondral bone in obese patients with end stage hip osteoarthritis. *Sci Rep.* 2017;7(1):4042. DOI: 10.1038/s41598-017-04119-4. PMID: 28642544.
41. Lee JH, Ort T, Ma K, Picha K, Carton J, Marsters PA, et al. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(5):613-20. DOI: 10.1016/j.joca.2008.08.007. PMID: 19095472.
42. Koskinen A, Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Resistin as a factor in osteoarthritis: synovial fluid resistin concentrations correlate positively with interleukin 6 and matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-3. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(3):249-53. DOI: 10.3109/03009742.2013.853096. PMID: 24780007.
43. Wang K, Xu J, Cai J, Zheng S, Yang X, Ding C. Serum levels of resistin and interleukin-17 are associated with increased cartilage defects and bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol.* 2017;27(2):339-44. DOI: 10.1080/14397595.2016.1205777. PMID: 27400438.
44. Song YZ, Guan J, Wang HJ, Ma W, Li F, Xu F, et al. Possible Involvement of Serum and Synovial Fluid Resistin in Knee Osteoarthritis: Cartilage Damage, Clinical, and Radiological Links. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(5):437-43. DOI: 10.1002/jcla.21876. PMID: 26494484.
45. Van Spil WE, Welsing PM, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM, Bijlsma JW, Mastbergen SC, et al. Cross-sectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis: data from CHECK. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(11):1278-85. DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.001. PMID: 22890184.
46. Wu J, Xu J, Wang K, Zhu Q, Cai J, Ren J, et al. Associations between circulating adipokines and bone mineral density in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):16. DOI: 10.1186/s12891-018-1936-7. PMID: 29343264.

47. Choe JY, Bae J, Jung HY, Park SH, Lee HJ, Kim SK. Serum resistin level is associated with radiographic changes in hand osteoarthritis: cross-sectional study. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):160-5. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.04.009. PMID: 21664853.

48. Azamar-Llamas D, Hernandez-Molina G, Ramos-Avalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5468023. DOI: 10.1155/2017/5468023. PMID: 28490838.

*Buryanov O.A., Kvasha V.P., Kuprii V.O., Skobenko E.O., Skobenko O.E.*

#### **ON THE PATHOGENESIS OF OBESITY-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS**

Osteoarthritis (OA) is a multifactorial disease that is initiated by the interaction of genetic and environmental factors (metabolic, mechanical, including traumatic), which leads to a violation of the properties of cartilage tissue with the subsequent spread of the pathological process to all structural elements of the joint and leads to the development of persistent inflammation. Osteoarthritis is one of the most common dystrophic-degenerative joint diseases, which occurs in 6.4–12.0% of the planet's population. The purpose of the study is to determine modern views on the peculiarities of the pathogenesis of obesity-associated osteoarthritis based on the study of literary sources. An analysis of literature sources was carried out by using the MEDLINE database, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL, EMBASE, Science Citation Index (Web of Science), Science direct and Scopus by searching: osteoarthritis, obesity, osteoarthritis associated with obesity. The subject of assessment is the pathogenetic relationship of these diseases. The mechanical factor in the development of osteoarthritis is a proven factor in general and in excess body weight in particular. Such a relationship is confirmed by many studies, and the content is that the mediator of the relationship between obesity and OA is biomechanical factors, which are implemented through the redistribution of increased body weight to the supporting joints. The use of modern technological research methods provides an opportunity to deepen the understanding of the complex molecular relationship between OA and obesity. Adipokines have the potential to identify an additional pathogenetic link in the development and progression of OA in obese patients, which forms a potentially new approach in the development and implementation of methods for the prevention and therapy of OA in obese patients. However, views on the correlations of adipokines with OA are quite different (direct, inverse, and even absent), which requires further study.

**Keywords:** *adipokinins, leptin, apodenectin, resistin.*

*Надійшла до редакції 28.01.2023*

#### **Відомості про авторів:**

*Бур'янов Олександр Анатолійович* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Адреса: Україна, 01161, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13.

E-mail: [kaftraum@ukr.net](mailto:kaftraum@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7489-5140.

*Кваша Володимир Петрович* – доктор медичних наук, професор кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Адреса: Україна, 01161, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13.

E-mail: [vlkvasha@ukr.net](mailto:vlkvasha@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-7444-6289.

*Купрій Валентин Олександрович* – молодший науковий співробітник Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Адреса: Україна, 04053, м. Київ, вул. Вознесенський узвіз, 22.

E-mail: [vokupriy@ukr.net](mailto:vokupriy@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-3026-5053.

*Скобенко Євген Олександрович* – кандидат медичних наук, завідувач відділом Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Адреса: Україна, 04053, м. Київ, вул. Вознесенський узвіз, 22.

E-mail: [skobenko1@gmail.com](mailto:skobenko1@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8174-4033.

*Скобенко Олександр Євгенович* – завідувач відділення Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Адреса: Україна, 04053, м. Київ, вул. Вознесенський узвіз, 22.

E-mail: [skobenko.oe@gmail.com](mailto:skobenko.oe@gmail.com)