

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛІТВИНОВА АНАСТАСІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 616.72-002-053.81-056.257-018.4-008.9-036-092-078(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО - ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ,
ІНТЕРЛЕЙКІНУ–18 ТА МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ -9 У
МЕТАБОЛІЗМІ КІСТКОВОЇ
ТКАНИНИ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРИТ ТА ОЖИРІННЯ

за спеціальністю 222 «Медицина»,
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. М. Літвинова

Наукова керівниця: Людмила Михайлівна Пасієшвілі докторка медичних
наук, професорка

Харків - 2023

АНОТАЦІЯ

Літвинова А.М. Клініко-патогенетична роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та ММП-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.02 - «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). Харківський національний медичний університет, Харків, 2023.

Метою роботи була оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та раннього формування ускладнень у хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння на підставі оцінки рівня остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9.

У роботі прийняло участь 125 хворих на остеоартрит (ОА), який у 75 випадках перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожиріння (основна група). 50 осіб склали групу порівняння, до якої увійшли пацієнти на ізольований перебіг остеоартриту. Групи було порівняно за віком $30,92 \pm 0,55$ років (основна) та $30,95 \pm 0,55$ років (порівняння) та статтю - в обох групах переважали чоловіки (по 64%). За критерієм Манна-Уїтні $U = 1110$, $p = 0,07$ і статтю (КХП, $\chi^2 = 0,251$, $df = 1$, $p = 0,874$). Таким чином, пацієнти обох груп за розподілом за гендерними ознаками та віком були тотожними. До контрольної групи увійшло 37 практично здорових осіб аналогічного віку ($30,95 \pm 0,55$ років) та статі (65% чоловіків та 35% жінок), що дозволило співставити отримані результати. Тривалість остеоартриту в основній групі хворих була в межах 2-14 років з інтерквартильним розмахом 3-6 (ІР) років і з медіальною тенденцією – 4 роки. Аналогічні показники в групі порівняння відповідали: 2-13 років, ІР – 3-6 років та медіальна тенденція – 5 років. На підставі результатів опитування було встановлено, що найчастішими клінічними ознаками при остеоартриті в обох групах був больовий суглобовий синдром, який мав різну локалізацію, інтенсивність, виразність та тривалість. Виникнення болю залежало від положення хворого:

посилювався при ходьбі та стоячи. Найбільш тяжкий перебіг остеоартриту спостерігався при поєднуваному враженні колінних і тазостегнових суглобів, та в разі залучення багатьох суглобів. Якщо в першому випадку це можна пояснити додатковим навантаженням на дані суглоби надмірною вагою та ожирінням, а також гормональною активністю жирової тканини, то в разі розвитку поліартриту – множинність залучених суглобів сприяла більш «виразному» запаленню через сумарний прояв запальної реакції (збільшення рівня ІЛ-18) і процесам ремоделювання кісток (збільшення вмісту остеопротегерину) з розвитком остеопенічних станів. Враховуючи вік хворих (від 18 до 44 років), клінічні прояви остеоартриту на тлі надлишкової ваги або ожиріння, можна припустити прогресування хвороби й ранній розвиток ускладнень – ремоделювання кісткової тканини.

Одними із імунних показників, що відбивають патологічний процес у суглобах, вважають групу прозапальних цитокінів, а в нашому випадку - це ІЛ-18. Дослідивши вміст показника прозапального цитокіну ІЛ-18 у хворих обох груп на остеоартрит, було встановлено вірогідне його підвищення. Також визначено кількісне переважання показника при зміні ІМТ в порівнянні з пацієнтами на ОА без надлишкової ваги. Дана обставина, на нашу думку, була результатом не тільки запальних змін у періартикулярних тканинах уражених суглобів, що є закономірним при загостренні процесу, а також хронічного постійного повільного запального процесу в суглобах через підвищений його синтез хондроцитами, остеобластами та макрофагами. Низкою авторів доведено, що в хворих на ОА у стадії «спокою» відзначається підвищена концентрація ІЛ-18 у синовіальній рідині, синовіальній оболонці, хрящі та плазмі крові. Також активний синтез означеного цитокіну відбувається клітинами (адипоцитами) жирової тканини. Таким чином, перебіг ОА іде безперервно. Патогенез ОА можна характеризувати як ланцюгову реакцію з постійною напругою імунної системи. Одночасно було встановлено, що показник ІЛ-18 мав пряму залежність від ступеня ожиріння (був найвищим при II ст. ожиріння),

рентгенологічної стадії ураження суглобів (максимальний при III ст.) та локалізації патологічного процесу (поєднання великих суглобів та множинних ураженнях). У той же час, на активність ІЛ-18 не впливали стать хворих та вік. Таким чином, перебіг ОА не є локалізованим процесом у тканині хряща, яка не бере участі в запальній реакції, а його перебіг є результатом залучення до патології періартрикулярних тканин, а при ожирінні - ще й адипоцитів.

Стан кістково-хрящової тканини досліджували за допомогою вмісту остеопротегерину (OPG) в плазмі крові, який розглядають в якості маркера враження хряща. Більшість дослідників відмічає підвищення концентрації даного глікопротеїну кісткової тканини на початкових стадіях ОА, що дає підстави припустити, що OPG можна розглядати як ранній маркер виявлення ОА (особливо в осіб молодого віку) та як цінний біологічний маркер для прогнозування тяжкості враження суглобів. У роботі доведено, що перебіг остеоартриту в осіб молодого віку супроводжувався збільшенням вмісту остеопротегерину, показник якого, вірогідно, зростає при наявності ожиріння. Встановлено, що рівень остеопротегерину мав залежність від стадії ожиріння, вираженості рентгенологічних змін у суглобах та локалізації процесу. При цьому перебіг остеоартриту в осіб молодого віку супроводжувався формуванням остеопоротичних станів, які найчастіше (24% проти 10%) виникали в пацієнтів з ожирінням. Отже, розвиток остеопоротичних змін у молодих хворих з ОА та при його поєднанні з ожирінням супроводжувався підвищенням синтезу OPG – глікопротеїну, який бере участь у процесах ремоделювання кісткової тканини. Формуються умови не тільки до дистрофічних змін хрящової тканини, а також до зміни архітекtonіки кісткової тканини, що сприяє формуванню ускладнень.

У прогресуванні ОА значну роль відіграє збільшення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-18), які індукують експресію матриксних металопротеїназ (ММР) та ейкозаноїдів, здатних викликати пригнічення синтезу колагену і протеогліканів та пошкодження суглобового хряща, а

також сприятливих клітин. Вважається, що матриксні металопротеїнази руйнують позаклітинний матрикс, експресуються в тканинах суглобів і відіграють вирішальну роль у руйнуванні суглобів при ОА. У роботі показано, що у хворих молодого віку на остеоартрит відбувалося збільшення показника ММР-9, яке набувало вірогідних відмінностей при приєднанні ожиріння. Показник ММР-9 у хворих на ОА залежав від рентгенологічної стадії захворювання, локалізації процесу та кількості утягнутих суглобів, але не корелював зі статтю пацієнтів.

Низкою дослідників доведено, що ММР-9 впливає на пошкодження хрящів та вірогідно сприяє апоптозу суглобових хондроцитів на більш тяжких стадіях ОА. Основним механізмом дії ММР-9 на суглоб може бути інгібування диференціації хряща. Тобто встановлене збільшення даного показника може бути результатом гіперактивності системи міжклітинного матриксу, який може посилювати тяжкість перебігу ОА. Таким чином, вміст ММР-9 можна використовувати в якості маркера стану хрящової тканини та міжклітинного матриксу.

Надані результати слугували підставою до визначення стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у молодих хворих з ОА та ожирінням. Було встановлено, що у молодому віці формування остеопоротичних станів відбувалося у 24% хворих зі зміненою масою тіла проти 10% - при ОА без надлишкової ваги. Було доведено, що перебіг ОА в осіб молодого віку з ожирінням супроводжується підвищенням синтезу ОРГ – глікопротеїну, який бере участь у процесах ремоделювання кісткової тканини. Тобто розвиток остеопоротичних змін у молодих осіб з ОА та при його поєднанні з ожирінням є закономірним результатом патогенетичної спрямованості. Отже, дослідження остеопротегерину в плазмі крові хворих з остеоартритом можна використовувати в якості маркера остеопенічних станів. На підставі визначення найбільш прогностичних маркерів остеопенічних станів розроблено математичну модель прогнозування

прогресування остеопенічного синдрому в хворих молодого віку з остеоартритом та ожирінням.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України: Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» ХНМУ; Державну установу «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева Національної Академії Медичних Наук України»; Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради "Обласна клінічна лікарня". Результати роботи включено до навчальних програм підготовки лікарів-інтернів і курсантів кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ, кафедри ревматології та клінічної фармакології ХМАПО.

Ключові слова: остеоартрит, артропатії, ожиріння, надмірна маса тіла, остеопротегерин, інтерлейкін-18, матриксна металопротеїназа-9, остеопороз.

ABSTRACT

A.M. Litvynova Clinical-pathogenetic role of osteoprotegerin, interleukin-18 and MMP-9 in the metabolism of bone tissue in patients with osteoarthritis and obesity. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation work for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 14.01.02 - "Internal diseases" (222 - Medicine). Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2022.

The aim of the work was to optimize diagnosis, predict the course and early formation of complications in young patients with osteoarthritis and obesity based on the assessment of the level of osteoprotegerin, interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9.

125 patients with osteoarthritis (OA), which in 75 cases occurred against the background of increased body weight or obesity (the main group), took part in the work. 50 people made up the comparison group, which included patients with an isolated course of osteoarthritis. The groups were comparable in terms of age, 30.92 ± 0.55 years (main) and 30.95 ± 0.55 years (comparison), and gender - men predominated in both groups (64% each). According to the Mann-Whitney test $U = 1110$, $p = 0.07$ and gender (KHP, $\chi^2 = 0.251$, $df = 1$, $p = 0.874$). That is, the patients of both groups were identical in terms of gender and age. The control group included 37 practically healthy persons of similar age (30.95 ± 0.55 years) and gender (65% men and 35% women), which made it possible to compare the obtained results. The duration of osteoarthritis in the main group of patients was within 2-14 years with an interquartile range of 3-6 (IR) years and with a medial trend of 4 years. Analogous indicators in the comparison group corresponded to: 2-13 years, IR - 3-6 years and medial tendency - 5 years. Based on the results of the survey, it was established that the most frequent clinical signs of osteoarthritis in both groups were joint pain syndrome, which had different localization, intensity, expressiveness, and duration. The occurrence of pain depended on the position of the patient - it increased when walking and standing. The most severe course of osteoarthritis was observed with a combined lesion of the knee and hip joints and

in the case of involvement many joints. If in the first case it can be explained by the additional load on these joints due to excess weight and obesity, as well as the hormonal activity of adipose tissue, then in the case of the development of polyarthrititis, the multiplicity of involved joints contributed to a more "pronounced" inflammation due to the overall manifestation of the inflammatory reaction (increase in the level of IL-18), as well as bone remodeling processes (increased osteoprotegerin content) with the development of osteopenic conditions. Taking into account the age of the patients (from 18 to 44 years), as well as the clinical manifestations of osteoarthritis against the background of excess weight or obesity, it is possible to assume the progression of the disease, as well as the early development of complications - remodeling of bone tissue.

One of the immune indicators reflecting the pathological process in the joints is considered to be a group of pro-inflammatory cytokines, and in our case it was IL-18. After studying the content of the pro-inflammatory cytokine IL-18 in patients of both groups with osteoarthritis, it was determined that it was likely to increase. However, a quantitative predominance of the indicator in the change of BMI was determined in comparison with OA patients without excess weight. This circumstance, in our opinion, was the result not only of inflammatory changes in the periarticular tissues of the affected joints, which is natural when the process is aggravated, but also of a chronic constant slow inflammatory process in the joints due to its increased synthesis by chondrocytes, osteoblasts and macrophages. A number of authors have proven that patients with OA in the "rest" stage have an increased concentration of IL-18 in synovial fluid, synovial membrane, cartilage, and blood plasma. Also, the active synthesis of this cytokine occurs by cells (adipocytes) of adipose tissue. Thus, the course of OA is continuous. That is, the pathogenesis of OA can be characterized as a chain reaction with a constant tension of the immune system. At the same time, it was established that the IL-18 indicator had a direct dependence on the stage of obesity (it was the highest in the II stage of obesity), the radiological stage of joint damage (the maximum in the III stage) and the localization of the pathological process (combination of large joints

and multiple lesions). At the same time, IL-18 activity was not affected by the patient's gender and age. Thus, the process of OA is not a localized process in the cartilage tissue, which does not participate in the process of inflammation, and its course is the result of attraction to the pathology of periarticular tissues, and at obesity - also adipocytes.

Study of the condition of bone-cartilage tissue was investigated with the content of osteoprotein (OPG) in blood plasma, which is considered as a marker of cartilage. More researchers have noted an increase in the concentration of this glycoprotein bone tissue at the initial stages of OA of different joints, which suggests that OPG can be seen as an early marker of OA (especially in young people) and as a valuable biological marker for predicting severity of joint damage. The work proved that the course of osteoarthritis in young people is accompanied by an increase in the content of osteoprotegerin, the indicator of which probably increases in the presence of obesity. It was found that the level of osteoprotein was dependent on the stage of obesity, radiation changes in joints and localization of the process. At the same time, the course of osteoarthritis in young people was accompanied by formation of osteoporotic states, which most often (24% against 10%) appeared in patients with obesity. In other words, the development of osteoporotic changes in young patients with OA and at its combination with obesity is accompanied by an increase in synthesis of OPG – glycoprotein, which is involved in the processes of reforming of bone tissue. Thus, conditions are formed not only to the dystrophic changes of cartilage tissue, and also to the change of the architectonics of bone tissue, which contributes to the formation of complications.

As it has been shown, the increase in the production of inflammatory cytokines (IL-18), which induce expression of matrix metal proteins (MMP) and eicosanoids, which can cause inhibition of the synthesis of collagen and proteoglikans and damage to the joint cartilage, as well as favorable cells, plays a significant role in the development of OA. It is believed that matrix metal proteins destroy the extracellular matrix, are expressed in the tissues of joints, and play a

decisive role in the destruction of joints at OA. In the paper it is shown that in patients of young age on osteoarthritis is an increase in the indicator MMP-9, which acquires probable differences in the combination of obesity. The MMP-9 indicator in patients with OA was based on the X-ray stage of disease, localization of the process and the number of joints, but did not correlate with the article of patients.

A number of researchers consider MMP-9 as an obesity marker, which in our case can be described as one of the factors influencing the condition of cartilage tissue. In addition, it is proved that MMP-9 influences the damage of cartilage and is likely to contribute to apoptosis of joint chondrocyts at the more severe stages of OA. The main mechanism of MMP-9 action on a sage can be the implantation of cartilage differentiation. That is, the set increase of this indicator can be the result of hyperactivity of the intercellular matrix system, which can increase severity of the EA run. Thus, the MMP-9 content can be used as a marker for cartilage and intercellular matrix.

The results provided served as a basis for determining the state of the mineral density of bone tissue (BMD) in young patients with OA and obesity. It has been found that at the given nozological forms in the young age formation of osteotozotic states was registered in 24% of cases against 10% at OA without excess weight. As it was proved, the process of OA in young people with obesity is accompanied by an increase in synthesis of OPG – glycoprotein, which takes part in the processes of reforming of bone tissue. In other words, the development of osteoporotic changes in young people with OA and in combination with obesity is a legitimate result of pathogenetic orientation. Thus, studies of osteoprotogherin blood plasma of patients with osteoarthritis can be used as a marker of osteopenic states. Based on the determination of the most prognostic markers of osteopenic states, a mathematical model of prognostication of the progression of osteopenic syndrome in patients of young age with osteoarthritis and obesity has been developed.

The main provisions and conclusions of the dissertation work are implemented in the practice of medical and prophylactic institutions of Ukraine: Educational and scientific medical complex "University clinic" of the KNMU; State institution "Institute of General and urgent Surgery named V. T. Zaytseva of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Municipal non-commercial enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital"; The results of the work are included in educational programs of training of doctors-interns and cadets of the department of clinical pharmacology and clinical pharmacy of Ivano-Frankivsk National Medical University, departments of general practice - family medicine and internal diseases of KNMU, departments of rheumatology and clinical pharmacology of KHMAGE.

Key words: osteoarthritis, arthropathy, obesity, overweight, osteoprotegerin, interleukin-18, matrix metal proteinase-9, osteoporosis.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Litvynova A. Role interleukin 18 in the course and progression of osteoarthritis in patients with obesity. Ukrainian scientific medical youth journal. 2022. № 1 (128). С. 50-56.
2. Litvynova A. Structural and functional state of bone tissue in young people with a combined course of osteoarthritis and obesity. Ukrainian scientific medical youth journal. 2022. № 4 (127). С. 50-55.
3. Пасієшвілі Л. М., Літвинова А. М., Іванченко С. В., Карая О. В., Голозубова О. В., Діденко К. А. Метаболічні складові поєданого перебігу остеоартриту та ожиріння. Український журнал медицини, біології та спорту – 2021 – Том 6, № 5 (33) С. 220-226.

Особистий внесок здобувачки – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

4. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М. Механізми ремоделювання кісткової тканини в осіб молодого віку з остеоартритом, що протікає на фоні ожиріння. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 3 (37) С. 153-158.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

5. Pasiieshvili L. M., Litvynova A. M., Didenko K. A., Andrusha A. B., Ivanchenco S. V., Holozubova O. V. Role of Osteoproteherin in role tissue Metabolism in patients with Osteoarthritis and Obesity. Здобутки клінічної і експериментальної медицини – 2021 –№ 4 (48) С. 34-39.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М. Особливості розподілу жирової тканини у хворих молодого віку з ожирінням та остеоартрозом. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» м. Харків, 23.05.2019 р. с. 24.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

7. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М. Комплексний підхід до лікування остеоартрозу та ожиріння у осіб молодого віку на прикладі клінічного випадку. Збірник тез та портерних робіт конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку». Березень-травень 2020. м. Харків. с. 115.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

8. Pasiyeshvili L., Litvynova A., Didenko K., Hadirova T. THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN THE COURSE OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH OBESITY. VII International Scientific and Practical Conference «Innovative areas of solving problems of science and practice». 08-11.11.2022. Oslo; 2022 с. 313-314.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

9. Пасієшвілі Л. М., Літвинова А. М. Інтерлейкін-18: патогенетичне значення і клінічні ефекти у хворих на остеоартрит в поєднанні з ожирінням. СХІІІ Міжнародна інтернет — конференція «Розвиток науки та техніки під час воєнного стану» 28 листопада 2022 р. м. Херсон. с. 191-193.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

10. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М., Андруша А. Б., Загребельська А. В.. Спосіб прогнозування остеопенічного синдрому у пацієнтів молодого віку з остеоартритом та ожирінням. ІХ Міжнародна науково-практична конференція «Basics of learning the latest theories and methods», 07-10 березня 2023 р., Бостон, США. С.197-199.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

11. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М., Андруша А. Б., Загребельська А. В.. Зв'язок між рівнем остеопротегерину в крові та показниками індекса WOMAC у пацієнтів з остеоартритом та надмірною масою тіла. ХХ Міжнародна інтернет — конференція «Пріоритетні вектори розвитку науки під час воєнного стану», 6 березня 2023 р., м. Львів. с.60-62.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

12. Litvynova A. M., Pasieshvili L.M. Pathogenetic and diagnostic role of osteoprotegerin in the combined course of osteoarthritis and obesity. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(5):284-291.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті

13. Litvynova A. M., Pasieshvili L. M., Zagrebelska A. V., Hadirova T. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 in the course of osteoarthritis in young persons with excessive body weight and obesity. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(6):393-402.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОАРТРИТУ.....	27
1.1. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти остеоартриту; механізми формування та прогнозування захворювання.....	27
1.2. Проблема ожиріння в загальнолікарській практиці.....	33
1.3. Роль інтерлейкіну-18 та матриксних металопротеїназ у механізмах розвитку та прогресування остеоартриту.....	36
1.4. Патогенетичний взаємозв'язок остеопорозу та остеоартриту.....	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	45
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	45
2.2. Методи обстеження.....	58
2.3 Статистична обробка результатів дослідження.....	66
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	69
3.1. Клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні особливості формування кістково-суглобових проявів у хворих молодого віку з остеоартритом та ожирінням.....	71
3.2. Вміст та роль інтерлейкіну-18 у розвитку остеоартрита в осіб молодого віку та визначення взаємозв'язку з індексом маси тіла.....	80
3.3. Роль остеопротегерину в патогенезі остеоартрита в осіб молодого віку з надлишковою масою тіла або ожирінням	86
3.4. Вміст та роль матриксної металопротеїнази-9 при остеоартриті в осіб молодого віку з ожирінням	93
3.5. Стан мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів молодого віку з остеоартритом та ожирінням.....	99
3.6. Кореляційний аналіз зв'язків між показниками інтерлейкіну-18, остеопротегерину і матриксної металопротеїнази-9 у хворих на	

	16
остеоартрит та ожиріння.....	106
3.7. Математична модель прогнозування прогресування остеопенічного синдрому в пацієнтів молодого віку з остеоартритом та ожирінням.....	111
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	114
ВИСНОВКИ.....	124
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	126
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	127
ДОДАТОК А.....	156
ДОДАТОК Б.....	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

DEXA – двоенергетична рентгенівська абсорбциометрія

ММП (ММР) – матриксні металопротеїнази

ММР -9 – матриксна металопротеїназа - 9

W – індекс WOMAC

АГ – артеріальна гіпертензія

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МС – метаболічний синдром

МТ – маса тіла

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

НМТ – надлишкова маса тіла

ОА – остеоартрит

ОБ - остеобласт

ОП – остеопороз

ОПн - остеопенія

ПА – прогностичний алгоритм

ПКМ – позаклітинний матрикс

СФСКТ – структурно-функціональний стан кісткової тканини

ТГ – тригліцериди

ФНС – функціональна недостатність суглоба

OPG (ОПГ) – остеопротегерин

RANK – рецептор-активатор ядерного фактора NF-κB

RANKL - ліганд рецептора-активатора ядерного фактора NF-κB

ВСТУП

Актуальність теми. Остеоартрит (ОА) – дегенеративно-дистрофічне ураження суглобів, при якому в патологічний процес залучаються всі його компоненти: хрящ, субхондральні кістки, синовіальна оболонка, зв'язки, капсула, м'язи. Остеоартрит (ОА) - найбільш поширена форма артриту, що характеризується болем, набряком та тугоухливістю суглоба. Його виникнення та формування має багатофакторну спрямованість і пов'язано з такими факторами ризику, як вік, стать, етнічна приналежність та ожиріння. У першу чергу при ОА до процесу залучаються синовіальні суглоби, в тому числі колінні, тазостегнові та суглоби кисті, причому, найчастіше спостерігається остеоартрит колінного суглоба. ОА діагностується в 7% населення світу; від цього захворювання страждає понад третина людей старше 65 років. Це становить біля 500 мільйонів осіб, причому з 1990 по 2019 рік ця цифра зросла на 48% [1].

ОА діагностовано в кожного п'ятого жителя земної кулі. Дане захворювання є найчастішим серед патологій опорно-рухового апарату в усіх регіонах планети [2]. Незважаючи на те, що ОА є частою причиною інвалідності й займає 15 місце серед інших хвороб у глобальному масштабі, й на теперішній час не існує ліків або методів лікування, які модифікують захворювання [3].

ОА тісно пов'язаний з надлишковою вагою та ожирінням, що дозволяє припустити вплив підвищеного біомеханічного навантаження на суглоб, системного запалення та метаболічної дисфункції [4,5].

Однак з'являється все більше доказів того, що зміни біомеханічного навантаження через збільшення маси тіла не пояснюють тяжкість ОА, викликаного ожирінням [4-12]. А впливають інші фактори, пов'язані з наявністю жирової тканини, а саме: адипокіни, які відіграють вирішальну роль у цьому процесі [4,5,10,11,13]. Оскільки нині немає доступних препаратів, які модифікують перебіг ОА, прямі докази зв'язку жирової тканини та здоров'я хрящів можуть дати важливе розуміння природного

перебігу захворювання, а, отже, направити розробку та впровадження нових терапевтичних стратегій ОА [14].

Згідно з останніми даними участь імунної системи в розвитку та прогресуванні ОА є одним з ключових елементів патогенезу хвороби [16]. Аналіз результатів досліджень вказує на особливу роль медіаторів запалення - цитокінів у патогенезі ОА. Слід зазначити, що існує зв'язок між ожирінням та запаленням: жирова тканина відіграє вирішальну роль у цьому контексті, оскільки вона є основним джерелом цитокінів, хемокінів та метаболічно активних медіаторів [15].

Під час прогресування ОА синтез та дія різних цитокінів може змінюватись залежно від тривалості та тяжкості захворювання [17]. Ключову роль у процесі деградації хряща вже на ранній стадії хвороби відіграють прозапальні цитокіни, які синтезуються та впливають на більшість клітин-мішеней. Серед багатьох представників цієї групи найбільше значення відіграють TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-15, IL-17 та IL-18 [18,19].

Інтерлейкін 18 (IL-18) є частиною суперсімейства інтерлейкінів 1 (IL-1) і продукується макрофагами, хондроцитами, остеобластами, фібробластами, дендритними клітинами, нейтрофілами та кератиноцитами в вигляді неактивної форми білка масою 23 кДа. Він активується одним із протеолітичних ферментів – каспазою-1 – до зрілої активної форми білка масою 18 кДа [20,21,22]. При його активності збільшується хемотаксис Т-хелперів і стимулюється їх диференціювання в Т-хелпери 1 (Th1) та Т-хелпери 2 (Th2). Також стимуляція імунної системи відбувається через посилення цитотоксичності природних кілерів (NK) і хемотаксису моноцитів і нейтрофілів, стимуляцію секреції інтерферону- γ . IL-18 стимулює та активує макрофаги, які за рахунок секреції ФНП- α та інтерлейкіну 1 β (IL-1 β) посилюють запальний процес та деструкцію суглобового хряща. Даний цитокін також впливає на активність фібробластів, що збільшує експресію молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1), хемокінів, IL-8/CXCL8 та молекули адгезії 1 судинних клітин (VCAM-1), а також фактора зростання

ендотелію судин (VEGF), який обумовлює прогресування запальної реакції та ангіогенез [20,21,22]. За своєю структурою ІЛ-18 подібний до ІЛ-1 β ; останній є ключовим цитокином, відповідальним за запальний процес у синовіальній оболонці при ОА, також він стимулює активацію металопротеїназ [21]. ІЛ-18 при ОА секретується хондроцитами через стимуляцію ІЛ-1 β , що призводить до виникнення та посилення запальної реакції в синовіальній оболонці та хондроцитах [23, 21, 24]. У результаті взаємодії цитокінів, ферментів, вільних радикалів і продуктів розпаду матриксу знижується вміст протеогліканів у хрящі й порушується його архітекtonіка, що призводить до значних пошкоджень хрящової тканини [25].

ОА викликає деградацію різних компонентів хрящового матриксу, зокрема, колагену II (СІІ) та агрекану, яка є оборотною на ранній стадії, але згодом може статися незворотнє ушкодження [26]. При ОА позаклітинний матрикс (ПКМ) деградує в синовіальних суглобах, особливо в колінних, суглобах кисті та кульшових, що проявляється сильним болем. Клітини суглобів, а також імунні клітини продукують численні медіатори запалення, такі як TNF- α , ІЛ-1 та ІЛ-7 [27]. Ці медіатори стимулюють вироблення матриксних металопротеїназ (ММР) - ферментів, які можуть руйнувати всі компоненти позаклітинного матриксу. Експресія ММР, таких як ММР-2, ММР-3 і ММР-9 підвищується при артриті, що сприяє руйнуванню компонентів неколагенового матриксу суглобів [28].

Матриксні металопротеїнази належать до сімейства цинкзалежних ендопептидаз і є основним класом ферментів, відповідальних за деградацію або резорбцію всіх компонентів позаклітинного матриксу [29,30]. Також їх розглядають в якості важливих регуляторних клітин фізіологічних процесів, що впливають на критичні біологічні стани, такі як ангіогенез, морфогенез, відновлення тканин. Вони є вирішальними інструментами для виникнення деяких захворювань: онкологія, хвороби серцево-судинної системи, артрит тощо [30-32]. Висловлюється припущення, що ММР-9 бере участь у

ремоделюванні кісткової тканини шляхом пригнічення синтезу остеокластів [30].

Однією з патогенетичних ланок формування ОА є зміни метаболізму кісткової тканини, які пов'язують з надлишком або зменшенням синтезу остеопротегерину, остеокальцину, кортизолу, інсуліну, Р та Mg. Зміни в показниках обумовлюють виразність і розповсюдженість суглобового синдрому та формування синовііту [33]. Система RANK/RANKL/OPG – ключовий регулятор гомеостазу кісткової тканини. sRANKL та OPG відіграють провідну роль у молекулярній регуляції остеокластогенезу [34].

Остеопротегерин (OPG) є членом надсімейства TNF-рецептора й функціонує як інгібітор кісткової резорбції. Він зв'язується з RANKL (лігандом активатора рецептора ядерного фактора транскрипції κ B NF- κ B), та, тим самим, блокує взаємодію між RANKL і RANK на поверхні преостеокластів [35-37].

В останні роки активно обговорюється зв'язок ОА з остеопорозом (ОП). Є думка, що обидва захворювання виникають майже паралельно та доповнюють одне одного. Це пов'язують з дією багатьох факторів, серед яких розглядають дефіцит естрогенів і вітаміну D. Нестача останнього впливає на метаболізм хряща та інших тканин, включаючи кісткову; також вітамін D стимулює синтез протеогліканів. Зниження рівня вітаміну D призводить до швидкого розпаду хряща й прогресуванню захворювання [38].

Серед багатьох чинників, що провокують розвиток ОА та ОП розглядають надлишкову вагу та ожиріння, частка яких у розвинених країнах досягла 25%. Варто зазначити, що надмірна маса тіла й ожиріння набувають все більшого поширення серед людей молодого віку. Їх наявність є певним чинником розвитку і прогресування ОА не тільки великих суглобів, але й дрібних суглобів кисті [39].

Наведені дані стали підставою для проведення дослідження. Це дозволяє визначити чинники розвитку запалення в пацієнтів молодого віку з ОА та ожирінням, що в подальшому дасть змогу контролювати перебіг ОА і

розробити схеми раціональної терапії для попередження прогресування захворювання та формування ускладнень.

Мета дослідження: оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та раннього формування ускладнень у хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння на підставі оцінки рівня остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9.

Для реалізації даної мети були сформульовані наступні **завдання:**

1. визначити клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні особливості формування кістково-суглобових проявів у хворих молодого віку з надлишковою вагою або ожирінням;
2. проаналізувати плазматичний рівень інтерлейкіну-18 залежно від антропометричних параметрів у молодих хворих з остеоартритом і ожирінням;
3. дослідити концентрацію остеопротегерину в плазмі крові хворих молодого віку з остеоартритом і встановити його показник з урахуванням стадії ожиріння і рентгенологічних змін у суглобах;
4. визначити активність ММР-9 у хворих на остеоартрит у поєднанні з ожирінням і оцінити вплив на перебіг захворювання;
5. дослідити кореляційні зв'язки між показниками остеопротегерину, інтерлейкіну-18, ММР-9 та індексом маси тіла в хворих з поєднаним перебігом остеоартриту й ожиріння;
6. виділити діагностичні фактори формування остеопоротичних станів та розробити математичну модель прогнозування прогресування остеопенічного синдрому на підставі аналізу клініко-фенотипічних особливостей у хворих молодого віку з остеоартритом і ожирінням.

Об'єкт дослідження: остеоартрит у поєднанні з ожирінням.

Предмет дослідження: клінічна симптоматика, показники біохімічних маркерів стану хрящової тканини (остеопротегерин, ММР-9), прозапального цитокіну ІЛ-18.

Методи дослідження: анкетування, стандартизовані загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами комплексного обстеження хворих з остеоартритом встановлено особливості клінічного перебігу захворювання в осіб молодого віку з надлишковою вагою або ожирінням. Уточнено та доповнено наукові дані щодо ранньої діагностичної цінності досліджень стану мінеральної щільності кісткової тканини в осіб молодого віку з остеоартритом, що перебігає на тлі ожиріння. Підтверджена можливість раннього формування остеопенічних станів при наявності остеоартриту та ожиріння в молодому віці.

Визначено та проаналізовано рівень плазматичного інтерлейкіну-18 залежно від антропометричних параметрів, рентгенологічних змін суглобів і стадії ожиріння у пацієнтів молодого віку на остеоартрит.

Встановлено вміст та роль показників стану хрящової тканини (остеопротегерину, ММР-9) у молодих хворих на остеоартрит та ожиріння, зміни в яких визначають схильність до прогресування захворювання та формування ускладнень.

Проведено вивчення кореляційних зв'язків між біохімічними показниками метаболізму хрящової тканини (остеопротегерину, ММР-9) і ІЛ-18 у хворих з поєднаним перебігом ОА та ожиріння, що дає змогу прогнозувати подальший перебіг захворювання. На підставі аналізу клініко-фенотипічних особливостей у хворих з остеоартритом та ожирінням визначені діагностичні, прогностично несприятливі фактори формування остеопоротичних станів і прогресування ОА.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано, розроблено й верифіковано алгоритм прогнозування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (остеопенії, остеопорозу) в осіб молодого віку з остеоартритом, який перебігає в поєднанні з ожирінням.

Доведена доцільність визначення рівня остеопротегерину й матриксної металопротеїнази-9 у молодих пацієнтів для встановлення особливостей поєданого перебігу остеоартриту й ожиріння.

Визначення рівнів біохімічних маркерів ураження хрящової тканини (остеопротегерину, ММР-9) у сироватці крові дозволить лікарям-терапевтам, ревматологам, сімейним лікарям удосконалити клінічний моніторинг ранніх проявів остеоартриту в осіб молодого віку й використовувати ці дані в якості індикатора ефективності лікування в системі індивідуального прогнозування перебігу захворювань.

Впровадження результатів роботи в практику. Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України: Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» ХНМУ, Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня». Результати роботи включено до навчальних програм підготовки лікарів-інтернів і курсантів кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ, кафедри ревматології та клінічної фармакології ХМАПО.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук за темою, розроблено дизайн дослідження; проведено підбір хворих, клінічне обстеження пацієнтів, проаналізовано результати лабораторних та інструментальних досліджень. Самостійно підготовлена база даних і виконана статистична обробка та аналіз результатів дослідження. Особисто здобувачем проведено узагальнення отриманих даних, формулювання висновків і практичних рекомендацій, здійснено впровадження результатів у практичну діяльність закладів охорони здоров'я й навчальний процес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної

практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями та шляхи їх медикаментозної корекції», номер державної реєстрації 0116U004987. Здобувачка є співвиконавцем теми. Дисертантка брала участь у відборі хворих, проводила клінічне обстеження пацієнтів, аналізувала результати лабораторних та інструментальних досліджень. Брала участь у первинній обробці даних і написанні наукових публікацій. Здобувачка особисто представляла основні положення дисертації на наукових конференціях різних рівнів, забезпечила впровадження результатів роботи в практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднені в матеріалах наступних конференцій: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» м. Харків, 23.05.2019 р. с. 24; Збірник тез та портерних робіт конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку». Березень-травень 2020. м. Харків. с. 115; VII International Scientific and Practical Conference «Innovative areas of solving problems of science and practice». 08-11.11.2022. Oslo; 2022 с. 313-314; СХІІІ Міжнародна інтернет — конференція «Розвиток науки та техніки під час воєнного стану» 28 листопада 2022 р. м. Херсон. с. 191-193; ІХ Міжнародна науково-практична конференція «Basics of learning the latest theories and methods», 07-10 березня 2023 р., Бостон, США. с. 197-199; ХХ Міжнародна інтернет — конференція «Пріоритетні вектори розвитку науки під час воєнного стану», 6 березня 2023 р., м. Львів.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт (2 одноосібно та 11 у співавторстві), серед яких 7 статей. 2 статті опубліковані в журналах країн ЄС/ОЕСР та 5 - в журналах України, які

входять до переліку ВАК. Оpubліковано 5 тез доповідей науково-практичних конференцій.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках друкованого тексту й складається з анотації, вступу, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 253 джерела, з яких: 23- кирилицею та 230 – латиницею, роботу ілюстровано 44 таблицями та 11 рисунками.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОАРТРИТУ

1.1 Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти остеоартриту; механізми формування та прогнозування захворювання

Остеоартрит (ОА) є серйозною медичною та соціальною проблемою, яка зумовлена його значною поширеністю, високим ризиком обмежень функції опорно-рухового апарату, інвалідизуючими порушеннями працездатності та вагомим зниженням якості життя пацієнтів. За даними ВООЗ, близько 7 % населення планети страждає на захворювання опорно-рухового апарату, серед них майже половина припадає на ОА. За даними Європейської Антираевматичної Ліги (EULAR, 2018), поширеність остеоартриту в Європі коливається від 4,2 до 22,6 % випадків [40]. Остеоартрит вважається однією з головних хвороб непрацездатності та інвалідизації після ішемічної хвороби серця [41,42]. Проте займає перше місце як головна причина інвалідизації серед захворювань кістково-м'язової системи [43].

Остеоартит (ОА) – хронічне прогресуюче запальне захворювання синовіальних суглобів, яке характеризується дегенерацією суглобового хряща, структурними змінами субхондріальної кістки й наявним або прихованим синовітом [53-57].

Особливої значущості набуває ця проблема в зв'язку зі зростанням тривалості життя людини. Дистрофічні зміни в суглобах виявляються майже в 50% людей старше 40 років, а у віці 70 років це захворювання вже зустрічається в 90% населення. Частка ОА у загальній структурі захворюваності населення складає біля 12% і посідає перше місце в патології суглобів [58].

За даними медичної статистики в Україні зареєстровано 1 млн 250 тис. випадків [44]. ОА трапляється у понад 223 тисяч осіб, а поширеність недуги становить 1289009 (3448,2 на 100 тисяч населення) [45].

За визначенням American College of Rheumatology (ACR) ОА – хвороба, обумовлена дією біологічних і механічних факторів, які дестабілізують нормальне співвідношення між процесами деградації та синтезу хондроцитів, позаклітинного матриксу суглобового хряща та субхондріальної кістки [58].

Захворювання призводить до дегенерації суглобового хряща, і як причина інвалідності, посідає перше місце серед захворювань кістково-м'язової системи. Окреме занепокоєння викликає прогнозування, яке спостерігається збільшенням захворюваності на ОА, особливо в працездатному віці. Також є дані про зростання захворюваності на ОА вже в дитячому та підлітковому віці, що вказує на стрімке «омолодження» даного захворювання [44].

Згідно з оцінкою Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу й остеоартриту (ESCEO), на ОА доводиться 36 млн. амбулаторних прийомів і 750 тис. госпіталізацій на рік. В економічно розвинених країнах витрати на ОА складають 1,5-2% ВВП на рік [46].

Частота ОА на прикладі європейської популяції вивчена в дослідженні EPOSA (2011-2012 рр.). До роботи було залучено 6 країн з Європи, Америки й Австралії; розповсюдженість хвороби становила 16,3% - 19% випадків у залежності від локалізації ОА. При проведенні Фремінгемського дослідження (США, 2015 р.) було продемонстровано поширення ОА від 19,6% до 33% у залежності від ураженої патологічним процесом групи суглобів. Канадські вчені вказують на частоту ОА в межах 7,5% - 12,1% [47, 48].

Однак наведені дані можуть мати приблизні величини, які пов'язують з несвоєчасним зверненням до лікарів або самостійним лікуванням захворювання. Таким чином, оцінка істинного поширення ОА в популяції є недостатньою і вимагає розробки універсальних дослідних програм з

єдиними підходами до набору діагностичних критеріїв з урахуванням ранніх маркерів захворювання.

На теперішній час проведена велика кількість досліджень щодо визначення розвитку ОА. Хоча негативні ефекти перебігу ОА були визначеними, але основний механізм захворювання залишається значною мірою невідомим, що може перешкоджати розробці терапевтичних препаратів, діагностичних заходів і методів профілактики [73].

Остеоартрит характеризується тривалим перебігом з тенденціями до загострення і прогресування, враженням суглобового хряща, інших тканин суглоба та навколо суглобових утворень [86, 87].

У виникненні та розвитку ОА на теперішній час виділяють декілька основних факторів:

- ендогенні: вік, стать, дефекти розвитку, спадкова схильність;
- екзогенні: травми, професійна діяльність, спортивна активність, надмірна маса тіла [88, 89].

Основними патологічними змінами при ОА є деструкція суглобового хряща, включаючи апоптоз хондроцитів та деградацію позаклітинного матриксу (ПКМ), субхондральне пошкодження та ремоделювання кістки [14], обумовлене дисбалансом між механічним навантаженням на суглобову поверхню хряща та його здатність опиратися цьому навантаженню [81, 82].

Хрящ містить хондроцити (єдині клітини, присутні в хрящовій тканині) та позаклітинний матрикс [70,71]. Хондроцити складають клітинний компонент і підтримують гомеостаз за рахунок синтезу та деградації білків хряща [90]. Вони синтезують і секретують позаклітинний матрикс. Однак хондроцити мають слабку регенеративну здатність. ПКМ суглобового хряща складається з колагену II типу, полімеризованого протеоглікану та неколагенових компонентів, які зшиті з утворенням пористої та проникної складної мережі волокон, що містить значну кількість води (60-85% сирої ваги). Хондроцити та синовіальна оболонка секретують лубрицин, який

покриває суглобові поверхні та захищає від механічної напруги, зменшуючи тертя [70, 71].

Найбільш значущі патоморфологічні зміни при артрозі спостерігаються в хрящовому матриксі й характеризуються прогресуючою дегенерацією хряща, руйнуванням колагенових волокон II типу та протеогліканів. Указані зміни є наслідком підвищеного синтезу та вивільнення з хондроцитів колагенази, металопротеаз, що, в свою чергу, порушує метаболізм колагену та протеогліканів. Оскільки патогенетично все відбувається під контролем цитокінів, які вивільняються із синовіальної мембрани, процес набуває хронічного перебігу. Саме реактивне запалення в суглобах пов'язане з дисбалансом прозапальних цитокінів [83].

При деформації хряща частки колагену та протеоглікани потрапляють у синовіальну рідину, що запускає або посилює вже існуючі запальні процеси в синовіальній тканині. Також це може стимулювати синтез запальних пептидів, викликати аутоімунну відповідь і, як результат, пошкоджувати хондроцити [84].

Під впливом цитокінів відбувається блокування синтезу колагену та протеогліканів [84]. Механізмом, за допомогою якого запалення приймає участь в деградації хряща, є вироблення прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α та ін.), які, в свою чергу, вивільняють ферменти, які пошкоджують колаген (колагенезу, еластазу, 17 пептидазу) та протеоглікани (металопротеїназу, стромелізін, катепсин), а також вироблення простагландинів і активаторів плазминогену [91]. Внаслідок чого відбувається саме підвищення активності протеаз, що призводить до дегенерації хряща та прогресуванню ОА [84].

Вивільнення біологічно активних речовин сприяє підтриманню запалення в тканинах суглоба при ОА, в результаті виникає пошкодження синовіальної оболонки суглоба з розвитком реактивного синовіту та підвищенням продукції прозапальних цитокінів. Вивільнені протеоглікани, продукти розпаду хондроцитів та колагену, будучи антигенами, можуть, в

свою чергу, індукувати локальний запальний процес [88, 89]. За даними досліджень, мляве синовіальне запалення спостерігається більш ніж у половини пацієнтів з ОА як на ранніх, так і на пізніх стадіях захворювання, що дає підстави припустити, що ОА викликаний не просто віковим зносом суглоба [1, 92].

При ОА синовіальне запалення менш виражене, але є достатньо даних, які підтверджують його патогенну роль [93]. Запальні молекули, у тому числі IL-1b і TNF-a, здатні індукувати секрецію протеази хондроцитами, підкреслюючи можливі перехресні перешкоди між синовіальною оболонкою та іншими клітинами суглобової тканини [1]. В результаті в синовіальній оболонці виділяється недостатня кількість рідини, це погіршує трофіку хряща та веде до прогресуючої його дегенерації [87,95].

Також встановлено, що кількість активованих макрофагів у синовіальній оболонці пацієнта з ОА корелює з тяжкістю та прогресуванням захворювання й виявляється на всіх стадіях ОА [94,95].

В останні роки особлива увага приділяється визначенню маркерів ураження кістково-суглобової системи. Серед таких маркерів розглядають остеопротегерин (OPG). Так у роботі Mirzaii-Dizgah et. al. було виявлено, що середній рівень OPG в плазмі крові хворих на ОА колінного суглоба був нижчий порівняно з контрольною групою [171]. Проте в більшості досліджень відмічалось саме підвищення концентрації даного глікопротеїну кісткової тканини на початкових стадіях ОА різних суглобів [172-174]. Це дає підстави припустити, що OPG можна розглядати як ранній маркер вияви ОА [172, 178, 179] і як цінний біологічний маркер для прогнозування тяжкості ОА колінного суглоба [173].

У багатьох дослідженнях вивчався вплив OPG на МЦКТ та маркери метаболізму кісткової тканини [187-189]. У наведених роботах отримані результати були суперечливими: так у жінок у постменопаузі МЦКТ була позитивною або пов'язана, або не корелювала з рівнями OPG у сироватці крові [185,187, 190].

На думку представників французької ревматологічної спільноти, підвищення рівнів остеопротегерину може пояснити та передбачити появу як остеопоротичних переломів, так і серцево-судинних катастроф [175].

Підвищені рівні OPG спостерігаються при станах, що викликають резорбцію кісток і здатні викликати остеопороз, і такі як гемодіаліз та синдром Кушинга [185].

Також у дослідженнях Veshnavei H. A. було показано, що пацієнти з нижчою МЦКТ мають вищі рівні OPG. Автор зазначив, що існує значний зворотний зв'язок між рівнями OPG і МЦКТ, який найбільш значущий для хребців [185].

Дослідження, проведене у 2011 році Джаббаром та його колегами в Англії, охоплювало 370 жінок у постменопаузі. Вчені порівняли рівні МЦКТ та OPG поряд з іншими факторами, включаючи RANKL, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), статеві стероїди, кальціотропні гормони та біохімічні показники - маркери кісткового метаболізму. Науковці дійшли висновку, що рівні OPG були вищими в жінок з остеопорозом [184].

Ostrowska Z. et al, висловили думку, що вищі рівні OPG можуть компенсувати надмірну резорбцію кістки [181].

При аналізі літератури були виявлені наступні дані: концентрація OPG у плазмі була вищою в жінок, ніж у чоловіків, і збільшувалася з віком, наявністю куріння в анамнезі, поширенням діабету та серцево-судинних захворювань [169].

У низці досліджень доведено, що вік сприяє збільшенню рівня OPG у плазмі крові [181,191,192], рівень OPG корегує з МЦКТ у групах осіб середнього та літнього віку й групах жінок у період менопаузи [176, 185, 186, 187, 190]. Проте даних стосовно зв'язку між рівнем OPG та значень МЦКТ в осіб молодого віку обох статей практично немає.

Таким чином, залишаються не з'ясованими питання ролі й взаємозв'язку OPG, ІЛ-18 і МЦКТ в осіб молодого віку з ОА та ожирінням.

1.2 Проблема ожиріння в загально лікарській практиці

Ожиріння – це захворювання, що характеризується накопиченням надлишкової маси тіла в зв'язку з надмірним відкладенням жирової тканини [103]. За даними досліджень приблизно 39,8% дорослого населення США мають ожиріння [96]. Гладкі люди, за оцінками ВООЗ, становлять понад 1,5 млрд. осіб, 700 млн., з яких мають ОЖ [97].

Якщо тенденції сьогодення будуть продовжуватися, то до 2030 р. приблизно 38% дорослого населення світу матимуть НМТ, а ще 20% будуть страждати від ожиріння [100, 101]. За статистичними даними, наведеними в загальнонаціональному дослідженні щодо вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань STEPS 1, в Україні у 2019 р. лише 39,6% населення мали нормальну масу тіла, тоді як 59,1% – НМТ, а 24,8% – ожиріння [102].

Ожиріння представляє мультисистемну патологію з включенням майже всіх органів і фізіологічних систем. Ожиріння тісно корелює з розвитком захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, порушень опорно-рухового апарату та інших [98]. Дане захворювання є серйозним фактором ризику ОА, при цьому кожні 5 кг збільшення в вазі підвищують ризик розвитку ОА на 26% [96].

Остеоартрит відносять до захворювань з високим рівнем коморбідності (Garogiel et al., 2005). Зокрема, встановлено, що в пацієнтів з остеоартрозом значно високий ризик розвитку коморбідних станів, ніж у пацієнтів, які на нього не хворіють (Gabriel S.E., 1999). Британські дослідники Kadam et al. проаналізували стан 11375 пацієнтів у віці старше 50 років з клінічними проявами ОА в співставленні з контрольною групою (11780 пацієнтів, які не хворіють на ОА) та встановили, що специфічний індекс підрахунку хвороб (Specific disease morbidity count) був суттєво високим (6 і більше захворювань) і середнім (5-6 хвороб), що складало 31% і 25% відповідно. В контрольній групі високий та середній індекс підрахунку хвороб був у 21% і 22% випадків [99].

Важливу роль у розвитку ОА відіграють не тільки порушення морфофункціонального стану суглобів, а й метаболічні розлади, які зумовлюють виникнення та прогресування системного патологічного процесу [59-61]. Встановлено, що метаболічний синдром незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) підвищує ризик розвитку важкого гонартроза, але не коксартрозу, а рівень адипокінів у крові прямо корелює з розвитком ОА кистей [99].

Згідно з даними інформаційного центру Medical Research Council's Epidemiology Resource Centre Southampton University (Англія), ризик ОА колінних суглобів прогресивно збільшується з підвищенням ІМТ [62, 63]. За даними метааналізу зростання ІМТ на кожні 5 одиниць призводить до збільшення ризику розвитку ОА колінних суглобів на 35 % [66-69].

Жирова тканина містить макрофаги, які утворюють короноподібну структуру навколо гіпертрофованих адипоцитів. На відміну від «худой» жирової тканини, при ожирінні жирова тканина містить, насамперед, прозапальні макрофаги. Крім того, «огрядна» жирова тканина багата на дендритні клітини, Т-клітини і В-клітини, нейтрофіли й адипоцити. При ожирінні зростає продукція й вивільнення саме прозапальних цитокінів і адипокінів - лептину, резистину, ліпокаліну-2, RBP4, ІЛ-6, ІЛ-18, TNF- α , моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP-1), NAMPT, CXCL5, що супроводжується виникненням низькоінтенсивного системного запалення. Значення при цьому набуває гіперекспресія ферменту циклооксигенази-2, який індукує синтез простагландинів, які беруть участь у розвитку запалення хондроцитів [64, 65].

Доведено, що порушення ліпідного обміну та обміну кісткової тканини споріднені [15]. Проте було виявлено, що ожиріння також позитивно пов'язано з рентгенологічними та симптоматичними порушеннями ОА суглобів, котрі не мають навантаження, наприклад кисті [104].

Ожиріння пов'язано з дегенеративними та запальними реакціями через значний вплив на кістково-мязову систему [105,106], припускаючи, що

жирова тканина може секретувати молекули, які пов'язують ожиріння та ОА [107, 108]. Крім того, жирова тканина вважається важливим джерелом деяких прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α , ICAM1, MCP-1 та багато інших адипокінів, таких як лептин та адипонектин, які пов'язані з патологічними змінами при ОА [15].

Одним з цитокінів, який приймає участь у патогенезі ОА, розглядають інтерлейкін-18. ІЛ-18 належить до сімейства ІЛ-1, який проявляє хемоаттрактантні властивості, індукуючи рекрутування мононуклеарних клітин і, тим самим, запалення *in vitro* та *in vivo*. Так було висловлено припущення, що циркулюючий ІЛ-18 є запальним маркером резистентності до інсуліну, а також його надходження пов'язано з ожирінням [110-112].

Ожиріння можна класифікувати як хронічне запалення низького ступеню [115]. Механізм такого запалення залишається невідомим, але доведено, що жирова тканина здатна продукувати та вивільняти різні запальні білки. Слабке запалення, мабуть, є центральною ознакою кількох метаболічних захворювань, при цьому рівень ІЛ-18 зберігається підвищеним [113]. Крім того, ІЛ-18 експресується в атеросклеротичній бляшці, бере участь в атерогенезі, пов'язаний з нестабільністю бляшки та смертю від серцево-судинних захворювань [114].

1.3 Роль інтерлейкіну-18 та матриксних металопротеїназ у механізмах розвитку та прогресування остеоартриту

Інтерлейкін-18 є унікальним цитокином з дуже широким спектром біологічної дії [116]. Він індукується стресовими сигналами та синтезується у вигляді неактивного пропептиду з м.м. 24 кДа. Після протеолітичного розщеплення під впливом ICE (інтерлейкін-1 β перетворюючого ензиму) або іншої каспази-1 (відомий як фермент перетворюючий ІЛ-1) утворюється зрілий активний пептид із м.м. 18 кДа. ІЛ-18 також відомий як IFN- γ -індукувальний фактор (IGIF), первинно був представлений як потенційний індуктор синтезу IFN- γ Т та НК клітинами. Незалежно від ІЛ-12, ІЛ-18 швидко активує клітини моноцитарно/макрофагальної системи, що веде до активації безлічі антибактеріальних, антипухлинних й антивірусних реакцій у відповідь [122]. Тобто ІЛ-18 не тільки стимулює синтез IFN- γ , а й модулює його функціональну активність. Показано, що експресія Fas-ліганда Тх1 та НК-клітинами також відбувається під впливом ІЛ-18. Таким чином, ІЛ-18 самостійно (FasL) або за допомогою IFN- γ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу [116].

У дослідженні Peng, C.Z., et al визначено, що ІЛ-18 та PGE2 значно збільшуються в хворих на ОА, і вони можуть брати участь у деградації хряща в патогенезі захворювання [128].

Запалення синовіальної оболонки та піднадколінкової жирової тканини призводить до продукції різних прозапальних цитокинів, які через синовіальну рідину можуть проникати в суглобовий хрящ, сприяючи експресії медіаторів катаболізму [123]. Участь в ініціації та прогресуванні ОА була доведена для таких цитокинів, як ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-15, ІЛ-17, ІЛ-18 і TNF- α , з яких «вклад» ІЛ-1b і TNF- α був більш вагомим [122].

Крім того, підвищені рівні ІЛ-15, ІЛ-17 та ІЛ-18 виявлялися в плазмі та синовіальній рідині пацієнтів з ОА, що позитивно корелювало з тяжкістю уражень на рентгенологічних знімках [124]. Також було показано, що ІЛ-15, ІЛ-17 та ІЛ-18 сприяють експресії різних MMPs [122, 123, 125].

Синтез ІЛ-18 у суглобі здійснюється хондроцитами, остеобластами та макрофагами [117]. Його підвищена концентрація спостерігається в синовіальній рідині, синовіальній оболонці, хрящі й плазмі крові та позитивно корелює зі ступенем рентгенологічних ушкоджень [118]. Крім того, рівні ІЛ-18 у плазмі, синовіальній рідині або суглобовому хрящі були вищими при поширеному ОА, ніж на ранній стадії хвороби [120].

ІЛ-18 індукує збільшення числа рецепторів на поверхні хондроцитів та синтез металопротеїназ, MMP-1, MMP-3 та MMP-13, ключових ферментів, відповідальних за деградацію хряща [118,121]. Подібно до ІЛ-1 β , ІЛ-18 запускає передачу сигналу через сигнальні шляхи NF- κ B і MAPK-p38-AP1 і підвищує експресію ЦОГ-2, тим самим збільшуючи синтез PGE-2 у хондроцитах, що інгібує продукцію протеогліканів, синтез агреканів та колагену типу II [122], а також активує MMP, що призводить до деградації хряща [121, 126].

Таким чином, прозапальний цитокін ІЛ-18, має переважно деструктивну дію на суглобовий хрящ. Це багаторівневий ефект, що включає не тільки індукцію старіння хондроцитів та апоптозу, але й зниження синтезу ключових компонентів позаклітинного матриксу, таких як протеоглікани та колаген типу II [129].

Відомо два шляхи руйнування хряща. По-перше, це внутрішній шлях, у якому самі хондроцити руйнують ПКМ хряща. По-друге, зовнішній шлях, при якому тканини (синовіальна оболонка, панус) або клітини (окрім хондроцитів) розщеплюють ПКМ хряща переважно через синовіальну рідину. В обох шляхах ферментативне перетравлення ПКМ пояснюється руйнуванням хряща [140].

У прогресуванні ОА значну роль відіграє збільшення продукції прозапальних цитокінів, які індукують експресію матриксних металопротеїназ та ейкозаноїдів, здатних викликати пригнічення синтезу колагену і протеогліканів та пошкодження суглобового хряща, а також сприятливих клітин. Основними прозапальними цитокінами вважаються ІЛ-

1 β , ФНП- α , онкостатин М, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17, ІЛ-18, оксид азоту (NO), реактивні форми кисню (ROS), простагландини та лейкотрієни [49 - 52].

Вважається, що матричні металопротеїнази (група ферментів, що руйнують ПКМ) експресуються в тканинах суглобів та відіграють вирішальну роль у руйнуванні суглобів при ОА [133].

На молекулярному рівні перебіг ОА пов'язують з локальним і системним млявим запаленням [74]. При цьому продукція MMP, які руйнують хрящовий матрикс при запальних станах, збільшує деградацію позаклітинного матриксу [73, 75-77].

MMP належать до великої групи протеолітичних ферментів, фізіологічна функція яких – ремоделювання тканин, ангиогенез та формування кісткової системи [133]. Матриксні металопротеїнази відносяться до сімейства Zn²⁺- і Ca²⁺- залежних ендopeптидаз, що беруть участь у ремоделюванні сполучної тканини за допомогою руйнування її органічних компонентів при фізіологічних значеннях рН. Свою назву MMP отримали за здатність специфічно гідролізувати основні білки міжклітинного матриксу [138].

Ожиріння не тільки збільшує механічне навантаження на великогомілково-стегновий хрящ, але й викликає внутрішньосуглобове запалення. Компресійний стрес індукує активацію механорецепторів на поверхні хондроцитів [133], що призводить до катаболічного фенотипу і характеризується посиленням виробництва MMP. Жирова тканина відіграє ключову роль, будучи додатковим джерелом цитокінів, хемокінів та адипокінів [15].

MMP-9 є найскладнішим членом сімейства MMP з його високодеструктивною протеолітичною активністю проти багатьох типів колагену, що формують хрящ [134]. Крім того, MMP-9 розглядають в якості маркера ожиріння [133].

Низкою науковців було з'ясовано, що лептин, можливо, є ключовим медіатором, що зв'язує ожиріння з ОА, модулює деградаційні функції хондроцитів через регуляцію MMP-9 і -13 [133].

Результати дослідження Jarecki, J. et. al. показали, що рівні MMP-3, MMP-9 і про-MMP-13 зростали з більш вираженим рентгенологічним ступенем ОА, що вказує на активний запальний процес при ОА [131,133].

Крім того, відомо, що жирова тканина секритує адипокіни, такі як лептин та адипонектин, які пов'язані з патологічними змінами при ОА [15]. Лептин значно збільшує рівні як генів, так і білків матричних металопротеїназ (MMP), таких як MMP-2, MMP-9, катепсин D і колаген II [130]. Тому вивчення вмісту та ролі MMP-9 у розвитку ОА залишається актуальним.

1.4. Патогенетичний взаємозв'язок остеопорозу та остеоартриту

Остеоартрит та остеопороз (ОП) - захворювання скелета, що пов'язані зі структурами суглобів, мають загальну тенденцію до прогресування з віком [198], а також можуть одночасно спостерігатися в одного і того ж хворого [193].

У результаті проведених епідеміологічних досліджень у хворих на ОП та ОА виявлено риси відмінності та подібності. Так існує ряд антропометричних відмінностей між цими групами хворих: суттєве збільшення ІМТ і підшкірно-жирової клітковини у хворих на ОА порівняно з хворими на ОП [200,201]. До подібних факторів ризику в розвитку постменопаузального ОП та ідіопатичного ОА відносять високу частоту в популяції, жіночу стать, літній вік, дефіцит естрогенів, генетичну схильність, дефіцит вітаміну D, підвищення біохімічних маркерів кісткової резорбції [199].

Фундаментальні дослідження взаємовідносин ОА і ОП за показниками МЩКТ і станом субхондральної кістки були розпочаті J. Dequeker у 1983 [202]. У 1996 р. він представив аналіз 36 публікацій з 16 країн, що включав

37774 особи: 11137 пацієнтів з ОА різних суглобів та 26637 осіб контрольної групи без ОА. На основі аналізу результатів досліджень кісткової тканини (гістоморфометрії біопсійного матеріалу та некропсії, індексу Сінха, простої та двофотонної абсорбціометрії та ін.) автор сформулював концепцію інверсивних взаємовідносин ОА та ОП, а також висловив ідею, що зміни у субхондральній кістці при ідіопатичному ОА можуть бути більш виражені, ніж порушення в суглобовому хрящі. [202, 203].

Серед дискутабельних напрямів взаємозв'язку ОА і ОП на увагу заслуговують аспекти впливу МЦКТ на прогресування ОА й оцінку ризику переломів у пацієнтів з ОА. Так МЦКТ досягає максимуму до 35 років, а після 40 років починає поступово знижуватися в середньому на 1% на рік у жінок та на 0,5% у чоловіків [204, 205]. Відомо, що механічна міцність кістки на 80–90 % залежить від її мінеральної густини і лише на 10–20 % — від структури, стану колагенового матриксу, густини стромальних поліпотентних клітин кісткового мозку, здатності кістки до остеорепації після мікропереломів [206].

У більшості проведених досліджень з оцінки МЦКТ у хворих з ОА підтримується думка J. Dequeker [203] про інверсійну кореляцію цього показника з проявом ОА. Показано, що у жінок з прогресуванням клініко-рентгенологічних ознак гонартрозу і коксартрозу, а також ОА суглобів кисті відзначається збільшення МЦКТ у поперековому відділі хребта та області проксимального відділу стегнової кістки [207, 208].

У ході Роттердамського проспективного дослідження (Rotterdam Study), в якому взяли участь 1723 осіб протягом 2 років, був вивчений взаємозв'язок між МЦКТ в області шийки стегнової кістки і рентгенологічними проявами коксартрозу, оціненими за критеріями Lawrence. Було продемонстровано значний зв'язок коксартрозу в жінок з високою МЦКТ (показник підвищено на 3–8 %), а також виявлено прогресування хвороби з підвищенням МЦКТ [207]. У цьому ж дослідженні

отримані протилежні результати в чоловіків з ОА: виявлено втрату кісткової тканини в шийці стегнової кістки з підвищенням віку.

У результаті іншого масштабного епідеміологічного дослідження було оцінено зв'язок між рентгенологічними ознаками коксартрозу та МЩКТ у проксимальному відділі стегнової кістки та поперековому відділі хребта, виміряному за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) [208]. Встановлено, що літні європейські жінки із середньою та тяжкою формами рентгенологічно вираженого коксартрозу мали більш високі показники МЩКТ у проксимальному відділі стегнової кістки порівняно з жінками без патології, при цьому відмічено значне збільшення МЩКТ у пацієнтів з остеофітозом [208]. В іншому дослідженні підвищення МЩКТ було зафіксовано у проксимальному відділі стегнової кістки та поперековому відділі хребта в жінок з гонартрозом в порівнянні з показниками в осіб без захворювання [209].

Також у результаті проспективного Фремінгемського дослідження (Framingham Study) було доведено, що високі показники МЩКТ не тільки впливають на прогресування ОА, а й підвищують ризик розвитку рентгенологічно діагностованого гонартрозу [212].

Хоча в більшості представлених робіт виявлено прямий взаємозв'язок ОА і МЩКТ, зустрічаються дослідження, в яких не було виявлено підвищення МЩКТ при ОА, а навіть відзначалося її зниження [213-216]. При цьому показано, що остеопоротичні порушення кісткової тканини можуть виступати в якості протектора прогресування ОА [217].

У дослідженні, проведеному Т. J. Makinen та співавт. [216] при оцінці МЩКТ (поперековий відділ хребта, проксимальний відділ стегнової кістки та передпліччя) у жінок з коксартрозом (середній вік 64,7 років), ОП був виявлений у 28% осіб, а остеопенія - у 45%. Низькі показники МЩКТ автори пов'язують з підвищенням ремоделювання кістки. У пацієток зі зниженою МЩКТ у крові був підвищений рівень остеокальцину, PINP та N-термінального телопептиду колагену I типу, а у 36 % пацієток був дефіцит

вітаміну D. В іншому дослідженні як незалежний фактор ризику втрати МЦКТ (шийка стегнової кістки, поперековий відділ хребта та інші сегменти кистяка) при ОА виступає постменопаузальний період. При цьому жінки, які найбільш схильні до розвитку остеопенії та ОП, мали низький ІМТ (≤ 19 кг/м²) та вік старше 60 років [199].

Таким чином, аналізуючи корелятивний взаємозв'язок між ОА і ОП за показником МЦКТ, слід зазначити, що в більшості досліджень виявлено негативний зв'язок — високі показники МЦКТ в області поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки виявляли у пацієнтів з гонартрозом та коксартрозом. Що стосується пацієнтів зі спондилоартрозом та ОА дрібних суглобів кисті, то не в усіх дослідженнях виявлено зв'язок патології з підвищенням МЦКТ. Суперечності отриманих даних можуть бути пов'язані з тим, що при різній локалізації ОА втрата МЦКТ відбувається з неоднаковою швидкістю в сегментах скелета. У зв'язку з цим область вимірювання МЦКТ накладає певний відбиток на оцінку корелятивних взаємин між ОА та ОП. Крім того, вибір осіб для обстеження (стать, вік), використання різної вимірювальної техніки та методів оцінки результатів також можуть мати певне значення у виявлених відмінностях [199].

У низці досліджень представлені дані: якщо у жінок виявляється інверсивний зв'язок ОА та ОП за показником МЦКТ, то у чоловіків з ОА подібна закономірність фіксується рідше [218, 219, 220].

Роль субхондральної кістки в патофізіології, ініціації та прогресуванні ОА у хворих з ОП до кінця не з'ясована і залишається спірною [221-224]. Розглядають чотири можливі клінічні ситуації взаємодії між суглобовим хрящем та МЦКТ субхондральної кістки - «здоровий хрящ/підвищена МЦКТ», «здоровий хрящ/остеопороз», «ушкодження хряща/підвищена МЦКТ», «ушкодження хряща/нормальна МЦКТ».

Чинником підвищеного ризику розвитку ОА є ОП (ситуація «здоровий хрящ/остеопороз»). Зміни в кістковій тканині, що відбуваються в жінок у

постменопаузі та обумовлені дефіцитом естрогенів, пов'язані з підвищенням резорбції та зниженням МЩКТ у ділянці субхондральної кістки, що може ініціювати пошкодження хряща [241, 239, 240]. Встановлено, що в жінок у перші два роки менопаузи поряд зі зниженням МЩКТ у 25% випадків розвиваються симптоми дегенеративного ураження суглобів [199]. Якщо до 50 років ОА (як і ОП) зустрічається в осіб обох статей приблизно з однаковою частотою, то після 50 років частота розвитку ОА різко зростає в жінок [199]. На підтримку теорії «порушення субхондральної кістки — остеоартроз» представлені дані, що субхондральна кістка як метаболічно активна тканина продукує велику кількість прозапальних цитокінів та факторів росту, здатних впливати на хрящовий матрикс [225, 226].

Виявлено, що експресія остеобластами регуляторних речовин при ОА та ОП має ознаки подібності та відмінності. Як при ОА, так і ОП передбачається залучення Wnt-шляху до патогенезу захворювань. Однак експресія остеобластами DKK-1 (Dickkopf-1 protein factor) і DKK-2 (Dickkopf-2 protein factor), білкових факторів Wnt-шляху протилежна в пацієнтів з ОА і ОП [233]. Отже, на основі проведених фундаментальних досліджень доведено, що при ОА та ОП порушується процес кісткового ремоделювання в області субхондральної кістки з підвищенням активності остеобластів при ОА та їх метаболічною редукцією при ОП, що супроводжується підвищенням кісткової резорбції [216, 234]. Ущільнення субхондральної кістки, що є так званим ефектом «стрес-захисту», у відповідь на перерозподіл локальних навантажень при деформації суглобових поверхонь при ОА може призводити до порушення структурної організації кістки та підвищення ризику остеопоротичних переломів [235, 236, 237].

За даними низки клінічних та експериментальних досліджень, при ОА збільшується швидкість процесів кісткового ремоделювання як резорбції, так і кісткоутворення, а останнє призводить до склерозування субхондральної кістки [213, 222, 223, 238].

Таким чином, незважаючи на досягнуту ясність у питаннях патогенезу ОП і ОА, проблема їх взаємозв'язку залишається соціально значущою, тому що поєднання патології знижує якість життя пацієнтів. Висока поширеність ОА в популяції, зростання захворюваності з віком, з одного боку, і висока частота ОП у того ж вікового контингенту хворих, з іншого, роблять актуальною проблему дослідження подібності та відмінності цих захворювань та виявлення подібних механізмів розвитку та прогресування ОА та ОП.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Дисертаційна робота виконана на кафедрі загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету (ХНМУ) в рамках науково-дослідницької роботи «Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними і дисметаболічними артропатіями та шляхи їхньої медикаментозної корекції», № держ. реєстрації: 0116U004987.

У дослідженні прийняли участь 125 осіб, серед яких 75 хворих з верифікованим діагнозом остеоартрит (ОА), який перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожирінні (основна група) та 50 пацієнтів на ізольований ОА (група порівняння). Середній вік хворих основної групи складав $30,92 \pm 0,55$ років, серед них переважали чоловіки (64%). Пацієнти групи порівняння мали середній вік по групі $30,95 \pm 0,55$ років та розподілом за гендерними ознаками були тотожними основній групі (табл. 2.1.1).

Таблиця 2.1.1

Характеристика груп обстежених хворих за віком та статтю

Показник /групи обстежених		Основна група		Група порівняння	
		абс.	%	абс.	%
Стать, n (%)	чоловіки	48	64	32	64
	жінки	27	36	18	36
Середній вік (M ⁺ , -SD)	чоловіки	30,27±0,5		30,18±0,5	
	жінки	32,37±0,5		30,22±0,5	

Тобто групи досліджуваних були тотожними за віком (критерій Манна-Уїтні, $U=1713$, $p=0,4142$) і статтю (КХП, $X^2=0,270$, $df=1$, $p=0,603$).

Тривалість остеоартриту в основній групі хворих була в межах 2-14 років з інтерквартиримальним розмахом 3-6 (ІР) років і з медіальною тенденцією – 4 роки. Аналогічні показники в групі порівняння відповідали: 2-13 років, ІР – 3-6 років та медіальна тенденція – 5 років.

За тривалістю захворювання на остеоартрит всі досліджені пацієнти були розподілені на 3 підгрупи (табл.2.1.2).

Таблиця 2.1.2

Тривалість захворювання на остеоартрит у хворих досліджених груп

Обстежені пацієнти (n=125)		Група порівняння (n=50)		Основна група (n=75)	
		абс.	%	абс.	%
Тривалість анамнезу остеоартриту	До 5 років	32	64	49	65
	6 – 10 років	13	26	22	29
	Більше 10 років	5	10	4	6

До контрольної групи увійшло 37 практично здорових осіб аналогічного віку ($30,95 \pm 0,55$ років) та статі (65% чоловіків та 35% жінок).

Обстеження хворих відбувалося на етапі стаціонарного та амбулаторного нагляду; інформаційними джерелами даних були історії хвороби та медичні карти амбулаторних хворих (ф. 025/о). Дослідження виконувалося згідно з міжнародними стандартами: кожного пацієнта ознайомлювали з етапами роботи, після чого отримували письмову згоду на проведення дослідження.

Критеріями включення до роботи були: остеоартрит з супутньою надлишковою вагою, ожирінням та без нього, вік пацієнтів від 18 - 44 років.

Критерії виключення із дослідження були: вік старше 45 років, підлітки до 18 років, дефекти розвитку опорно-рухового апарату, хронічні захворювання в стадії загострення, захворювання шлунково-кишкового

тракту та дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні хвороби, вагітність, прийом глюкокортикостероїдів.

Дослідження було схвалено комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти надали письмову згоду на проведення дослідження згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (1964 р.), директиви Європейського товариства 86\609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Верифікація діагнозу ожиріння (ОЖ) здійснювалась на основі уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ожиріння», ВООЗ, 1997 р. та International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.).

Діагноз на остеоартроз/остеоартрит встановлювали згідно наказу МОЗ від 12.10.2006 р. «Про надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом», уніфікованих діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2004), критеріїв Американської колегії ревматологів (ACR 1986 р.) та EULAR 2010 р. перегляду. Підставою для встановлення діагнозу остеоартриту була комплексна оцінка скарг, даних анамнезу, проявів клінічної симптоматики, результатів лабораторних показників та інструментальних методів дослідження.

При оцінці скарг пацієнта враховувалися наступні клінічні прояви:

1. Наявність болю (дискомфорту) в суглобі чи суглобах: його локалізація та інтенсивність, періодичність, початок (раптовий чи поступовий); умови виникнення, посилення в положенні стоячи чи при навантаженні; зменшення в спокої чи при прийомі анальгетиків; тривалість.
2. Характер скутості суглобів: ранкова (менше 30 хвилин, більше 30 хвилин) чи вечірня.
3. Наявність крепітації/хрускоту при активних рухах.
4. Обмеження рухливості.

Об'єктивне обстеження враховувало наступні ознаки: симетричність тіла, довжина кінцівки та її частин щодо іншої; зміна форми та контурів суглобів, зміна контурів у місцях розташування сухожиль та синовіальних сумок; стан м'язів і шкіри в ділянці суглоба, стан нігтів; крепітацію/хрускіт у суглобах; обмеження активних та пасивних рухів; індекс WOMAC; індекс Лекена; функціональну недостатність суглобів (ФНС).

З урахуванням ІМТ розподіл хворих основної групи відповідав наступному: надлишок маси тіла (НМТ) визначали у 22 випадках (29,3%); I ступінь ожиріння була встановлена у 31 особи (41,4%) та II ступінь – у 22 (29,3%) хворих. Також проводили підрахування антропометричних параметрів: об'єм талії (ОТ), об'єм стегон (ОС), а також співвідношення ОТ/ОС (табл. 2.1.3).

Таблиця 2.1.3

Антропометричні показники хворих на ОА у залежності від ступеню ожиріння

Показник	Хворі з остеоартритом				
	з нормальною вагою	з надлишковою вагою	ожиріння І ст.	ожиріння II ст.	Контроль
Зріст, см	169 (162;177)	167 (156;177)	165,8 (161; 175)	166 (160;169)	172 (168,5;179)
Вага, кг	69 (62;78)	81* (70;84)	88,5* (83,0; 95,0)	100 (98;109)	67 (60, 74,5)
ІМТ, кг/м ²	24,3 (22,0; 25,3)	29,5* (27,3; 29,7)	32,9* (30,5; 33,7)	37,7* (35,9; 40,1)	22,7 (21,2;24,1)
ОТ,см	82 (78;93)	93* (88;101)	124* (116; 131)	142* (139;151)	82 (73;86)
ОС, см	95 (89;102)	105* (99;114)	108* (105; 112)	129* (125; 141)	90 (88,6;95)
ОТ/ОС	0,86 (0,79;0,95)	0,89 (0,82;0,94)	1,14 * (1,1; 1,16)	1,10* (1,07;1,11)	0,91 (0,8;0,95)

Примітка: * $p < 0,05$ – різниця щодо показників контрольної групи є статистично значущою.

При опитуванні пацієнтів було встановлено, що найбільш частою клінічною ознакою при ОА в обох групах обстежених був больовий синдром, який мав різну локалізацію та інтенсивність (табл. 2.1.4).

Таблиця 2.1.4

Частота скарг у пацієнтів з остеоартритом

Скарги	Основна група (n=75)		Група порівняння (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Біль, який виникає при підйомі вгору по сходах	48	64	25	50
Біль, який виникає при спуску по сходах	64	85,3	17	34
Припухлість над суглобом	2	2,7	-	-
Іррадіація	12	16	3	6
Біль у суглобах у нічний час	18	24	4	8
Біль у суглобах, що виникає після механічного навантаження	72	96	26	52
Наявність раптового болю	18	24	3	6
Вранішня скутість і скутість після відпочинку з обмеженням рухів	14	18,7	4	8
Наявність хрускоту в суглобах	68	90,7	34	68
Наявність обмеження руху суглоба	47	62,7	12	24
Кульгавість	6	8	-	-

За локалізацією ураження суглобів хворі основної групи на ОА та ожиріння були розподілені наступним чином: ураження колінних суглобів (гонартроз) мали 30 (40 %) осіб, причому однобічне ураження було встановлено в 10 випадках, двобічне – в 20 пацієнтів. ОА кульшових суглобів (коксартроз) реєстрували в 12 пацієнтів (16 %), серед них однобічне ураження мали 6 та двобічне – 6 осіб. Поєднане ураження колінних і кульшових суглобів спостерігали в 25 хворих (33 %). Одночасне залучення до патології багатьох суглобів визначали в 8 (11 %) випадках.

Серед пацієнтів групи порівняння в 32 осіб (64%) було діагностовано гонартроз (однобічне ураження виявлено в 26-ти осіб, двобічне – в 6-ти

відповідно), в 10-ти пацієнтів (20%) – коксартроз (7 та 3 відповідно); поєднане ураження колінних і кульшових суглобів спостерігали в 4 хворих (8%), поліартроз зафіксовано також в 4-х (8%) осіб.

Для визначення стадії остеоартриту проводили рентгенографію уражених суглобів, зміни на який інтерпретували згідно класифікації Н. Kellgren і R.S. Lawrence, де: 0 – відсутність рентгенологічних ознак; I – сумнівні рентгенологічні ознаки (асиметричне звуження міжсуглобової щілини); II – мінімальні зміни (незначне звуження міжсуглобової щілини, поодинокі остеофіти); III – помірні прояви (помірне звуження міжсуглобової щілини, множинні остеофіти); IV – значні зміни (суглобова щілина не візуалізується, наявність грубих остеофітів) [253].

З урахуванням рентгенологічної класифікації остеоартриту за Н. Kellgren і R.S. Lawrence хворих, що були досліджені, розподілили наступним чином (табл. 2.1.5).

Таблиця 2.1.5

Розподіл пацієнтів з остеоартритом за рентгенологічною стадією ураження суглобів

Хворі на остеоартрит	Рентгенологічні стадії захворювання					
	I		II		III	
Кількість хворих	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група (n=75)	21	28	38	50,7	16	21,3
Група порівняння (n=50)	9	18	34	68	7	14

Тобто, найбільша кількість хворих обох груп мала 2-у рентгенологічну стадію враження суглобів. Особи з IV рентгенологічною стадією ОА до роботи не залучалися.

З урахуванням надлишкової ваги або ожиріння визначали зміни на рентгенограмах хворих з ОА, що дозволило дослідити 3 підгрупи (табл. 2.1.6).

Таблиця 2.1.6

Характеристика хворих основної групи з остеоартритом за рентгенологічними стадіями та індексом маси тіла

Обстежені хворі (n=75)		Розподіл хворих за ІМТ					
		надлишкова вага (n=22)		ОЖ I ст. (n=31)		ОЖ II ст. (n=22)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рентгенологічна стадія остеоартриту	I (n=21)	5	22,7	13	41,9	3	13,6
	II (n=38)	17	77,3	18	58,1	3	13,6
	III (n=16)	-	-	-	-	16	72,8

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) проводили при інтерпретації показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), отриманої при проведенні DEXA на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). За рекомендацією ISCD (2019) - Z-показник, рекомендований для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ SD або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ SD «в межах очікуваного діапазону для віку». Термін «остеопенія» зберігається, але перевага віддається «низькій кістковій масі» або «низькій щільності кісткової тканини» [245] (табл. 2.1.7).

Таблиця 2.1.7

Частота та характер абсорбціометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини в хворих з остеоартритом

Хворі з остеоартритом		Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA			
		низька щільність кісткової тканини		без змін	
Кількість	абс.	абс.	%	абс.	%
Основна група	75	29	38,7	46	61,3
Група порівняння	50	13	26	37	74

Для прогнозу виражених проявів остеопенічного синдрому в людей молодого віку деякі автори виділяють додаткові підгрупи [246], тому ми умовно розділили групу з низькою щільністю кісткової тканини на підгрупи з початковими проявами остеопенічного синдрому (Z - критерій коливався від -2,0 до -2,5 SD) та з вираженими проявами остеопенічного синдрому (Z - критерій дорівнює від -2,6 до -3,4 SD) (табл. 2.1.8).

Таблиця 2.1.8

Частота та характер абсорбціометрично верифікованих порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини в хворих з остеоартритом

Хворі з остеоартритом		Структурно-функціональний стан кісткової тканини за даними DEXA					
		з початковими проявами остеопенічного синдрому		з вираженими проявами остеопенічного синдрому		без змін	
Кількість	абс.	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основна група	75	11	14,7	18	24	46	61,3
Група порівняння	50	8	16	5	10	37	74

Таким чином, було встановлено, що в основній групі хворих з ОА частота формування виражених проявів остеопенічного стану в 3,6 рази та з початковими проявами остеопенічного стану - в 1,4 рази була більшою в порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою.

Для клінічної оцінки функціонального стану опорно-рухового апарату використовувалися тести: індекс Лекена; WOMAC (Western Ontario and McMaster University) за шкалою ВАШ від 0 до 100 мм, які визначали за допомогою опитувальника для самостійної оцінки пацієнтом виразності болю в спокої та при ході (5 запитань), виразності й тривалості скутості (2 запитання), функціональної недостатності в повсякденній діяльності (17 запитань).

Для суб'єктивної оцінки болю використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ) (табл. 2.1.9) (рис.2.1.1, 2.1.2).

Таблиця 2.1.9

Порівняльна оцінка болю за ВАШ в пацієнтів з остеоартритом

Ознаки	Основна група	Група порівняння
ВАШ в спокої	31,13±1,28*	13,18±0,80*
ВАШ при ході	57,22±1,11*	43,00±0,69*

* - при порівнянні двох незалежних вибірок з використанням критерію Мана-Уїтні різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

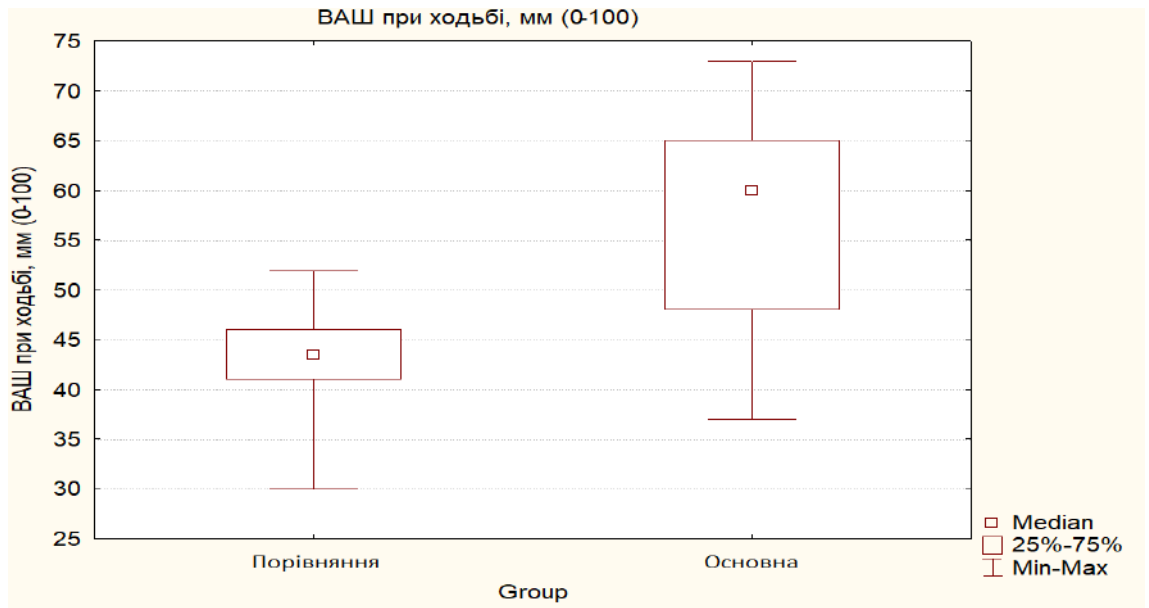


Рис. 2.1.1 Коробковий графік, що показує оцінку болю за візуальною аналоговою шкалою при ході в пацієнтів з остеоартритом

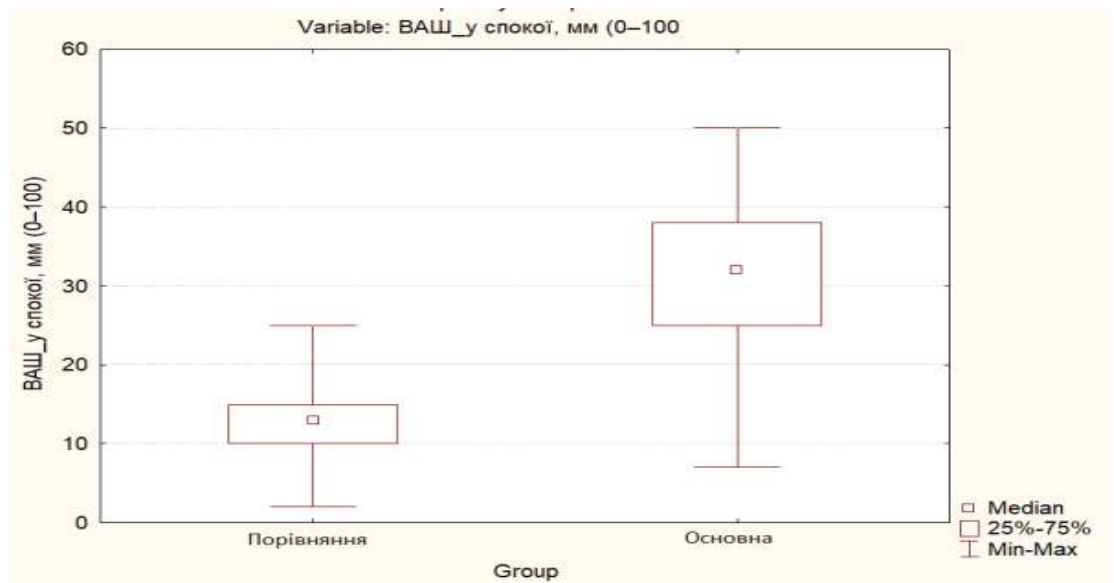


Рис. 2.1.2 Коробковий графік, що показує оцінку болю за візуальною аналоговою шкалою в спокої в пацієнтів з остеоартритом

При пальпації за методикою Образцова-Стражеско та перкусії за методикою Курлова в хворих основної групи визначили збільшення печінки на 1-1,5 см від краю реберної дуги.

Серед діагностичних знахідок у хворих на ОА та ожиріння також визначали супутні захворювання: гіпертонічну хворобу 2 ст. II ступеню м'якого перебігу (8 осіб - 10,7 %), хронічний безкам'яний холецистит (16 – 21,3 %), хронічний гастрит (6 – 8 %), хронічний необструктивний бронхіт (2,7 %). У групі порівняння означений розподіл відповідав 4 особи - 8%, 7 - 14%, 3- 6% та 2 - 4% відповідно.

При підрахунку індексу НОМА його негативні результати були отримані в 48 хворих, серед яких: з нормальною масою тіла – 3 пацієнта, надлишковою масою тіла – 8 осіб, в групі пацієнтів з ожирінням I ступеню – 21 та в групі пацієнтів з ожирінням II ступеню – 16 хворих.

Показники клінічного аналізу крові та сечі в обох групах змін не виявили. Одночасно визначили показники загального білірубіну, альбуміну, загального білка, активності ферментів: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЛФ, ліпідного профілю, рівнів сечової кислоти, сечовини. Встановили підвищення рівня АЛТ в основній групі на 12,5% (від верхньої межі референтних значень) у жінок та на 15 % у чоловіків: ожиріння I ст. – у 23 пацієнтів (74%), ожиріння II ст. – у 20 пацієнтів (91%) та з надлишковою масою тіла – в 9 пацієнтів (40,1%).

Порівняльний аналіз показників жирового обміну дозволив встановити підвищення вмісту усіх атерогенних класів ліпідів при співставленні з показниками контролю. В той же час, статистично значущу різницю показників ЗХС визначали тільки в разі його порівняння між групою з підвищеною МТ та I ступенем ожиріння (табл. 2.1.10).

Таблиця 2.1.10

Ліпідний профіль сироватки крові в хворих, що були обстежені

Показники	Контроль, n=37	Група співставлення n=50	Основна група		
			ОА+НМТ, n=22	ОА+ОЖ 1 ст, n=31	ОА+ОЖ 2 ст. n=22
ЗХС, ммоль/л	4,63 (4,25;4,79)	5,62* [^] (4,98;6,0)	6,63* (5,15;6,12)	6,1* (5,8;6,23)	5,8* (5,7;6,16)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,73 (2,4;4,29)	4,23* [^] (3,69;4,61)	4,19 * [^] (3,79;4,73)	4,43* (4,2;4,8)	4,24 * (4,1;4,45)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,38 (0,36;0,41)	0,6 (0,55;0,65)	0,6 (0,56;0,66)	0,75* (0,67;0,86)	0,79* (0,69;0,96)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 (1,23;1,55)	0,82* (0,77;0,91)	0,82* (0,72;0,91)	0,8* (0,76;0,87)	0,79* (0,78;0,85)
ТГ, ммоль/л	0,82 (0,78;0,9)	1,33* [^] (1,23;1,40)	1,31* [^] (1,25;1,47)	1,65* (1,48;1,9)	1,73* (1,5;2,09)
КА	2,29 (1,91;2,65)	5,62* [^] (5,14;6,5)	6,2* (5,24;6,68)	6,47* (5,98;7,0)	6,4* (5,9; 6,6)

Примітки: $p < 0,05$; * - по відношенню до групи контролю; $p < 0,05$ [^] по відношенню до групи хворих на остеоартрит та ожиріння I ст.

Резюме. Таким чином, пацієнти, які були залучені до дослідження, належали до осіб молодого і середнього віку, мали прояви остеоартриту різної локалізації, який у 75 випадках (основна група) перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожиріння. Клінічні ознаки захворювання мали різноманітні прояви, проте превалював больовий синдром. Ураження кістково-суглобової системи характеризувалося залученням до процесу в більшості випадків великих суглобів з переважанням II рентгенологічної стадії захворювання.

У хворих на ОА визначали абсорбціометрично верифіковані порушення мінеральної щільності кісткової тканини, зміни якої в більшості випадків спостерігали в хворих з надлишковою вагою та ожирінням (38,7%,

серед яких у 24% хворих – виражені прояви остеопенічного синдрому).

Таким чином, обрані до роботи пацієнти повністю відповідали задачам дослідження, що дозволило включити їх до даної роботи.

2.2 Методи обстеження

Обсяг досліджень відповідав поставленим завданням. Було виконано об'єктивне дослідження, визначення загальних антропометричних параметрів, які включали визначення зросту, маси тіла та обчислення індексу маси тіла (ІМТ) на основі отриманих даних. ІМТ розраховували за індексом Кетле, як відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м²). Проводили комплексне загально клінічне дослідження: клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, загальний білок, глюкоза, електроліти крові, АЛТ, АСТ, СРБ, сечова кислота, ліпідний спектр з визначенням вмісту загального холестерину сироватки крові (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПЗЩ), тригліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (ІА). З метою диференційної діагностики додатково визначали ревматоїдний фактор.

Критерієм наявності надмірної ваги або ожиріння є індекс Кетле, або індекс маси тіла (ІМТ). $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$

Результати інтерпретували згідно класифікації:

- ІМТ: 18,5-24,9 - нормальна маса тіла;
- ІМТ: 25-29,9 - надлишок маси тіла;
- ІМТ: 30-34,9 - ожиріння 1 ступеня;
- ІМТ: 35-39,9 - ожиріння 2 ступеня;
- ІМТ: 40 і більше - ожиріння 3 ступеня.

Також проводили підрахування інших антропометричних параметрів: об'єму талії (ОТ) та об'єму стегон (ОС).

Для визначення характеру розподілу жирової тканини застосовувався індекс співвідношення талії/стегно (ОТ/ОС): $ОТ = \frac{ОТ}{ОС}$

ОТ вимірювали сантиметровою стрічкою як найменший об'єм нижче грудної клітини над пупком; ОС – як найбільший об'єм на рівні стегна. Значення ОТ > 102 см для чоловіків та > 0,89 см для жінок (за АТР ІІІ - 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 см для чоловіків та > 0,85 см для жіночої статі приймали за ознаку абдомінального ожиріння.

Лабораторні дослідження виконувались на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ, яка акредитована вищими атестаційними комісіями МОЗ України.

Методом ІФА визначали рівні плазматичного інтерлейкіну-18, ММР-9 та остепротегерину. Для лабораторних досліджень натщесерце забирали 10 мл крові з кубітальної вени після 8-14-годинного нічного голодування. Для здобуття плазми пробірки з кров'ю інкубували 30 хв. при (+37)°С. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою згусток, що утворювався, інкубували при (+4) °С протягом однієї години для ретракції згустку. Переносили плазму в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант і розливали в пробірки типу «Епіндорф». Зберігали зразки при (-20) °С не більш 3 місяців до проведення дослідження [247].

З метою аналізу вуглеводного обміну визначали рівень глюкози, а також інсуліну натщесерце. Розрахований НОМА-індекс, відображав наявність інсулінорезистентності (ІР) та розраховувався за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{інсулін} \times \text{глюкоза}}{22,5} \quad (\text{формула 1})$$

При значенні НОМА-ІР більше 2,5 діагностували інсулінорезистентність.

Рівень інсуліну в плазмі крові визначали при проведенні імуноферментного аналізу (аналізатор імуноферментних реакцій

«Immunochem - 2100», 2014 р., США) за допомогою набору реагентів інсулін – ІФА виробництва фірми DRG (Німеччина). Тест ELISA інсуліну заснований на методі твердофазного одностадійного імуноферментного аналізу "сендвіч"-типу. Використані в тесті два види моноклональних антитіл спрямовані за своєю дією на різні антигенні детермінанти молекули інсуліну. Під час інкубації присутній у зразку інсулін реагує з антитілами до інсуліну, кон'югованими з пероксидазою хрому й одночасно - з антитілами до інсуліну, пов'язаними в лунках мікропланшетів. Промивання видаляє не зв'язані антитіла, мічені ферментом. Визначення кон'югату здійснюють за його зв'язком з ферментною реакцією з 3,3'субстратом, 5,5'–тетраметилбензидину. Реакцію зупиняють додаванням кислоти, щоб отримати колориметричну кінцеву точку для вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі. Діапазон вимірюваних концентрацій від 0 – 200 мМО / л, чутливість – 0,75 мМО / л.

В якості маркерів ліпідного обміну вивчали вміст загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) - пероксидазним методом у плазмі крові. Розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) проводили за формулою Клімова А.М.:

$$КА = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ, \text{ (ммоль/л)} \text{ (формула 2)}$$

де КА – коефіцієнт атерогенності, ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ЛПВЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л).

Рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) досліджували за формулою: $ЛПДНЩ = ТГ / 2,2, \text{ (ммоль/л)}, \text{ (формула 3)}$,

де ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л);

Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначали за формулою Фрідвальда: $ЛПНЩ = ЗХ - ТГ / 2,2 - ЛПВЩ, \text{ (ммоль/л)}, \text{ (формула 4)}$,

де ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л), ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л), ТГ – тригліцериди (ммоль/л), ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності (ммоль/л).

Проведення методики ELISA базується на сендвіч-технології, яка характеризується подвійним зв'язуванням біотин-мічених антитіл з досліджуваним аналізом [250, 251]. Набір реактивів сертифіковано для наукових досліджень та відповідає вимогам нової європейської директиви (CE) та правилам GMP [248].

Визначення рівня ІЛ-18 в плазмі крові здійснювали за допомогою набору Human IL-18 (Interleukin 18) CBD шляхом імуноферментного аналізу.

Порядок операції: всі реагенти приготували безпосередньо перед початком аналізу, ретельно перемішали обережним перевертанням перед використанням, не допускаючи утворення піни.

Визначили необхідну для поточного аналізу кількість стрипів, враховуючи кількість зразків для тестування та відповідну кількість лунок, необхідних для встановлення бланків та стандартів. Кожен зразок, стандарт, бланк, опціонально – контрольний зразок мають аналізуватись у дублях. Видалили зайві стрипи з тримача, повернули їх в алюмінієвий пакет з осушувачем, ретельно запакували в алюмінієвий пакет і зберігали його при 2°- 8°C. Промили комірки 2 рази 300 мкл буфером промивання, повністю видаляючи рідину між промиваннями. Уникали подряпин на поверхні осередків. Висушили планшет на фільтрувальному папері після останнього промивання. Використовували стрипи одразу після висушування.

Додали по 100 мкл буфера для розведення зразків у дублях у всі лунки, призначені для стандартів. Приготували стандартні розведення піпетуванням 100 мкл розчиненого стандарту ІЛ-18, у дублях, у клітинки А1 і А2. Перемішали вміст повторною аспірацією та скиданням, а потім перенесли по 100 мкл у лунки В1 та В2 відповідно. Послідовно перенесли по 100 мкл із лунки в лунку 5 разів. Створили таким чином 2 панелі стандартних розведень ІЛ-18 в діапазоні від 5000 до 78 пг/мл. Видалили 100 мкл з останніх використаних лунок (G 1, G 2). Додали по 100 мкл буфера для розведення зразків, дублях, лунки, призначені для бланка.

Додали по 50 мкл буфера для розведення зразків, дублях, лунки, призначених для зразків.

Додали по 50 мкл кожного зразка, в дублях, у лунки, призначені для зразків. Перемішали.

Приготували біотиновий кон'югат. Додали по 50 мкл біотинового кон'югату в усі лунки, включаючи лунки для бланка.

Закрили планшет плівкою й інкубували 2 години при кімнатній температурі (18 - 25 °C) на орбітальному струшувачі, встановленому на 200 об/хв.

Зняли плівку та повністю видалили вміст осередків декантуванням (зливом). Промили комірки 3 рази.

Підготували страптавідін- HRP Кон'югат. Додали по 100 мкл Кон'югату страптавідін- HRP в усі лунки, включаючи лунки для бланка.

Закрили планшет плівкою й інкубували 60 хвилин при кімнатній температурі (18 - 25 °C) на орбітальному струшувачі, встановленому на 200 об/хв.

Приготували субстратний розчин ТМБ за кілька хвилин до використання. Зняли плівку та повністю видалили вміст осередків декантуванням (зливом). Промили комірки 3 рази, як зазначено в кроці «с» протоколу тесту. Внесли по 100 мкл субстратного розчину ТМБ в усі осередки, включаючи «бланк».

Інкубували при кімнатній температурі в темряві 10 хвилин, використали орбітальний струшувач, встановлений на 100 об/хв. Розвиток забарвлення спостерігати візуально, і реакцію зупинили до досягнення найбільш яскраво забарвленими осередками. Стоп-розчин додали тоді, коли максимальний стандарт забарвився у темно-блакитний колір.

Зупинили реакцію, швидко додавши по 100 мкл стоп-розчину в усі осередки, включаючи «бланк», щоб повністю інактивувати фермент у осередках. Оптичну щільність оцінювали після внесення стоп-розчину.

Визначили оптичну густину осередків при 450 нм проти «бланку», використали довжину хвилі порівняння 620 нм (допустима довжина хвилі порівняння в діапазоні 610-650 нм). Бланкували мікропланшетний рідер. Абсорбцію визначали як у зразках, так і стандартах ІЛ-18 .

Розрахунок результатів. Розрахували середнє значення поглинання для кожного стандарту та зразка. Використовуючи графічний папір, позначили точки лічених значень поглинання стандартів вертикальну вісь Y, а відповідні концентрації ІЛ-18 на горизонтальну вісь X. Провели оптимальну криву по отриманих точках.

Для визначення концентрації ІЛ-18 у зразках спочатку знайшли відповідне середнє значення абсорбції на осі ординат, потім провели перпендикулярну до осі пряму лінію (горизонтально) до перетину зі стандартною кривою. З точки перетину провели вертикальну лінію до перетину з абсцисою, потім порахували відповідне значення концентрації ІЛ-18. Зразок помножили на коефіцієнт розведення.

Визначення остеопротегерину в плазмі крові здійснювалося за допомогою набору Human OPG (Osteoprotegerin) ELISA Kit (Вектор БЕСТА-8870, Китай) імуноферментним аналізом.

Порядок операції. Набір заснований за технологією сендвіч-ферментного імуносорбентного аналізу. Антитіло для захоплення попередньо наносили на 96-лункові планшети.

Буфер для промивання: Концентрат підігріли на водяній бані 40°C (температура нагрівання не перевищувала 50°C) і обережно перемішали до повного розчинення кристалів. Перед використанням розчин охолодили до кімнатної температури. Розвели 30 мл (15 мл для 48Т) концентрованого промивного буфера в 750 мл (375 мл для 48Т) деіонізованого промивного буфера. Стандарти: додали 1 мл буфера для розведення зразків в одну стандартну пробірку (позначену як нульова пробірка), тримали пробірку при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і ретельно перемішали.

Позначили 7 пробірок EP 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 та заготовкою відповідно. Додали 0,3 мл буфера для розведення зразка в кожному пробірці.

Додали 0,3 мл вищевказаного стандартного розчину (з нульової пробірки) в 1-ю пробірку і ретельно перемішали їх. Перелили 0,3 мл з 1 пробірки в 2 пробірку і ретельно перемішали їх. Перенесли 0,3 мл з 2-ї пробірки в 3-ю пробірку і ретельно перемішали їх, і так далі. Буфер для розведення зразка використовували для контрольної проби. Приготування робочого розчину міченого біотином антитіла. Підготували його за 1 годину до експерименту. Розрахували необхідний загальний об'єм робочого розчину: 0,1 мл/лунку \times кількість лунок. Розвели антитіло для виявлення біотину буфером для розведення антитіл у співвідношенні 1:100 і ретельно перемішали їх (тобто додали 1 мкл міченого біотином антитіла в 99 мкл буфера для розведення антитіл).

Приготування робочого розчину HRP-стрептавідину (SABC): підготували його за 30 хвилин до експерименту. Розрахували необхідний загальний об'єм робочого розчину: 0,1 мл/лунку \times кількість лунок. Розвели SABC буфером для розведення SABC у співвідношенні 1:100 і ретельно перемішали (тобто додали 1 мкл SABC до 99 мкл буфера для розведення SABC).

Процедура аналізу. При розведенні проб і реагентів їх повністю і рівномірно перемішали. Перед додаванням ТМВ в лунки врівноважили субстрат ТМВ протягом 30 хвилин при 37°C.

Встановили стандартні, тестові зразки (розведені принаймні на 1/2 буфером для розведення зразків), контрольні (холодні) лунки на попередньо покритому планшеті відповідно, а потім записали їх положення. Промили планшет 2 рази. Приготували стандарти: аліквоту 100 мкл нульової пробірки, 1-ї пробірки, 2-ї, 3-ї, 4-ї, 5-ї, 6-ї пробірки та буфера для розведення зразків (пустого) в стандартні лунки. Додали 100 мкл розведеного зразка в лунки для тестових зразків. Закрили планшет кришкою та інкубували при 37°C протягом 90 хвилин. Промили пластину 2 рази буфером для промивання.

Антитіла, мічені біотином, додали 100 мкл робочого розчину міченого біотином антитіла у вищенаведені лунки (стандарт, тестовий зразок і холості лунки).

Додали розчин на дно кожної лунки, не торкаючись бічної стінки, накрили планшет і інкубували при 37°C протягом 60 хвилин. Промили планшет 3 рази промивним буфером. Кон'югат HRP-стрептавідину (SABC): додали 100 мкл робочого розчину SABC у кожну лунку, накрили планшет та інкубували при 37°C протягом 30 хвилин. Промили планшет 5 разів за допомогою промивного буфера і дали промивному буферу залишатися в лунках кожен раз на 1-2 хвилини. Субстрат ТМВ: додали 90 мкл субстрату ТМВ у кожну лунку, накрили планшет та інкубували при 37°C у темряві протягом 10-20 хвилин. Зупинка: додали 50 мкл стоп-розчину в кожну лунку. Колір відразу став жовтим. Порядок додавання стоп-розчину був таким же, як і розчину субстрату ТМВ. Вимірювання O.D: оцінили O.D. поглинання при 450 нм у Microplate Reader відразу після додавання стоп-розчину.

Визначення рівня MMP-9 в плазмі крові здійснювалося методом ІФА за допомогою набору Human MMP-9 (Matrix Metalloproteinase 9 ELISA Kit (FineTest, Китай). Набір заснований на технології сендвіч-ферментного імуносорбентного аналізу. Антитіло для захоплення попередньо наносили на 96-лункові планшети. А кон'юговані з біотином антитіла використовували як антитіла для виявлення. Згодом у лунки додавали стандарти, тестові зразки та антитіла для виявлення кон'югованого біотину та промивали промивним буфером. Додавали HRP-стрептавідин і незв'язані кон'югати змивали промивним буфером. Субстрати ТМВ використовували для візуалізації ферментативної реакції HRP. ТМВ каталізували HRP, щоб отримати продукт синього кольору, який змінився на жовтий після додавання кислотного стоп-розчину. Щільність жовтого кольору пропорційна цільовій кількості зразка, захопленого в пластину. O.D. поглинання при 450 нм у зчитувачі для мікропланшетів, а потім можна розрахувати концентрацію мішені.

Повністю заповнили кожну лунку 350 мкл промивного буфера і замочили на 1-2 хвилини, потім видалили вміст з планшета і поклали пластину на абсорбуючий фільтрувальний папір. Аспірували всі лунки, а потім промили планшет 350 мкл промивного буфера. Зібрали плазму, використовуючи гепарин як антикоагулянт. Центрифугували зразки протягом 15 хвилин при $1000\times g$ при $2-8^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин після збору. Зібрали супернатант і негайно провели аналіз. Перед використанням розчин охолодили до кімнатної температури. Розвели 30 мл (15 мл для 48Т) концентрованого промивного буфера в 750 мл (375 мл для 48Т) промивного буфера деіонізованою водою. Додали 1 мл буфера для розведення зразків в одну стандартну пробірку (позначену як нульова пробірка), тримали пробірку при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і ретельно перемішали їх.

Позначили 7 пробірок EP 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 та заготовкою відповідно. Додали 0,3 мл буфера для розведення зразка в кожну пробірку. Додали 0,3 мл вищевказаного стандартного розчину (з нульової пробірки) в 1-ю пробірку і ретельно перемішали їх. Перелили 0,3 мл з 1 пробірки в 2 пробірку і ретельно перемішали їх. Перенесли 0,3 мл з 2-ї пробірки в 3-ю пробірку і ретельно перемішали їх, і так далі. Буфер для розведення зразка використовували для контрольної проби. Приготували робочий розчин мічений біотином антитіла за 1 годину до експерименту. Розрахували необхідний загальний об'єм робочого розчину: $0,1 \text{ мл/лунку} \times \text{кількість лунок}$. Розвели антитіло для виявлення біотину буфером для розведення антитіл у співвідношенні 1:100 і ретельно перемішали їх.

Приготування робочого розчину HRP-стрептавідину (SABC): Приготували його за 30 хвилин до експерименту. Розрахували необхідний загальний об'єм робочого розчину: $0,1 \text{ мл/лунку} \times \text{кількість лунок}$. Розвели SABC буфером для розведення SABC у співвідношенні 1:100 і ретельно перемішали їх.

При розведенні проб і реагентів їх повністю і рівномірно перемішали. Перед додаванням ТМВ в лунки врівноважили субстрат ТМВ протягом 30 хвилин при 37°C. Побудували стандартну криву для кожного тесту.

1. Встановили стандартні, тестові зразки (розведені на 1/2 буфером для розведення зразків), контрольні лунки на попередньо покритому планшеті відповідно, а потім записали їх положення. Промили планшет 2 рази перед додаванням стандартних, зразкових та контрольних лунок.

2. Приготували стандарти: аліквоту 100 мкл нульової пробірки, 1-ї пробірки, 2-ї, 3-ї, 4-ї, 5-ї, 6-ї пробірки та буфера для розведення зразків (пустого) у стандартні лунки.

Додали зразки: додали 100 мкл правильно розведеного зразка в лунки для досліджуваних зразків. Інкубування: при 37°C протягом 90 хвилин. Промили пластину 2 рази буфером для промивання. Антитіла, мічені біотином: додали 100 мкл робочого розчину міченого біотином антитіла у вищенаведені лунки. Додали розчин на дно кожної лунки, не торкаючись бічної стінки, накрили планшет і інкубували при 37°C протягом 60 хвилин. Промивання: 3 рази промивним буфером. Кон'югат HRP-стрептавідину (SABC): додали 100 мкл робочого розчину SABC у кожну лунку, накрили планшет та інкубували при 37°C протягом 30 хвилин. Промивання: промили планшет 5 разів за допомогою промивного буфера. Субстрат ТМВ: додали 90 мкл субстрату ТМВ в кожну лунку, інкубували при 37°C у темряві протягом 10-20 хвилин. Зупинка: додали 50 мкл стоп-розчину в кожну лунку. Колір відразу став жовтим. Порядок додавання стоп-розчину був таким же, як і розчину субстрату ТМВ.

Вимірювання OD. Порахували O.D. поглинання при 450 нм у Microplate Reader відразу після додавання стоп-розчину. Щодо розрахунку, (відносний O.D.450) = (O.D.450 кожної лунки) – (O.D.450 пустої лунки). Стандартну криву побудували як відносний O.D.450 кожного стандартного розчину (Y) від відповідної концентрації стандартного розчину (X).

Діагностика остеопоротичних станів – проводилася за допомогою двохенергетичного рентгенівського абсорбціометра (DEXA) на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). Сканування проводилось в'язовим пучком рентгенівського випромінювання. У денситометрі використовували рентгенівське випромінювання двох енергетичних діапазонів. Променеве навантаження 0,1 мкЗв, тривалість сканування 120 с.

За допомогою методу рентгенівської денситометрії виміряли МЩКТ у трьох відділах променевої та ліктьової кісток: у середній третині діафізів кісток передпліччя, де в основному міститься кортикальна кісткова тканина; у дистальній третині кісток, що містить більше кортикальної, ніж трабекулярної кісткової тканини; ультрадистальної частини епіфізів, де переважає трабекулярна кісткова тканина. Дослідження включало вимір двох величин: 1. Площі проекції досліджуваної ділянки cm^2 (Area); 2. стан мінеральної кісткової тканини (в грамах гідроксиапатиту кальцію) в одиниці довжини (1 см) скануючого шляху (ВМС). З даних величин обчислювалася проекційна мінеральна щільність кісткової тканини (ВМД), виражена в г/см^2 (ВМС/Area). Для оцінки змін МЩКТ у конкретного досліджуваного показники порівнювалися з нормативною базою даних в апараті. Ступінь зниження мінеральної щільності кісткової тканини нами оцінювалася згідно з прийнятою класифікацією ВООЗ (1994) за Z-критерієм. Z-критерій являє собою кількість стандартних відхилень (SD) вище або нижче за середній показник для осіб аналогічного віку, статі та етносу. T-критерій – це показник, який характеризує кількість стандартних відхилень у порівнянні з піком кісткової маси, тобто із середнім значенням для того віку, в якому МЩКТ в даній ділянці скелета досягає максимуму. Зниження цього критерію відбувається зі зниженням кісткової маси при збільшенні віку. В межах норми знаходяться значення, що не перевищують $+2,5 \text{ SD}$ і не нижче -1 SD , значення менше -1 SD , але більше $-2,5 \text{ SD}$ відповідають остеопенії. Показники нижче $-2,5 \text{ SD}$ визначають як остеопороз; значення менше $-2,5 \text{ SD}$

при наявності хоча б одного перелому хребця або низькоенергетичного перелому шийки стегна класифікують як тяжкий ОП. Відповідно до прийнятих стандартів МЩКТ обчислюється з точністю до $0,001 \text{ г/см}^2$.

Z-критерій – це порівняння з віковою нормою, тобто із середнім значенням для даного віку. Результат порівняння представлений як стандартне відхилення (SD) від відповідної норми. Згідно з рекомендаціями WHO та ISCD (2019 р.) в жінок у менопаузі й чоловіків у віці від 50 років і старше використовується T-критерій, а Z-показник рекомендований для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ «в межах очікуваного діапазону для віку». Також рекомендовано проводити вимірювання МЩКТ в двох ділянках скелета (поперековому відділі хребта і проксимальному відділі стегнової кістки) [245, 252]. Похибка при визначенні МЩКТ становить 1%.

2.3 Статистична обробка результатів дослідження.

Введення, накопичення, зберігання та первинне сортування даних дослідження здійснювалися в програмі Microsoft Office «Excel 2010». Отримані дані обробляли статистично за допомогою програмного середовища.

Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 8.0 (License Number: 139-845-755) та комп'ютерна програма "Excel 2010" (Microsoft).

На першому етапі розрахунку були отримані описові статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Такими характеристиками є: медіана і середнє значення як міри положення; стандартне відхилення і квартилі як міри розсіювання; мінімальне і максимальне значення як показники розмаху вибірки.

Для визначення розходжень між незалежними групами методами непараметричної статистики визначався критерій Манна-Уїтні (для двох незалежних груп) та критерій Краскела-Уоліса (для багатьох незалежних груп).

Зв'язок між показниками кількісної шкали оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Сила зв'язку інтерпретувалася наступним чином:

- дуже слабкий – 0-0,3;
- слабкий – 0,3-0,5;
- середньої сили – 0,5-0,7;
- сильний – 0,7-0,9;
- дуже сильний – 0,9-1,0.

Отримані результати розглядалися як статистично значущі при $p < 0,05$.

Для побудови математичної моделі прогнозування виникнення остеопорозу на підставі показників OPG, ММП-9 та ІМТ був використаний метод дискримінантного функціонального аналізу.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні особливості формування кістково-суглобових проявів у хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння

Усім пацієнтам проведено детальний збір анамнезу та скарг. Найчастішою скаргою, як в основній групі, так і в групі порівняння, був біль у суглобах. Причому у 96% осіб основної групи та у 52% пацієнтів групи порівняння біль виникав після механічного навантаження. Доволі часто (90,7% та 68% відповідно) хворі скаржилися на хрускіт у суглобах. Обмеження руху суглоба превалювало в основній групі пацієнтів (62,7%) при порівнянні з особами групи співставлення - у 24% хворих, $p < 0,05$ (рис. 3.1.1).



Рис. 3.1.1 Частота скарг у пацієнтів з остеоартритом

Для клінічної оцінки болю використовувалась візуально аналогова шкала з урахуванням рентгенологічної стадії остеоартриту (табл. 3.1.1)

Таблиця 3.1.1

Показник ВАШ у спокої та при ході з урахуванням рентгенологічної стадії остеоартриту

Показники (мм)	Основна			Порівняння		
	I	II	III	I	II	III
ВАШ у спокої*	16,52 ±1,27	33,21 ±0,52	45,36 ±0,83	5,00 ±0,82	13,29 ±0,44	23,14 ±0,77
ВАШ при ході*	48,43 ±0,85	57,24 ±1,41	68,75 ±0,54	35,22 ±1,10	43,79 ±0,43	49,14 ±0,74

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Також дана шкала була проаналізована з врахуванням ІМТ (табл. 3.1.2). Було виявлено, що посилення больових відчуттів зростають з підвищенням показника ІМТ.

Таблиця 3.1.2

Показник ВАШ в спокої та при ході з врахуванням ІМТ

Показники (мм)	Надлишкова маса тіла	I ступінь ожиріння	II ступінь ожиріння
ВАШ у спокої*	23,32±1,85	26,87±1,73	41,95±1,55
ВАШ при ході*	47,76±1,32	57,39±1,37	66,36±1,13

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

При порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна ($p < 0,05$). Визначено переважання

показників ВАШ в спокої та при ході в пацієнтів з тривалістю ОА 6-10 років порівняно з пацієнтами з тривалістю ОА до 5 років (рис. 3.1.2, 3.1.3).

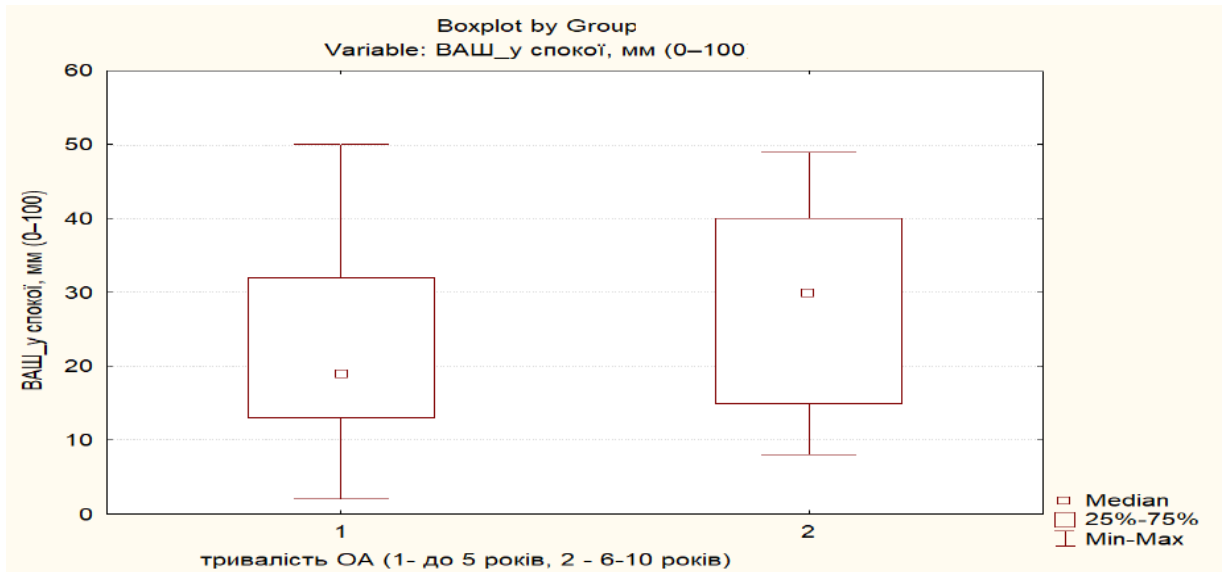


Рис.3.1.2. Коробкові графіки інтенсивності болю в пацієнтів за ВАШ в спокою в залежності від тривалості остеоартриту

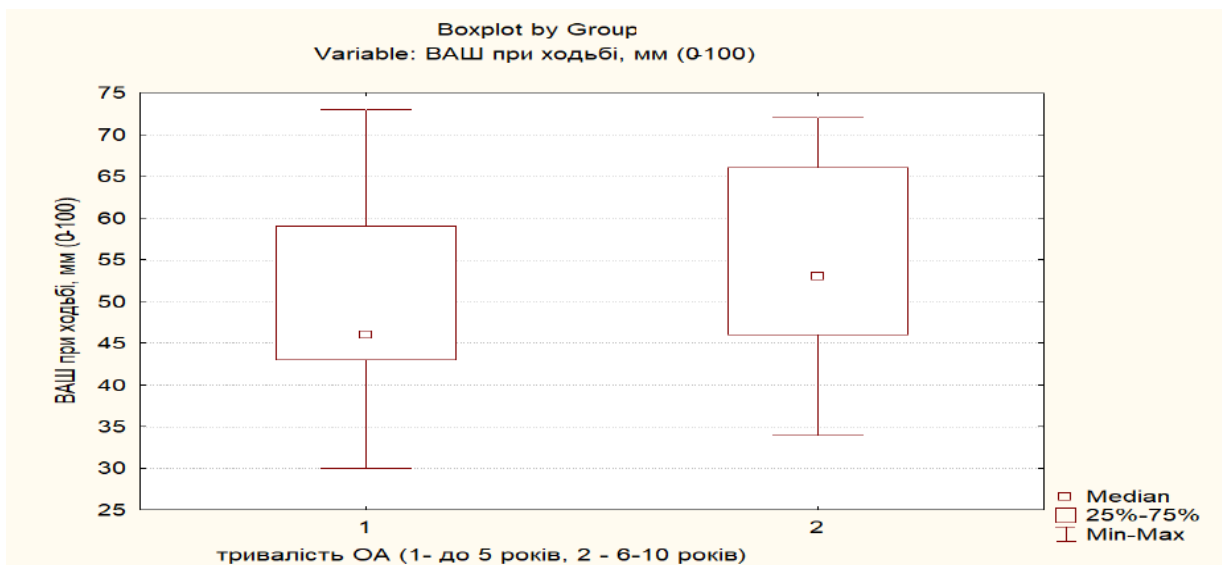


Рис. 3.1.3 Коробкові графіки інтенсивності болю в пацієнтів за ВАШ при ході в залежності від тривалості остеоартриту

Показники ВАШ були досліджені в спокої та при ході в пацієнтів з різною локалізацією ураження суглоба/суглобів. При порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Красскела-Уоліса різниця між групами

достовірна ($p < 0,05$); переважання показників ВАШ при ході в порівнянні з ВАШ в спокої більш виразне в разі поєднання колінних і тазостегневих суглобів та при множинних ураженнях (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Показники ВАШ в спокої та при ході з врахуванням ураженого суглоба/суглобів

Показники (мм)	Локалізація ураження суглобів					
	Колінні односто- ронне	Колінні двосто- ронне	Стегнові одно- сторонне	Стегнові двосто- ронне	Колінні та кульшові	Багато суглобів
ВАШ у спокої*	14,81± 1,23	20,15± 2,19	19,00± 3,45	27,44± 3,34	34,31± 1,56	37,33± 3,51
ВАШ при ході*	44,23± 1,06	50,23± 1,70	45,23± 2,56	53,67± 3,63	59,59± 1,59	61,92± 2,94

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Для оцінки специфічних симптомів та обмеження функцій суглобів нами використовувався тест-опитувальник WOMAC. За даними опитувальника WOMAC аналізували наступну симптоматику остеоартриту: больовий синдром, скутість суглобів та утруднення повсякденної функціональної активності (табл. 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Результати оцінки функціонального стану суглобів за індексом WOMAC у хворих основної групи та групи порівняння

Показники (мм)	Основна	Порівняння
W_біль_0-500мм*	251,8±4,7	225,87±3,32
W_скутість_0-200мм*	87,85±1,18	38,63±1,11
W_функціональна активність_0-1700мм*	949,68±14,39	712,6± 8,9
W_сумарний індекс_0-2400 мм*	1289,3±19,39	977,09±12,92

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Отже, проведений аналіз результатів оцінки функціонального стану суглобів у всіх хворих свідчив про наявність болю, пов'язаного з фізичним навантаженням, порушенням рухливості та повсякденної діяльності, який достовірно підсилювався при зміні показників ІМТ.

Також були проаналізовані дані шкал WOMAC з урахуванням рентгенологічної стадії. Показники альго-функціональної активності відповідали клінічному перебігу та рентгенологічним стадіям ОА. Найвищий рівень за сумарним індексом реєструвався на III стадії остеоартрита в основній групі та показник відповідав – 1558,99±7,86 мм (табл. 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Показники альго-функціональної активності за WOMAC

Показники (мм)	Основна			Порівняння		
	I	II	III	I	II	III
W_біль_0- 500мм*	225,43± 4,48	246,37± 6,64	299,33± 1,71	185,47± 6,18	229,91± 1,23	258,21± 1,68
W_скутість_ 0-200мм*	75,97± 0,74	88,13± 0,75	102,83± 0,84	27,71± 0,86	38,91± 0,79	51,31± 1,35*
W_функціон альна активність_ 0-1700мм*	814,11± 6,59	937,37± 5,32	1156,84± 7,14	634,53± 10,71	706,00± 2,10	844,99± 11,81
W_сумар- ний індекс_ 0-2400*	1115,51 ±10,86	1271,87± 12,28	1558,99± 7,86	847,71± 16,60	974,82± 3,27	1154,51± 12,29

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

У роботі було доведено, що зростання ІМТ впливає на порушення функціонального стану опорно-рухового апарату (за показниками тест-опитувальника WOMAC). При цьому при II ступені ожиріння відмічалися найвищі показники: біль, скутість, функціональна активність, сумарний індекс (табл. 3.1.6).

Таблиця 3.1.6

Активність суглобового синдрому за опитувальником WOMAC
залежно від ІМТ

Показники, мм	Надлишкова маса тіла	I ступінь ожиріння	II ступінь ожиріння
W_біль_0-500*	202,29±1,67	257,74±5,18	292,96±3,12
W_скутість_0-200*	80,91±1,18	85,29±1,41	98,41±1,83
W_функціональна активність_0-1700*	875,54±12,18	900,86±12,81	1092,62±24,76
W_сумарний індекс_0-2400*	1158,74±13,23	1243,89±19,08	1483,98±29,19

Примітка:* - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Одночасно була встановлена залежність між тривалістю ОА та порушенням функціонального стану опорно-рухового апарату (табл. 3.1.7).

Таблиця 3.1.7

Сумарний індекс за WOMAC в залежності від тривалості остеоартриту

W_сумарний індекс	Тривалість ОА		
	До 5 років	6-10 років	Більше 10 років
	1128,24±21,22*	1332,83±39,09*	1470,80±71,46*

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Один із етапів дослідження полягав у визначенні рівнів ІЛ-18, остеопротегерину, ММР-9 в залежності від тривалості АО. При аналізі результатів нами не була виявлена достовірна залежність між тривалістю ОА

та рівнями ІЛ-18, остеопротегерину та ММР-9 ($p > 0,05$). Проте ми вирішили відслідити, як змінюються рівні вищеперерахованих маркерів у плазмі крові пацієнтів у залежності від ураженого суглоба/суглобів (табл. 3.1.8).

Таблиця 3.1.8

Рівні ІЛ-18, OPG, ММР-9 в залежності від ураженого суглоба/суглобів

Ураження суглобів	Біохімічний маркер		
	ІЛ-18 пг/мл	OPG пг/мл	ММР-9 нг/мл
Колінні одностороннє*	85,06±1,99	100,21±2,51	8,33±0,62
Колінні двостороннє*	91,07±1,87	108,15±2,62	11,53±0,58
Стегнові одностороннє*	98,21±2,69	113,84±13,87	10,29±1,24
Стегнові двостороннє*	93,36±3,83	111,92±9,13	12,07±1,26
Колінні та кульшові*	109,25±2,57	121,55±5,36	13,74±0,71
Багато суглобів*	115,41±6,03	134,18±10,82	13,02±1,42

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Таким чином, вміст ІЛ-18 та OPG в плазмі хворих на ОА був найвищим в осіб з поліартритом (115,41±6,03 пг/мл, 134,18±10,82 пг/мл відповідно), а найвищий рівень ММР-9 встановили при враженні колінних та кульшових суглобів одночасно - 13,74±0,71 пг/мл.

Резюме. Перебіг остеоартриту в хворих обох груп молодого віку з остеоартритом супроводжувався болями в суглобах, виразність яких збільшувалася при фізичному навантаженні; хрускотом у суглобах при ході;

частота та виразність означених скарг залежала від індексу маси тіла - зростала при його збільшенні.

Найбільш тяжкий перебіг остеоартриту спостерігався при поєднаному враженні колінних та тазостегнових суглобів та в разі залучення багатьох суглобів. Якщо в першому випадку це можна пояснити додатковим навантаженням на дані суглоби надмірною вагою та ожирінням, а також гормональною активністю жирової тканини, то в разі розвитку поліартриту – множинність залучених суглобів, ймовірно, призводить до сумарного прояву запальної реакції, а також процесам ремоделювання кісток з розвитком остеопенічних станів.

Враховуючи вік хворих (від 18 до 44 років), а також клінічні прояви остеоартриту на тлі надлишкової ваги або ожиріння, можна припустити прогресування хвороби, а також ранній розвиток ускладнень – ремоделювання кісткової тканини.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Litvynova A. M., Pasiashvili L. M., Zagrebelska A. V., Hadirova T. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 in the course of osteoarthritis in young persons with excessive body weight and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(6):393-402.

3.2. ВМІСТ ТА РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-18 У РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРИТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА.

З метою визначення розвитку запальної реакції при загостренні патологічного процесу в суглобах було досліджено рівень цитокіну ІЛ-18 у плазмі крові. Встановлено, що вміст даного цитокіну був майже в 2 рази вищим в основній групі за показники контролю, $p < 0,05$. У групі порівняння активність ІЛ-18 також вірогідно перевищувала показник контрольної групи, але була меншою, ніж в основній групі хворих (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Вміст плазматичного цитокіну ІЛ-18 (пг/мл) в осіб молодого віку

Показник, що вивчали	Контрольна група (n=37)	Основна група (n=75)	Група порівняння (n=50)
ІЛ-18, пг/мл	$53,23 \pm 1,4$ `	$99,46 \pm 1,82$ *	$86,54 \pm 1,86$ *`

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідність різниці є статистично достовірною щодо контрольної групи;

` $p < 0,05$ – вірогідність різниці є статистично достовірною щодо показників основної групи.

Також було виявлено достовірне збільшення даного показника в пацієнтів з ОА II рентгенологічної стадії в порівнянні з хворими I стадії (табл. 3.2.2), що, ймовірно, можна пояснити активацією синтезу даного цитокіну на прогресуючих рентгенологічних стадіях, а подальше пониження - превалюванням деструктивних процесів.

Таблиця 3.2.2

Вміст ІЛ-18 (пг/мл) у крові в хворих на остеоартрит з урахуванням рентгенологічної стадії

Контрольна група (n=37)	Групи пацієнтів	Середні значення по групі	Розподіл хворих за стадією ОА		
			I	II	III
53,23 ± 1,4	Порівняння	86,54 ± 1,86	83,25±2,96 (1)	89,32±2,31 (2)	77,18±4,59 # (3)
	Основна	99,46 ± 1,82	90,66±2,57 ^(4)	103,77±2,82 *# ^(5)	100,76± 2,94 *# ^(6)

Примітки: 1,2,3,4,5,6 – позначені групи представлені в табл. 3.2.2

$p < 0,001$; 0,05 – вірогідність різниці є статистично достовірною між групами.

$p_{1,5} < 0,001^*$ – вірогідність різниці між групою порівня з остеоартритом I стадії та основною групою з остеоартритом II стадії;

$p_{1,6} < 0,001^*$ – вірогідність різниці між групою порівня з остеоартритом I стадії та основною групою з остеоартритом III стадії;

$p_{2,3} < 0,05\#$ – вірогідність різниці між групою порівня з остеоартритом II стадії та III стадії;

$p_{2,5} < 0,001\#$ – вірогідність різниці між групою порівня з остеоартритом II стадії та основною групою з остеоартритом II стадії;

$p_{2,6} < 0,05\#$ – вірогідність різниці між групою порівня з остеоартритом II стадії та основною групою з остеоартритом III стадії;

$p_{3,4} < 0,05^{\wedge}$ – вірогідність різниці між групою порівня з остеоартритом III стадії та основною групою з остеоартритом I стадії;

$p_{3,5} < 0,001^{\wedge}$ – вірогідність різниці між групою порівня з остеоартритом III стадії та основною групою з остеоартритом II стадії;

$p_{3,6} < 0,001^{\wedge}$ – вірогідність різниці між групою порівня з остеоартритом III стадії та основною групою з остеоартритом III стадії;

$p_{4,5} < 0,05$ – вірогідність різниці між основною групою з остеоартритом I стадії та II стадії;

$p_{4,6} < 0,05$ – вірогідність різниці між основною групою з остеоартритом I стадії та III стадії;

У той же час, при визначенні рівню ІЛ-18 з урахуванням стадії ожиріння були отримані наступні результати (табл.3.2.3).

Таблиця 3.2.3

Вміст прозапального цитокіну ІЛ-18 у плазмі хворих на ОА в залежності від ІМТ

ІМТ	Вміст ІЛ-18 (пг/мл)	Р
контрольна група (n=37)	53,23 ± 1,4	$p_{1,к} < 0,001$ $p_{2,к} < 0,001$ $p_{3,к} < 0,001$
надлишок маси тіла (n=22)	99,95 ± 2,8	$p_{1,2} = 0,18$
I ступінь ожиріння (n=31)	94,82 ± 2,4	$p_{1,3} < 0,05$
II ступінь ожиріння (n=22)	105,49 ± 4,1	$p_{2,3} = 0,68$

Примітка: $p < 0,05$; $p < 0,001$ – вірогідність різниці є статистично достовірною між групами.

$p_{1,к} < 0,001$ - вірогідність різниці між контрольною групою та групою пацієнтів з надлишковою масою тіла;

$p_{2,к} < 0,001$ - вірогідність різниці між контрольною групою та групою пацієнтів з ожирінням I ступеня;

$p_{3,к} < 0,001$ - вірогідність різниці між контрольною групою та групою пацієнтів з ожирінням II ступеня;

$p_{1,3} < 0,05$ – вірогідність різниці між групами пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням II ступеня.

Отже, можна припустити, що при надлишковій масі тіла (НМТ) збільшення вмісту ІЛ-18 може бути результатом стресового впливу жирових

клітин на периартикулярні тканини. Мабуть, на I ст. ожиріння виникає відносний контроль цього процесу, що пригнічує активність ІЛ-18 по відношенню до осіб з НМТ; у той час як при II ступеню ожиріння починається потужний синтез даного цитокіну адипоцитами, а також активне залучення до процесу периартикулярних тканин.

Нами було проаналізовано та доведено залежність активності ІЛ-18 від ступеню деградації хряща (табл. 3.2.4).

Таблиця 3.2.4

Вміст ІЛ-18 (пг/мл) в залежності від рентгенологічної стадії остеоартриту в хворих з надлишковою вагою та ожирінням

Контрольна група (n=37)	Рентгенологічна стадія ОА	ІМТ		
		надлишкова вага (n=22)	ОЖ I ст. (n=31)	ОЖ II ст. (n=22)
53,23 ± 1,4 (К)	I	89,95 ± 4,97 (A)	90,66 ± 3,7 (B)	91,86 ± 3,02 (C)
	II	102,89 ± 3,04 (D)	97,83 ± 3,08 (E)	144,33 ± 5,48 (F)
	III	-	-	102,77 ± 3,05 (G)

Примітки: A,B,C,D,E,F,G,K – позначені групи представлені в табл. 3.2.5

$p < 0,05$ – вірогідність різниці є статистично достовірною між групами.

$p_{A,G} < 0,05$ – вірогідність різниці між групами пацієнтів з остеоартритом і надлишковою масою тіла та остеоартритом та ожирінням II ст.;

$p_{K,A} < 0,05$ – вірогідність різниці між контрольною групою та групою пацієнтів з остеоартритом та надлишковою масою тіла.

На нашу думку, вірогідне збільшення вмісту ІЛ-18 у хворих з II-ю рентгенологічною стадією ОА є результатом переважання запальної реакції через участь позасуглобових тканин (зв'язок, сухожиль, сумок тощо) в

процесах запалення, на відміну від I-ї стадії, де процеси запалення даних тканин дещо обмежені. В той же час, для III-ї рентгенологічної стадії є характерним переважання дистрофічних процесів.

Також ми проаналізували рівень інтерлейкіну за гендерною особливістю та не виявили достовірних відмінностей в основній групі та групі порівняння (чоловіки – $102,14 \pm 2,51$ пг/мл, жінки – $94,69 \pm 2,13$ пг/мл та чоловіки – $88,40 \pm 2,49$ пг/мл, жінки – $83,20 \pm 2,58$ пг/мл) $p > 0,05$.

Активність ІЛ-18 дослідили в залежності від локалізації процесу. Так найбільш негативний вплив на даний показник реєстрували в випадку одночасного ураження колінних та кульшових суглобів та множинних проявів поліартриту (табл. 3.2.5)

Таблиця 3.2.5

Показник активності ІЛ-18 у залежності від залучення суглобів до процесу в хворих молодого віку з ОА та ожирінням

Локалізація процесу	Вміст ІЛ-18, пг/мл
Колінні одностороннє	$85,06 \pm 1,99$
Колінні двостороннє	$91,07 \pm 1,87$
Стегнові одностороннє	$98,21 \pm 2,69$
Стегнові двостороннє	$93,36 \pm 3,83$
Колінні та кульшові	$109,25 \pm 2,57$
Багато суглобів	$115,41 \pm 6,03$

Примітка: $p < 0,05$ - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна.

Таким чином, активність ІЛ-18 залежала не тільки від виразності запальної реакції, але й кількості та величини суглобів.

Резюме. У хворих на остеоартрит відбувається підвищення активності інтерлейкіну-18, як результат участі прозапальної ланки імунної системи в системній відповіді.

Розвиток остеоартриту на тлі ожиріння супроводжується вірогідним збільшенням показника ІЛ-18 як по відношенню до контролю, так і осіб

групи порівняння, що може бути наслідком активної участі адипоцитів у його синтезі.

Активність ІЛ-18 у хворих на остеоартрит залежить від стадії ожиріння та ступеню рентгенологічних змін хрящової тканини: була максимальною при II ст. означених параметрів відповідно.

При вивченні вмісту ІЛ-18 з урахуванням залучених суглобів визначено коливання показника з максимальним збільшенням при одночасному ураженню колінних і кульшових суглобів та при множинному процесі.

Динаміку вмісту показника ІЛ-18 можна використовувати в якості контролю при проведенні тривалого моніторингу перебігу остеоартриту.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Litvynova A. Role interleukin 18 in the course and progression of osteoarthritis in patients with obesity. Ukrainian scientific medical youth journal. 2022. № 1 (128). С 50-56.

2. Пасієшвілі Л. М., Літвинова А. М. Інтерлейкін-18: патогенетичне значення і клінічні ефекти у хворих на остеоартрит в поєднанні з ожирінням. СХІІІ Міжнародна інтернет — конференція «Розвиток науки та техніки під час воєнного стану» 28 листопада 2022 р. м. Херсон. с. 191-193.

3.3. РОЛЬ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ В РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРИТА В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯМ

Стан кістково-хрящової тканини досліджували за допомогою вмісту остеопротегерину (OPG) в плазмі крові. При підрахунку середнього показника остеопротегерину в групах обстежених, який розглядають в якості маркера резорбції кісткової тканини, було встановлено його підвищення по відношенню до контролю у 1,9 разів у хворих основної групи та в 1,4 рази - групи порівняння (табл. 3.3.1)

Таблиця 3.3.1

Рівень остеопротегерину (пг/мл) у хворих з остеоартритом та при його коморбідності з ожирінням

Групи обстежених	Вміст OPG пг/мл
Контрольна	65,64 ± 0,64
Основна	124,03 ± 3,2*
Порівняння	92,29 ± 1,68*^

Примітка: $p < 0,001^*$ – порівняно з групою контролю; $p < 0,001^{\wedge}$ - порівняно з основною групою

Було проведено дослідження рівня OPG з урахуванням рентгенологічної стадії захворювання (табл. 3.3.2). Показано, що підвищена маса тіла та ожиріння сприяють збільшенню показника остеопротегерина в сироватці крові по відношенню до осіб з нормальною масою тіла. Також встановлена його залежність від рентгенологічної стадії хвороби. Отримані результати дозволили констатувати підвищення даного глікопротеїду в осіб основної групи в 1,5 рази при III рентгенологічній стадії порівняно з пацієнтами I стадії, та в 1,4 рази при - співставленні з показником II рентгенологічної стадії ОА.

Таблиця 3.3.2

Показник OPG плазми крові в пацієнтів з остеоартритом та при зміненому ІМТ з урахуванням рентгенологічної стадії захворювання

Рентгенологічна стадія ОА	OPG пг/мл	
	Група порівняння	Основна група
I	104,35±2,62	110,01 ± 2,71
II	105,58±2,39	116,78 ± 3,27
III	138,46±8,58	159,65 ± 7,27

Примітка: $p < 0,05$ - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна.

Одночасно встановлено, що рівень OPG плазми крові був пов'язаний з ІМТ та його найвище значення спостерігається при ожирінні II ст. (табл. 3.3.3)

Таблиця 3.3.3

Вміст остеопротегерину (пг/мл) з урахуванням ІМТ у хворих на остеоартрит

Група контролю (n=37)	Показатель ІМТ			
	Нормальний ІМТ (n=50)	Підвищена маса тіла (n=22)	ОЖ I ст. (n=31)	ОЖ II ст. (n=22)
65,64± 0,64	92,29 ± 1,5*	111,4 ± 1,45*#	110,58 ± 2,41*#	155,61±6,54*#^”

Примітки: $p < 0,001$ – вірогідність різниці є статистично достовірною між групами. $p < 0,001^*$ - статистична достовірність щодо групи контролю; $p < 0,001^{\#}$ - статистична достовірність щодо основної групи;

$p < 0,001^{\wedge}$ - статистична достовірність щодо групи хворих з ОА та підвищеною масою тіла; $p < 0,001^{”}$ - статистична достовірність щодо групи

хворих з ОА та ОЖ І ст.

Ураження різних груп суглобів було підставою до визначення даного показника з урахуванням таких обставин (табл. 3.3.4).

Таблиця 3.3.4

Показник остеопротегениру сироватки крові хворих на ОА та ожиріння з урахуванням локалізації патологічного процесу

Локалізація уражених суглобів	Вміст OPG, пг/мл
Колінні одностороннє*	100,21±2,51
Колінні двостороннє*	108,15±2,62
Стегнові одностороннє*	113,84±13,87
Стегнові двостороннє*	111,92±9,13
Колінні та кульшові*	121,55±5,36
Багато суглобів*	134,18±10,82

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

З метою вивчення стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнтів з ОА проводилося денситометричне дослідження за допомогою подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії – DEXA отриманої при проведенні DEXA на (апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer USA), що дозволило діагностувати остеопенічні стани.

За рекомендацією ISCD (2019) Z-показник рекомендований для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ - «в межах очікуваного діапазону для віку». Термін «остеопенія» зберігається, але перевага віддається «низькій кістковій масі» або «низькій щільності кісткової тканини» [245]. Для зручності Z-показник $-2,0$ або нижче,

умовно визначили до групи «низька щільність кісткової тканини», а Z-показник вище -2,0 - «без змін».

Для прогнозу виражених проявів остеопенічного синдрому в людей молодого віку деякі автори виділяють додаткові підгрупи [246], тому ми умовно розділили групу з низькою щільністю кісткової тканини на групу з початковими проявами остеопенічного синдрому (ППОС) (Z-критерій дорівнює від -2,0 до -2,5 SD) та з вираженими проявами остеопенічного синдрому (ВПОС): Z-критерій дорівнює від -2,6 до -3,4 SD.

Проведено оцінку вмісту OPG з урахуванням стану МЩКТ. Так у хворих основної групи з початковими проявами остеопенічного синдрому вміст OPG в плазмі крові відповідав $108,43 \pm 0,48$ пг/мл, у групі порівняння – $84,86 \pm 0,87$ пг/мл. У пацієнтів з вираженими проявами остеопенічного синдрому дана величина перевищувала показники контролю, однак була дещо меншою, ніж при ППОС: $99,94 \pm 1,1$ пг/мл і $73,57 \pm 1,66$ пг/мл відповідно.

Рівень остеопротегерину в плазмі крові досліджували з урахуванням стадії ожиріння та МЩКТ (табл. 3.3.5).

Таблиця 3.3.5

Показник остеопротегерину плазми крові в хворих на остеоартрит з урахуванням стадії ожиріння та стану МЩКТ

Групи пацієнтів	Вміст OPG в плазмі крові, пг/мл	
	ППОС	ВПОС
Порівняння*	$84,86 \pm 0,87$	$73,57 \pm 1,66$
З підвищеною масою тіла*	$109,06 \pm 0,52$	$102,88 \pm 0,8$
Ожиріння I ст.*	$107,68 \pm 0,78$	$98,6 \pm 1,5$
Ожиріння II ст.*	-	$101,3 \pm 1,1$

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Отже, виражене прогресування остеопенічного синдрому в осіб молодого віку з остеоартритом сприяє помірному пригніченню синтезу остеопротегерину по відношенню до осіб з початковими проявами остеопенічного синдрому.

Проведено визначення вмісту остеопротегерину з урахуванням рентгенологічної стадії ураження суглобів та показників жирової компоненти (табл. 3.3.6).

Таблиця 3.3.6

Вміст остеопротегерину (пг/мл) в плазмі хворих основної групи в залежності від рентгенологічної стадії захворювання та ІМТ

Рентгенологічна стадія остеоартриту	ІМТ		
	Надлишкова вага (n=22)	ОЖ I ст. (n=31)	ОЖ II ст. (n=22)
I	111,3 ± 3,65	106,57 ± 2,7	122,78 ± 13,08*
II	111,43 ± 1,6	113,47 ± 3,6 [^]	166,89 ± 19,1*
III	-	-	159,65 ± 7,3 [^]

Примітка: $p < 0,05$ * - достовірна різниця порівняно з групою пацієнтів з ОА та надмірною масою тіла; $p < 0,05$ [^] - достовірна різниця порівняно з групою пацієнтів з ОА II стадії та ожирінням II ступеня.

Таким чином, перебіг остеоартриту в осіб молодого віку може супроводжуватися формуванням остеопенічних станів, що сприяє утворенню адипоцитами біологічно активних речовин (прозапальних цитокінів) та збільшення вмісту остеопротегерину.

Також було проведено вивчення вмісту OPG з урахуванням гендерних особливостей серед всіх груп обстежених: в основній групі даний показник становив у чоловіків $122,3 \pm 3,51$ пг/мл, у жінок – $127,1 \pm 6,39$ пг/мл; у групі порівняння - $95,01 \pm 1,88$ пг/мл та $87,45 \pm 2,39$ пг/мл відповідно.

Резюме. Перебіг остеоартриту в осіб молодого віку супроводжується збільшенням вмісту остеопротегерину – глікопротеїну кісткової тканини, який розглядають в якості показника - маркера ураження суглобово-кісткової тканини. В осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням даний показник має вірогідні відмінності при порівнянні з особами без змін ІМТ.

Вміст остепротегерину в осіб молодого віку з ОА має залежність від стадії ожиріння, вираженості рентгенологічних змін у суглобах та локалізації процесу.

Перебіг остеоартриту в осіб молодого віку супроводжується формуванням остеопоротичних станів, які найчастіше (24% проти 10%) виникають у пацієнтів при ожирінні.

Зміни в показнику остеопротегерину в осіб молодого віку з остеоартритом мали більш виразне значення при початкових проявах остеопенічного синдрому в порівнянні з результатами в хворих з вираженим прогресуванням означеного процесу.

Перебіг ОА в молодих хворих супроводжується збільшенням вмісту остепротегерину, який бере участь у процесах ремоделювання кісткової тканини, що можна розглядати як один із факторів, що сприяє формуванню остеопоротичних змін.

Дослідження остеопротегерину в плазмі крові хворих з остеоартритом можна використовувати в якості маркера остеопенічних станів вже на ранніх стадіях процесу.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Litvynova A. Structural and functional state of bone tissue in young people with a combined course of osteoarthritis and obesity. Ukrainian scientific medical youth journal. 2022. № 4 (127). С 50-55.

2. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М. Механізми ремоделювання кісткової тканини у осіб молодого віку з остеоартритом, що протікає на фоні

ожиріння. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 3 (37) С 153-158.

3. Litvynova A. M., Pasiieshvili L.M. Pathogenetic and diagnostic role of osteoprotegerin in the combined course of osteoarthritis and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(5):284-291.

4. Pasiieshvili L. M., Litvynova A. M., Didenko K. A., Andrusha A. B., Ivanchenco S. V., Holozubova O. V. ROLE OF OSTEOPROTEGERIN IN BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND OBESITY. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* – 2021 –№ 4 (48) С. 34-39.

3.4. ВМІСТ ТА РОЛЬ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-9 ПРИ ОСТЕОАРТРИТІ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ОЖИРІННЯМ

Дослідження вмісту ММП-9 у хворих зі зміненими показниками ІМТ або за їх відсутності довело наявність відмінностей при співставленні з контрольною групою. Так було виявлено, що середній рівень ММП-9 у групі хворих з ОА та ожирінням перевищував показник контролю в 4,1 рази. У хворих з ОА та нормальною масою тіла величина ММП-9 була в 1,8 разів вищою за норму, $p < 0,05$ (табл.3.4.1).

Таблиця 3.4.1

Рівень ММП-9 (нг/мл) у хворих з остеоартритом на фоні ожиріння та надлишкової ваги

Групи обстежених	Вміст ММП-9 нг/мл
контрольна	$3,45 \pm 0,08^{\wedge}$
порівняння	$6,4 \pm 0,15^*$
основна	$14,16 \pm 0,29^{*^{\wedge}}$

Примітки: $p < 0,05$ * - по відношенню до групи контролю; $p < 0,05$ $^{\wedge}$ по відношенню до групи порівняння.

Отже, збільшення вмісту ММП-9 є результатом ремоделювання тканин при ОА, а його вірогідне збільшення при ожирінні можна розглядати як участь жирової тканини в його додатковому синтезі.

Далі ми визначили рівень ММП-9 у пацієнтів з ОА в залежності від рентгенологічної стадії суглобового процесу (табл. 3.4.2). Множинне незалежне порівняння за методом Краскела-Уоліса показало достовірну різницю між показниками ММП-9 залежно від наявності надлишкової маси тіла або ожиріння та стадії ОА. Також ми виявили тенденцію до збільшення показника ММП-9 у пацієнтів у залежності від стадії ОА як у групі порівняння, так і в основній групі.

Таблиця 3.4.2

Вміст ММП-9 (нг/мл) у крові в хворих основної групи та групи порівняння з урахуванням рентгенологічної стадії

Контрольна група (n=37)	Групи пацієнтів	Середні значення по групі	Розподіл хворих за стадією ОА		
			I	II	III
3,45±0,08 нг/мл	Порівняння*	6,39±0,15	5,34±0,35	6,43±0,12	7,58±0,57
	Основна*	14,16±0,29	12,93±0,52	13,77±0,35	16,72±0,43

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Таким чином, вищий рівень ММП-9 було встановлено в пацієнтів з III стадією ОА ($p < 0,001$). Одночасно не було встановлено вірогідних змін даного показника при порівнянні хворих з II та I стадією ОА. Це, ймовірно, може бути результатом майже однакової напруги патологічного процесу на I і II стадіях ОА.

Зміни вказаного показника в обстежених хворих обох груп знайшли своє відображення в коробковому графіку (рис. 3.4.1).

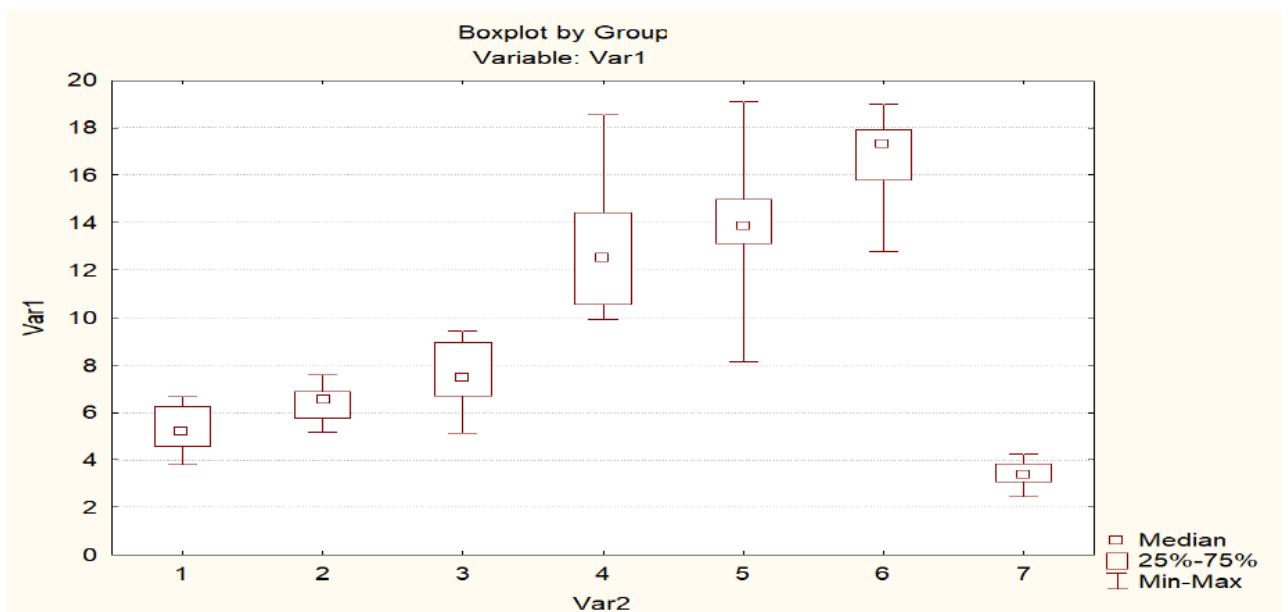


Рис. 3.4.1 Коробковий графік вмісту ММП-9 у крові в пацієнтів з ОА та коливаннями показника ІМТ

Примітка: 1 – ОА I ст; 2 – ОА II ст; 3 – ОА III ст; 4 – ОА I ст + змінена маса тіла; 5 – ОА II ст + змінена маса тіла; 6 – ОА III ст + змінена маса тіла; 7 – контрольна група.

Множинне незалежне порівняння за методом Краскела-Уоліса також дозволило виявити достовірну ($p < 0,05$) різницю між групами в залежності від наявності надлишкової ваги або ступеня ожиріння (табл. 3.4.3).

Таблиця 3.4.3

Рівень металопротеїнази-9 (нг/мл) у плазмі крові хворих з ОА зі зміненим показником ІМТ

ІМТ	Вміст ММР-9, нг/мл
Надмірна маса тіла (n=22)	12,8 ± 0,43*
Ожиріння I ст.(n= 31)	13,4 ± 0,35*
Ожиріння II ст.(n=22)	16,6 ± 0,41*
Контроль (n=37)	3,45 ± 0,08*

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Порівняння за методом Краскела-Уоліса рівня ММР-9 між досліджуваними пацієнтами з урахуванням стадії ожиріння показало достовірну різницю між групами ($p = 0,012$).

Отже, поступове збільшення ІМТ супроводжується динамічним зростанням вмісту ММР-9 з максимальним його синтезом при ожирінні II ст., що можна пояснити впливом гормональних розладів на ремоделінг структур позаклітинного матриксу (табл. 3.4.4).

Таблиця 3.4.4

Показник ММР-9 (нг/мл) у крові пацієнтів молодого віку зі зміненим ІМТ в залежності від рентгенологічної стадії ОА

Контрольна Група (n=37)	Рентгенологічна стадія ОА	ІМТ		
		надлишкова вага (n=22)	ОЖ I ст. (n=31)	ОЖ II ст. (n=22)
3,45±0,08	I	12,89±0,84*	12,53±0,59*	16,15±1,59*
	II	12,77±0,52*	14,09±0,32*	16,71±1,35*
	III	-	-	16,72±0,43*

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Низка дослідників розглядає ММР-9 в якості маркера ожиріння [133]. У такому разі можна припустити, що його збільшення в хворих на ОА та підвищений ІМТ є не тільки результатом ушкодження хрящової тканини, але й накопичення жирової тканини.

Також було проведено вивчення вмісту ММР-9 з урахуванням гендерних особливостей серед всіх груп обстежених (табл. 3.4.5). Отже, рівень ММР-9 не залежить від статі в осіб молодого віку.

Таблиця 3.4.5

Вміст ММР-9 (нг/мл) у пацієнтів з ОА та ожирінням за гендерним розподілом

Групи обстежених	показник ММР-9 нг/мл	
	чоловіки	жінки
Контрольна	3,4 ± 0,1	3,2±0,1
Порівняння	6,3±0,2*	6,5±0,3~
Основна	14,1±0,4*^	14,3±0,5~`

Примітки: $p < 0,001$ * - по відношенню до групи контролю в середині групи чоловіків; $p < 0,001$ ^- по відношенню до групи порівняння в середині групи чоловіків; $p < 0,001$ ~ - по відношенню до групи контролю в середині групи жінок; $p < 0,001$ ` - по відношенню до групи порівняння в середині групи жінок.

Клінічне обстеження хворих з ОА дозволило визнати втягування до процесу різних суглобів, що було підставою до визначення вмісту ММР-9 з урахуванням локалізації процесу (див. табл. 3.4.6)

Таблиця 3.4.6

Вміст ММР-9 (нг/мл) у хворих на ОА та ожиріння з урахуванням локалізації процесу

Локалізація уражених суглобів	Вміст ММР-9 нг/мл
Колінні одностороннє	8,33±0,62*
Колінні двостороннє	11,53±0,58*
Стегнові одностороннє	10,29±1,24*
Стегнові двостороннє	12,07±1,26*
Колінні та кульшові	13,74±0,71*
Багато суглобів	13,02±1,42*

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Отже, вміст ММР-9 мав відмінності при визначенні показника з урахуванням локалізації процесу та кількості задіяних суглобів.

Резюме. У хворих молодого віку на остеоартрит відбувається збільшення показника ММР-9, яке набуває вірогідних відмінностей при приєднанні ожиріння.

Встановлена залежність ММР-9 від зміни ІМТ – це зростання показника зі збільшенням вмісту жирової тканини (ступеня ожиріння).

Показник MMP-9 у хворих на ОА залежав від рентгенологічної стадії захворювання, локалізації процесу та кількості втягнутих суглобів, але не корелював зі статтю пацієнтів.

Встановлене збільшення даного показника може бути результатом гіперактивності системи міжклітинного матриксу, що може впливати на тяжкість перебігу ОА.

З урахуванням функції MMP-9 можна припустити, що основний механізм дії даного протеолітичного ферменту може бути пов'язаний з інгібуванням диференційовки хряща.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Litvynova A. M., Pasiyeshvili L. M., Zagrebelska A. V., Hadirova T. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 in the course of osteoarthritis in young persons with excessive body weight and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(6):393-402.
2. Pasiyeshvili L., Litvynova A., Didenko K., Hadirova T. THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN THE COURSE OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH OBESITY. VII International Scientific and Practical Conference «Innovative areas of solving problems of science and practice». 08-11.11.2022. Oslo; 2022 c. 313-314

3.5. СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ОСТЕОАРТРИТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

З метою вивчення зв'язків між показниками МЩКТ та маркерами клінічного перебігу ОА проведено аналіз даних 125 пацієнтів хворих на ОА різної стадії. Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) проводили при інтерпретації показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), отриманої при проведенні DEXA на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA).

За рекомендацією ISCD (2019) визначення Z-показника рекомендовано для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ - «в межах очікуваного діапазону для віку» [245].

Для зручності Z-показник $-2,0$ або нижче, умовно віднесли до групи «низька щільність кісткової тканини», а Z-показник вище $-2,0$ - «без змін».

При обстеженні МЩКТ методом DEXA середнє значення Z-критерію для пацієнтів з ізольованим ОА, склало $-0,59 \pm 0,24$ SD, а у пацієнтів з ОА та зміненою масою тіла – $-1,3 \pm 0,15$ SD. Тому метою даного етапу дослідження стало вивчення вмісту ІЛ-18, OPG, MMP-9 з врахуванням значення Z-критерію (табл. 3.5.1).

Таблиця 3.5.1

Загальні рівні ІЛ-18, ОРГ, ММП-9 з урахуванням даних Z-критерію в хворих з остеоартритом

	Виражений остеопенічний синдром	Початкові прояви остеопенічного синдрому	Без змін
ІЛ-18 (пг/мл)*	91,36±2,93	97,07±3,35	94,46±1,85
ОРГ (пг/мл)*	94,2±2,5	98,5±2,81	119,02±3,26
ММП-9 (нг/мл)*	11,65±0,66	10,22±0,91	11,08±0,51

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Далі нами були проаналізовані дані ІЛ-18 у пацієнтів з ОА в залежності від наявності змінених показників ІМТ та їх відсутності. Виявили, що найвищий рівень цитокіну був у пацієнтів основної групи, проте без змін щільності кісткової канини (табл.3.5.2)

Таблиця 3.5.2

Вміст ІЛ-18 з урахуванням стану мінеральної щільності кісткової тканини

Стан МЦКТ	Активність ІЛ-18, пг/мл	
	Основна група	Група порівняння
Низька щільність*	96,59±2,71	88,02±3,49
Без змін*	101,26±2,42	86,00±2,22

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Аналіз рівня ІЛ-18 у пацієнтів основної та порівняльної груп за даними стану МЦКТ з урахуванням рентгенологічної стадії ОА не виявив

залежності, а лише показав переважання цього показника в основній групі. (табл. 3.5.3).

Таблиця 3.5.3

Вміст ІЛ-18 (пг/мл) у хворих на ОА з урахуванням рентгенологічної стадії та стану МЩКТ

МЩКТ	Основна група			Група порівняння		
	I	II	III	I	II	III
Низька щільність*	86,69± 3,58	102,65± 3,03	-	93,39±2,1	87,09± 4,53	89,94± 3,16
Без змін*	95,02± 3,34	104,78± 4,69	100,77± 2,94	81,98± 3,03	90,25± 2,72	72,08± 4,53

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Наступним етапом нашого дослідження було визначення рівня остепротегерину в пацієнтів з остеоартритом у залежності від стану мінеральної щільності кісткової тканини. З отриманих даних бачимо зменшення рівня OPG при зниженні щільності кісткової тканини в пацієнтів як в основній групі, так і в групі порівняння при співставленні з незміненими показниками Z – критерія (табл. 3.5.4).

Таблиця 3.5.4

Вміст OPG (пг/мл) у хворих з ОА з урахуванням стану МЩКТ

МЩКТ	Основна група	Група порівняння
Низька щільність*	96,43±9,00	80,52±6,88
Без змін*	137,19±28,19	103,16±5,63

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Для більш глибокого аналізу проблеми групу з низькою щільністю кісткової тканини було розподілено на 2 підгрупи: з початковим та вираженим остеопенічним синдромом.

Ми виявили, що при вираженому остеопенічному синдромі показники остеопротегерину достовірно були найнижчими: $99,94 \pm 1,09$ пг/мл в основній групі та $73,55 \pm 2,14$ пг/мл - у групі порівняння при співставленні з початковими проявами остеопенічного синдрому. В той же час, при початковому остеопенічному синдромі вміст глікопротеїду в обох групах хворих ОА був нижчим, ніж в групах без змін МЦКТ (табл. 3.5.5).

Таблиця 3.5.5

Вміст OPG (пг/мл) у хворих на ОА з урахуванням стану МЦКТ

Стан МЦКТ	Основна група	Група порівняння
Початковий остеопенічний синдром*	$108,43 \pm 0,48$	$84,86 \pm 1,47$
Виражений остеопенічний синдром*	$99,94 \pm 1,09$	$73,55 \pm 2,14$
Без змін*	$137,19 \pm 4,16$	$96,43 \pm 1,48$

Примітка: $p < 0,05$ - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна.

Проведено вивчення вмісту OPG у хворих молодого віку на ОА з урахуванням рентгенологічної стадії та стану МЦКТ. Так встановлено, що рівень остеопротегерину був більшим в основній групі хворих та залежав від рентгенологічної стадії захворювання. Проте при III ст. ОА у хворих групи порівняння цей показник був найнижчим (табл. 3.5.6).

Таблиця 3.5.6

Вміст OPG (пг/мл) у хворих на ОА з урахуванням рентгенологічної стадії та стану МЦКТ

МЦКТ	Рентгенологічна стадія ОА					
	Основна група			Група порівняння		
	I	II	III	I	II	III
Низька щільність*	100,72± 1,48	104,65± 1,33	-	78,83	81,67± 2,35	75,61± 1,92
Без змін*	120,24± 3,06	127,69± 4,99	159,65± 7,27	92,68± 2,96	97,81± 1,88	95,77± 3,95

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Дослідження вмісту ММР-9 у хворих основної групи та групи порівняння визначає активність саме метаболічної компоненти, але не демонструє вплив ММР-9 на формування остеопенічного стану в пацієнтів молодого віку (табл. 3.5.7).

Таблиця 3.5.7

Вміст ММР-9 з урахуванням стану МЦКТ

Стан МЦКТ	Основна група	Група порівняння
Низька щільність кісткової тканини*	13,11±0,39	6,34±0,22
Початковий остеопенічний синдром*	13,07±0,77	6,31±0,28
Виражений остеопенічний синдром*	13,13±0,44	6,32±0,49
Без змін*	14,83±0,38	6,42±0,19

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Як і в випадку з ІЛ-18, аналіз рівня ММР-9 та стану мінеральної щільності кісткової тканини з урахуванням рентгенологічної стадії ОА не

виявив закономірності, а лише показав переважання цього показника в основній групі (табл. 3.5.8).

Таблиця 3.5.8

Вміст ММР-9 у хворих на ОА з урахуванням рентгенологічної стадії та стану МЦКТ

МЦКТ	Рентгенологічна стадія ОА					
	Основна група			Група співставлення		
	I	II	III	I	II	III
Низька щільність*	12,25± 0,65	13,63± 0,46	-	4,93	6,53± 0,24	5,91± 0,76
Без змін*	13,67± 0,79	13,89± 0,52	16,72± 0,43	5,39± 0,39	6,39± 0,14	8,25± 0,48

Примітка: * - при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$

Резюме: Проведений аналіз стану МЦКТ у пацієнтів молодого віку з ОА з урахуванням вмісту показників ІЛ-18, остеопротегерину та ММР-9 дозволив встановити, що означені показники корелювали з порушенням кісткового метаболізму.

Встановлено, що при наявності змін у МЦКТ в осіб на ОА та ожиріння визначалася негативна динаміка ІЛ-18, остеопротегерину та ММР-9, яка мала залежність від рентгенологічної стадії захворювання. Тобто процес ремоделювання кісткової тканини, наслідком якого є остеопоротичні стани, корелював з рентгенологічною стадією хвороби та мав негативну динаміку вивчених показників.

Отже, порушення МЦКТ є процесом, який має на увазі комплекс дій, а саме: рентгенологічні негаразди в суглобах (через перебіг ОА), імунологічні порушення (підвищення вмісту ІЛ-18) і зміни в показниках маркерів хрящової тканини (OPG) та периартикулярних тканин (ММР-9).

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. Litvynova A. Structural and functional state of bone tissue in young people with a combined course of osteoarthritis and obesity. Ukrainian scientific medical youth journal. 2022. № 4 (127). С 50-55.

2. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М. Механізми ремоделювання кісткової тканини в осіб молодого віку з остеоартритом, що протікає на фоні ожиріння. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 3 (37) С. 153-158.

3. Pasiieshvili L. M., Litvynova A. M., Didenko K. A., Andrusha A. B., Ivanchenco S. V., Holozubova O. V. ROLE OF OSTEOPROTEGERIN IN BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND OBESITY. Здобутки клінічної і експериментальної медицини – 2021 –№ 4 (48) С. 34-39 .

3.6. КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-18, ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ, МАТРИКСНОЮ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗОЮ-9 У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРИТ ТА ОЖИРІННЯ

Для виявлення основних показників, що впливають на розвиток остеоартриту в людей молодого віку було проведено кореляційний аналіз за допомогою непараметричних методів статистики найбільш значущих кореляційних взаємин з антропометричними, анамнестичними, клінічними та лабораторними показниками (табл. 3.6.1, додаток 1Б).

Встановлено прямі кореляційні взаємозв'язки між ІЛ-18 та деякими компонентами ліпідного спектру: ЗХ ($r=0,39$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=0,5$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,5$ $p<0,05$); між ІЛ-18 та ІМТ ($r=0,51$; $p<0,05$).

Кореляційний аналіз засвідчив наявність прямого середнього та сильного зв'язків між рівнем OPG та рядом показників: показниками за індексом WOMAC: скутість ($r=0,74$; $p<0,05$) сумарний індекс ($r=0,74$; $p<0,05$), функціональна активність ($r=0,75$; $p<0,05$); показниками за візуально-аналоговою шкалою: у спокої ($r=0,69$; $p<0,05$), при ході ($r=0,62$; $p<0,05$). Прямі кореляційні зв'язки визначені між OPG та показниками ліпідного профілю: ЗХ ($r=0,58$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=0,54$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,63$; $p<0,05$); рівнем OPG і ШОЕ ($r=0,67$; $p<0,05$).

Також виявлені прямі кореляційні зв'язки між остеопротегерином та ІМТ ($r=0,74$; $p<0,05$); остеопротегерином та ММР-9 ($r=0,86$; $p<0,05$).

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між ММР-9 та показниками ВАШ і індексом WOMAC: скутість ($r=0,85$; $p<0,05$), функціональна активність ($r=0,85$; $p<0,05$); ВАШ у спокої ($r=0,76$; $p<0,05$), ВАШ при ході ($r=0,74$; $p<0,05$).

Таблиця 3.6.1

Кореляційні зв'язки між основними показниками

	z-критерій	W біль	W скутість	W сумарний індекс	W функціональна активність	ВАНШ у спокої	ВАНШ при ході	ОРГ	ММП-9	ІМТ	ЗХ	ЛПНЦ	ЛПДНЦ	ЛПВЦ	ТГ	ШОЕ
Тривалість ОА	-0,21	+0,31	+0,19	+0,19	-	-	+0,22	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ІЛ-18	-	+0,19	+0,43	+0,40	+0,40	+0,38	+0,39	+0,69	+0,68	+0,51	+0,39	+0,50	-	-	+0,50	-
ОРГ	+0,42	+0,41	+0,74	+0,74	+0,75	+0,69	+0,62	1	+0,86	+0,74	+0,58	+0,54	-	-0,18	+0,63	-0,67
ММП-9	+0,19	+0,49	+0,85	-	+0,85	+0,76	+0,74	+0,86	1	+0,79	+0,55	+0,53	+0,60	-0,22	+0,62	-0,73
ІМТ	-	+0,53	+0,81	+0,77	+0,75	+0,68	+0,76	+0,74	+0,79	1	+0,45	+0,45	+0,57	-0,21	+0,57	-
z-критерій	-	-	-	-	-	-	-0,21	+0,39	-	-	+0,18	-	-	-	-	-0,73

Сильні прямі кореляційні зв'язки були доведені між ММР-9 і ІМТ ($r=0,79$; $p<0,05$); ММР-9 і ШОЕ ($r=0,73$; $p<0,05$). При аналізі кореляційних зв'язків між ММР-9 та показниками ліпідного профілю отримали наступні результати: ЗХ $r=0,55$ ($p<0,05$), ЛПНЩ $r=0,53$ ($p<0,05$), ЛПДНЩ $r=0,6$ ($p<0,05$).

При визначенні кореляційних зв'язків між Z-критерієм і ШОЕ отримали зворотню кореляцію ($r=-0,73$; $p<0,05$).

Аналіз результатів ІМТ засвідчив кореляційний зв'язок між показниками індексу WOMAC: біль ($r=0,53$; $p<0,05$), скутість ($r=0,81$; $p<0,05$), функціональна активність ($r=0,75$; $p<0,05$), сумарний індекс ($r=0,77$; $p<0,05$). Також був зафіксований прямий кореляційний зв'язок між ІМТ та візуально-аналоговою шкалою: у спокої ($r=0,68$; $p<0,05$), при ході ($r=0,76$; $p<0,05$). Прямий кореляційний зв'язок був доведений між ІМТ та деякими компонентами ліпідного профілю: ЛПДНЩ ($r=0,57$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,57$; $p<0,05$).

Спостерігалися достовірні кореляційні зв'язки між ІЛ-18, ОРГ, ММР-9 та антропометричними показниками такими, як вага, ОТ/ОС, ОС, ОТ.

ІЛ-18, ОРГ, ММР-9 прямо корелювали з вагою ($r = +0,40$, $r = +0,64$, $r = +0,65$; $p<0,05$). Також визначили пряму кореляцію ІЛ-18, ОРГ, ММР-9 з ОТ ($r = 0,43$, $r = 0,68$, $r = 0,71$; $p<0,05$), ОС ($r = 0,47$, $r = 0,65$, $r = 0,69$; $p<0,05$). Щодо показника ОТ/ОС, достовірний прямий кореляційний зв'язок визначався тільки при дослідженні ОРГ ($r = 0,24$; $p<0,05$) та ММР-9 ($r = 0,24$; $p<0,05$) (рис. 8.1).

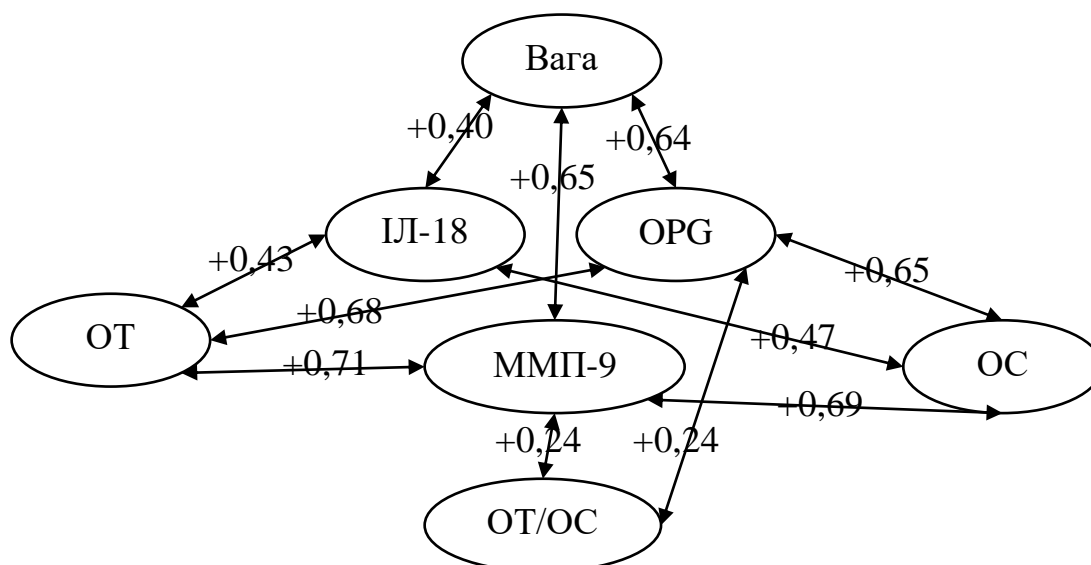


Рис. 3.6.1 Кореляційні зв'язки між ІЛ-18, OPG, ММП-9 та антропометричними показниками.

Резюме: У хворих молодого віку з ОА та ожирінням доведено кореляційний зв'язок між вивченими біологічними маркерами (ІЛ-18, OPG, ММП-9) та антропометричними показниками.

Встановлені сильні прямі кореляційні зв'язки між OPG, ММП-9 та клінічними проявами захворювання в молодих пацієнтів з ОА та ожирінням.

У хворих на ОА встановили прямий кореляційний зв'язок між ІМТ та показниками індексу WOMAC, візуально-аналогової шкали та ліпідним спектром крові, що дозволило говорити про комплексне багатокomпонентне взаємозалежне формування та перебіг хвороби.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М., Андруша А. Б., Загребельська А. В.. Зв'язок між рівнем остеопротегерину в крові та показниками індекса WOMAC у пацієнтів з остеоартритом та надмірною масою тіла. XX Міжнародна інтернет

— конференція «Пріоритетні вектори розвитку науки під час воєнного стану»,
6 березня 2023 р., м. Львів.

3.7. МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОГРЕСУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ В ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ОСТЕОАРТРИТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Для побудови математичної моделі прогнозування остеопенічного синдрому в пацієнтів молодого віку на підставі рівнів OPG, MMP-9 та ІМТ було використано метод дискримінантного аналізу, що дозволило встановити достовірність впливу рівнів OPG, MMP-9 та ІМТ на зниження щільності кісткової тканини ($p < 0,05$) (рис. 3.7.1).

N=125	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,121)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
OPG_ пг/мл	0,996928	0,698996	52,10532	0,000000	0,388726	0,611275
MMP-9 нг/мл	0,729505	0,955236	5,67029	0,018815	0,295787	0,704213
ІМТ	0,716490	0,972586	3,41054	0,047224	0,283896	0,716104

Рисунок 3.7.1. Узагальнююча таблиця результатів дискримінантного аналізу для показників OPG, MMP-9 та ІМТ

Матриця класифікації (рис. 3.7.2) відображає інформацію про кількість та відсоток класифікованих спостережень у кожній групі в зворотному порядку і вказує на високу (84,0%) чутливість і специфічність.

Group	Percent Correct	G_1:1	G_2:2
G_1:1	66,66666	28	14
G_2:2	92,77109	6	77
Total	84,00000	34	91

Рисунок 3.7.2. Таблиця класифікації протоколу дискримінантного аналізу

Коефіцієнти факторної структури (рис. 3.7.3), отримані при факторному аналізі є кореляціями між змінними в моделі й дискримінуючою функцією. Ці

кореляції можна розглядати як факторні навантаження змінних на кожну дискримінантну функцію.

Variable	G_1:1	G_2:2
OPG_ пг/мл	0,0744	0,1619
MMP-9 нг/мл	-1,1146	-1,3392
ІМТ	1,2517	1,1181
Constant	-16,0126	-18,4985

Рисунок 3.7.3. Функції класифікації протоколу дискримінантного аналізу для впливу рівня OPG, MMP-9 та ІМТ на виникнення остеопорозу

Представивши рівняння дискримінантного аналізу, в якому група «1:1» відповідає низькій щільності кісткової тканини, а група «2:2» – його відсутності, в лінійному вигляді, підставивши значення констант і коефіцієнтів, можна отримати 2 величини:

$$A=0,0744*OPG - 1,1146*MMP-9 + 1,2517*ІМТ - 16,0126$$

$$B=0,1619*OPG - 1,3392*MMP-9 + 1,1181*ІМТ - 18,4985, \text{ де}$$

OPG – рівень остеопротегерину;

MMP-9 – рівень матриксної металопротеїнази-9;

ІМТ – індекс маси тіла.

Оцінка отриманих даних проводиться наступним чином:

Якщо $A > B$, то прогноз несприятливий – у хворого імовірно виникнення остеопенічного синдрому.

Якщо $A < B$, то прогноз сприятливий – виникнення остеопенічного синдрому малоімовірно.

Приклад 1. Досліджуваний А. має рівень OPG – 101,31 пг/мл, MMP-9 – 12,53 нг/мл, ІМТ – 38,10 кг/м². Відомо, що в хворого має місце низька мінеральна щільність кісткової тканини. Підставимо отримані дані в рівняння:

$$A=0,0744*101,31 - 1,1146*12,53 + 1,2517*38,10 - 16,0126 = 25,2487$$

$$B=0,1619*101,31 - 1,3392*12,53 + 1,1181*38,10 - 18,4985 = 23,7230$$

$A > B$, що свідчить про ймовірність остеопенічного синдрому в хворого, що, в свою чергу, підтверджується вже відомими клінічними даними про низьку мінеральну щільність кісткової тканини в даного хворого.

Приклад 2. Досліджуваний Б. має рівень OPG – 82,53 пг/мл, MMP-9 – 6,70 нг/мл, ІМТ – 19,03 кг/м². Відомо, що показник мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнта в межах референтних значень для даного віку.

Підставимо отримані дані в рівняння:

$$A = 0,0744 * 82,53 - 1,1146 * 6,70 + 1,2517 * 19,03 - 16,0126 = 6,4797$$

$$B = 0,1619 * 82,53 - 1,3392 * 6,70 + 1,1181 * 19,03 - 18,4985 = 7,1679$$

$B > A$, що свідчить про малоімовірне виникнення остеопенічного синдрому в хворого, що, в свою чергу, підтверджується вже відомими клінічними даними про відсутність зниження показника мінеральної щільності кісткової тканини в хворого.

Аналіз отриманих відношень шансів прогностичної моделі доводить, що модель володіє прогностичними властивостями.

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступній публікації:

Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М., Андруша А. Б., Загребельська А. В.. Спосіб прогнозування остеопенічного синдрому у пацієнтів молодого віку з остеоартритом та ожирінням. ІХ Міжнародна науково-практична конференція «Basics of learning the latest theories and methods», 07-10 березня 2023 р., Бостон, США.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Значне поширення ОА, постійне та стрімке зростання кількості осіб з даною патологією, особливо серед осіб молодого віку та поєднання з іншими захворюваннями внутрішніх органів, потребує постійного вдосконалення досліджень у цій галузі, розробку сучасних методів діагностики та профілактики, вдосконалення методів лікування.

На теперішній час проведена велика кількість досліджень по визначенню розвитку ОА. Хоча негативні ефекти ОА були визнані, але основний механізм ОА залишається значною мірою невідомим [73].

Доволі часто ОА виникає в осіб з надмірною вагою та ожирінням. Ожиріння представляє мультисистемну патологію з включенням майже всіх органів і фізіологічних систем. Ожиріння тісно корелює з розвитком захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, порушень опорно-рухового апарату та ін. [98]. Ожиріння є серйозним фактором ризику ОА, при цьому кожні 5 кг збільшення у вазі підвищують ризик розвитку ОА на 26% [96]. Важливу роль у розвитку ОА відіграють не тільки порушення морфофункціонального стану суглобів, а й метаболічні розлади, які зумовлюють виникнення та прогресування системного патологічного процесу [59].

Низкою вчених була висловлена думка, що серед циркулюючих інтерлейкінів, саме прозапальний ІЛ-18 пов'язаний з ожирінням та є маркером резистентності до інсуліну [111, 112]. Крім того ІЛ-18 є унікальним цитокином з дуже широким спектром біологічної дії, а саме: доведена його роль у формуванні та перебігу остеоартриту [118,120,122,124,128]. У хворих на ОА спостерігають збільшення активності ІЛ-18 у плазмі, синовіальній рідині та суглобовому хрящі. Ці зміни мали вищі показники при поширеному ОА, ніж при ранніх стадіях процесу, тобто вони корелювали з рентгенологічною стадією захворювання [120].

В останні роки увага багатьох дослідників прикута до вивчення ролі матричних металопротеїназ (ММР) у розвитку ОА. Вважається, що матричні металопротеїнази (група ферментів), що руйнують позаклітинний матрикс (ПКМ), експресуються в тканинах суглобів, відіграють вирішальну роль у руйнуванні суглобів під час ОА [133]. Встановлено, що руйнування позаклітинного матриксу різними ММР є характерною рисою дегенерації хряща при ОА, тісно пов'язаної з виникненням ОА [75-77].

Найскладнішим членом сімейства матричних металопротеїназ є ММР-9 з її високодеструктивною протеолітичною активністю проти багатьох типів колагену, що формує хрящ [134]. Встановлено, що в хворих на ОА відбувається підвищення рівня ММР-9 порівняно з контрольною групою [72-78, 131, 139].

Останнім часом активно обговорюється зв'язок ОА з остеопорозом (ОП). Доведено, що обидва захворювання можуть виникати як окремо одне від одного, так і майже паралельно та «доповнювати» одне – одного.

Система RANK / RANKL / OPG - є важливим регулятором кісткової резорбції [158]. Про це свідчать результати дослідження Carlo Cervellat et al., у якому виявлено достовірний позитивний зв'язок між 8-гідроксигуаніном та співвідношенням RANKL/ OPG у групі пацієнток з остеопенією, на відміну від групи пацієнток з нормальною МЦКТ та ОП. У кістковій тканині RANKL експресується остеобластами і сприяє остеокластопосередкованій мінеральній резорбції, OPG є інгібітором остеокластогенезу, а підвищення співвідношення RANKL/ OPG свідчить про підвищення резорбції кісткової тканини. [155, 179]. У великій кількості досліджень відмічається саме підвищення концентрації даного глікопротеїну кісткової тканини на початкових стадіях ОА різних суглобів [172-174].

Усе це зумовило необхідність більш детального вивчення наявності залежності між показниками ІЛ-18, остеопротегерину та ММР-9 в осіб молодого віку з ОА та зміненою масою тіла.

Отже, мета нашого дослідження полягала в оптимізації діагностики, прогнозуванні перебігу та раннього формування ускладнень у хворих на остеоартрит та ожиріння на підставі оцінки рівнів остеопротегерину, прозапального інтерлейкіну-18 та ММП-9.

Для вирішення визначеної мети і завдань було обстежено 162 особи, серед яких 75 пацієнтів з верифікованим діагнозом остеоартрит (ОА), що перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожирінні (основна група) та 50 пацієнтів на ізольований ОА (група порівняння). Середній вік хворих основної групи складав $30,92 \pm 0,55$ років, серед них переважали чоловіки (64%). Пацієнти групи порівняння мали середній вік по групі $30,95 \pm 0,55$ років та розподіл за гендерними ознаками був тотожним основній групі. Тобто групи досліджуваних були тотожними за віком (критерій Манна-Уїтні, $U=1713$, $p=0,4142$) і статю (КХП, $X^2=0,270$, $df=1$, $p=0,603$).

До контрольної групи увійшло 37 практично здорових осіб аналогічного віку ($30,95 \pm 0,55$ років) та статі (65% чоловіків та 35% жінок).

Тривалість остеоартриту в основній групі хворих була в межах 2-14 років з інтерквартильним розмахом 3-6 (ІР) років і з медіальною тенденцією – 4 роки. Аналогічні показники в групі порівняння відповідали: 2-13 років, ІР – 3-6 років та медіальна тенденція – 5 років.

За тривалістю захворювання на остеоартрит та супутнім ожирінням або надлишковою масою тіла всі досліджені пацієнти були розподілені на 3 групи: до 1-ї групи увійшло 65 % з анамнезом ОА до 5-ти років; до 2-ї - 29% з тривалістю ОА 6-10 років; до 3-ї – 6 % хворих з захворюванням більше 10-ти років. У групі порівняння до 1-ї групи увійшло 64%, до 2-ї – 26%, до 3-ї – 10%.

З урахуванням ІМТ розподіл хворих основної групи відповідав наступному: надлишок маси тіла (НМТ) визначали в 22 випадках (29,3%); I ст. ожиріння була встановлена в 31 особи (41,4%) та II ст. – в 22 (29,3%) осіб.

За локалізацією ураження суглобів хворі основної групи були розподілені наступним чином: ураження колінних суглобів (гонартроз) мали - 30 (40 %) осіб; причому однобічне ураження було встановлено у 10 пацієнтів, двобічне –

у 20. ОА кульшових суглобів (коксартроз) реєстрували в 12 пацієнтів (16 %); серед них однобічне ураження мали 6 та двобічне – 6 осіб. Поєднане ураження колінних, кульшових та інших суглобів спостерігали у 25 хворих (33 %). Одночасне залучення до патології багатьох суглобів визначали в 8 (11 %) осіб.

Серед пацієнтів групи порівняння в 32 осіб (64%) було діагностовано гонартроз (однобічне ураження виявлено у 26-ти осіб, двобічне – у 6-х відповідно); у 10-ти пацієнтів (20%) – коксартроз (однобічне ураження виявлено у 7-ми осіб, двобічне – у 3-х відповідно); поєднане ураження колінних, кульшових та інших суглобів спостерігали в 4 хворих (8 %). Поліартроз зафіксовано також у 4-х (8 %) осіб.

З урахуванням рентгенологічної класифікації остеоартриту за Н. Kellgren і R.S. Lawrence хворих, що були досліджені, розподілили наступним чином: до основної групи з I ретгенологічною стадією ОА увійшло 21 пацієнт (28%), з II ст – 38 (50,7%) та з III ст – 16 пацієнтів (21,3%). У групі порівняння – 9 (18%), 34 (68%), 7 (14%) відповідно. Отже, найбільша кількість хворих обох груп мала II рентгенологічну стадію ураження суглобів.

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) проводили при інтерпретації показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), отриманої при проведенні DEXA на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). За рекомендацією ISCD (2019) визначали Z-показник, рекомендований для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Так Z-показник $-2,0 SD$ або нижче визначався як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0 SD$ - «в межах очікуваного діапазону для віку». Термін «остеопенія» зберігається, але перевага віддається «низькій кістковій масі» або «низькій щільності кісткової тканини» [245]. Отже, в основній групі з низькою кістковою масою було виявлено – 29 осіб (38,7 %), без змін – 46 (61,3%), а в групі порівняння: 13 (26%) та 37 (74%) осіб відповідно.

Для прогнозу виражених проявів остеопенічного синдрому в людей молодого віку деякі автори виділяють додаткові підгрупи [246], тому ми

умовно розділили групу з низькою щільністю кісткової тканини на I підгрупу з початковими проявами остеопенічного синдрому (Z- критерій дорівнює від -2,0 до - 2,5 SD) та II підгрупу з вираженими проявами остеопенічного синдрому (Z- критерій дорівнює від -2,6 до - 3,4SD).

В основній групі з початковими проявами остеопенічного синдрому виявлено 11 пацієнтів (14,7%), з вираженими проявами остеопенічного синдрому – 18 хворих (24%), без змін 46 особи (61,3%). У групі порівняння: 8 (16%), 5 (10%) та 37 (74 %) відповідно.

Таким чином, було встановлено, що в основній групі хворих з ОА частота формування виражених проявів остеопенічного стану в 3,6 рази та з початковими проявами остеопенічного стану у 1,4 раза була більшою в порівнянні з пацієнтами з нормальною вагою.

Для суб'єктивної оцінки болю використовували візуально-аналогову шкалу. В основній групі показник ВАШ у спокої відповідав значенню $31,13 \pm 1,28$ мм, у групі порівняння склав $13,18 \pm 0,80$ мм. Показник ВАШ при ході дорівнював $57,22 \pm 1,11$ мм та $43,00 \pm 0,69$ мм відповідно.

Серед хворих основної групи та групи порівняння визначені були середні рівні альго-функціональної активності за індексом WOMAC: показник інтенсивності болю склав $251,8 \pm 4,7$ мм проти $225,87 \pm 3,32$ мм, скутості - $87,85 \pm 1,18$ мм проти $38,63 \pm 1,11$ мм, показник функціональної активності - $949,68 \pm 14,39$ мм проти $712,6 \pm 8,9$ мм та сумарний індекс - $1289,3 \pm 19,39$ мм проти $977,09 \pm 12,92$ мм.

Визначено, що серед пацієнтів з ізольованим ОА середні показники альго-функціональної активності за індексом WOMAC були достовірно ($p < 0,05$) нижчі ніж в основній групі. Така ж тенденція була зафіксована із рентгенологічною стадією захворювання. Таким чином, супутнє ожиріння в пацієнтів молодого віку з ОА ускладнює перебіг захворювання.

Також були проаналізовані дані сумарного індексу WOMAC з урахуванням тривалості ОА: виявлена достовірна ($p < 0,05$) залежність від

тривалості ОА зі збільшенням сумарного індексу WOMAC, що в реальності впливає на якість життя пацієнта.

При визначенні в пацієнтів ІЛ-18 у плазмі крові встановлено, що вміст даного цитокіну був майже в 2 рази вищим в основній групі за показники контролю ($99,46 \pm 1,82$ пг/мл проти $53,23 \pm 1,4$ пг/мл), $p < 0,05$. У групі порівняння активність ІЛ-18 також вірогідно перевищувала контрольні показники ($86,54 \pm 1,86$ пг/мл), але була меншою, ніж в основній групі хворих.

Було встановлено достовірне ($p < 0,05$) збільшення даного показника в пацієнтів з II рентгенологічною стадією ОА у порівнянні з хворими I стадії, що, ймовірно, можна пояснити активацією синтезу даного цитокіну на прогресуючих рентгенологічних стадіях.

При визначенні рівня ІЛ-18 з урахуванням показника ІМТ ми припустили, що при надлишковій масі тіла (НМТ) збільшення вмісту ІЛ-18 ($99,95 \pm 2,8$ пг/мл) може бути результатом стресового впливу жирових клітин на периартикулярні тканини. Мабуть, у I ст. ($94,82 \pm 2,4$ пг/мл) ожиріння виникає відносний контроль цього процесу, що пригнічує активність ІЛ-18 по відношенню до осіб з НМТ; в той час як при II ст. ожиріння ($105,49 \pm 4,1$ пг/мл) починається потужний синтез даного цитокіну адипоцитами, а також активне залучення до процесу периартикулярних тканин.

Таким чином, перебіг ОА супроводжується збільшенням вмісту ІЛ-18 по відношенню до норми, що підтверджує наявність активного запального процесу та є закономірним, як стосовно розвитку запалення в периартикулярних тканинах, так і загальної участі імунної системи в цьому процесі. В той же час, у хворих основної групи активність даного цитокіну була більш виразною, що є результатом його додаткового синтезу адипоцитами жирової тканини. Накопичення в плазмі крові ІЛ-18 у хворих на ОА зі зміною ІМТ можна розглядати як негативний фактор імунних порушень, що сприяє прогресуванню захворювання та його хронізації через залучення до процесу періартрикулярних тканин зі збереженням хронічної запальної реакції через постійний синтез даного цитокіну жировою тканиною.

Наявність збільшення рівня ІЛ-18 у плазмі крові хворих з ожирінням збігається з даними інших вчених [110-112].

Визначено прямі кореляційні взаємозв'язки між ІЛ-18 та деякими компонентами ліпідного спектру: ЗХ ($r=+0,39$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=+0,5$; $p<0,05$), ТГ ($r=+0,5$ $p<0,05$); ІЛ-18 та ІМТ ($r=+0,51$; $p<0,05$), що може свідчити про залучення метаболічних порушень.

При підрахунку вмісту остеопротегерину, показника резорбції кісткової тканини було встановлено, що в обох обстежених групах дана величина перевищувала контрольні значення: у 1,9 разів у хворих основної групи та в 1,4 рази групи порівняння. Крім того, порушення процесів ремоделювання кісткової тканини є основною ланкою патогенезу захворювань кісткової системи. При цьому достовірне збільшення продукції остеопротегерину порівняно з групою контролю доводить залучення процесів резорбції кісткової тканини.

Нами було проведено дослідження рівня OPG в осіб основної групи і виявлено залежність показника від рентгенологічної стадії ураження суглобів: значення показника підвищено в 1,5 рази при III рентгенологічній стадії порівняно з пацієнтами I стадії та в 1,4 рази при співставленні з показником II рентгенологічної стадії ОА. Також нами була встановлена достовірна ($p<0,05$) залежність між рівнем остеопротегерину та рентгенологічної стадії ОА в осіб зі зміненим ІМТ.

Це дає підстави припустити, що OPG можна розглядати як ранній маркер виявлення ОА та як цінний біологічний маркер для прогнозування тяжкості ОА, що підтверджується іншими дослідниками [181, 191, 192].

Проведено оцінку вмісту OPG з урахуванням стану МЦКТ. У хворих основної групи з початковими проявами остеопенічного синдрому (ППОС) вміст OPG у плазмі крові відповідав $108,43 \pm 0,48$ пг/мл, у групі порівняння – $84,86 \pm 0,87$ пг/мл. З вираженими проявами остеопенічного синдрому дана величина перевищувала показники контролю, однак, була дещо меншою, ніж при ППОС: $99,94 \pm 1,1$ і $73,57 \pm 1,66$ пг/мл відповідно. Отже, достовірне

підвищення зазначеного показника, як у хворих з ОА, так і при його поєднанні з ожирінням, можна розцінювати як фактор ризику формування остеопенічних станів.

Таким чином, проведене дослідження показало, що перебіг остеоартриту супроводжується достовірним підвищенням вмісту остеопротегерину плазми крові, показники якого корелюють з мінеральною щільністю кісткової тканини і залежать від ІМТ – одного з основних факторів, що модифікує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Крім того, порушення процесів ремоделювання кісткової тканини є основною ланкою патогенезу захворювань кісткової системи. При цьому достовірне збільшення продукції остеопротегерину порівняно з групою контролю доводить обтяження процесів резорбції кісткової тканини. Таким чином, втрата кісткової маси може спричинити морфологічні та функціональні порушення в кістковій системі, а виявлена остеопатія асоціюється з прискоренням кісткового обміну, підвищенням клітинного регулятора резорбції OPG та вказує на порушення балансу між процесами формування та резорбції кістки при ОА.

Нами проведено кореляційний аналіз, який дозволив виявити наявність прямого середнього та сильного зв'язків між рівнем OPG та рядом показників: за індексом WOMAC - скутість ($r=+0,74$; $p<0,05$) сумарний індекс ($r=+0,74$; $p<0,05$), функціональна активність ($r=+0,75$; $p<0,05$); за візуально-аналоговою шкалою - в спокої ($r=+0,69$; $p<0,05$), при ході ($r=+0,62$; $p<0,05$). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між OPG та ліпідним профілем: ЗХ ($r=+0,58$; $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=+0,54$; $p<0,05$), ТГ ($r=+0,63$; $p<0,05$); між остеопротегерином та ІМТ ($r=+0,74$; $p<0,05$); зворотній кореляційний зв'язок - між рівнем OPG і ШОЕ ($r=-0,67$; $p<0,05$).

Також було виявлено, що рівень MMP-9 у хворих з ОА та ожирінням - у 4,1 рази та в групі співставлення – в 1,8 разів перевищував контрольні результати. Також ми виявили тенденцію до збільшення показника MMP-9 у пацієнтів у залежності від стадії ОА в обох групах хворих, що збігається з висновками

інших наукових робіт [131, 132, 139]. У той же час, нами було доведено, що рівень ММР-9 не залежить від статі осіб молодого віку.

Визначені прямі кореляційні зв'язки між ММР-9 та показниками ВАШ й індексом WOMAC: скутість ($r=+0,85$; $p<0,05$), функціональна активність ($r=+0,85$; $p<0,05$); ВАШ у спокої ($r=+0,76$; $p<0,05$), ВАШ при ході ($r=+0,74$; $p<0,05$); сильні кореляційні зв'язки з ММР-9 та ІМТ ($r=+0,79$; $p<0,05$) та ММР-9 та ШОЕ ($r=-0,73$; $p<0,05$). При аналізі кореляційних зв'язків між ММР-9 та ліпідним профілем отримали наступні результати: ЗХ $r=+0,55$ ($p<0,05$), ЛПНЩ $r=+0,53$ ($p<0,05$), ЛПДНЩ $r=+0,6$ ($p<0,05$).

Спостерігалися кореляційні зв'язки ІЛ-18, OPG, ММР-9 між такими антропометричними показниками, як вага, ОТ/ОС, ОС, ОТ. ІЛ-18, OPG, ММР-9 прямо корелювали з вагою ($r=+0,40$, $r=+0,64$, $r=+0,65$; $p<0,05$); ОТ ($r=+0,43$, $r=+0,68$, $r=+0,71$) відповідно, $p<0,05$. Пряма кореляційна залежність була встановлена вищезазначеними маркерами та ОС ($r=+0,47$, $r=+0,65$, $r=+0,69$; $p<0,05$). Щодо показника ОТ/ОС, достовірний прямий кореляційний зв'язок визначався тільки у OPG ($r=+0,24$; $p<0,05$), ММР-9 ($r=+0,24$; $p<0,05$).

З метою діагностики остеопенічного стану в хворих та визначенні функціонального стану кісткової тканини була проведена двохенергетична ретгенологічна абсорбціометрія (DEXA). Середнє значення Z-критерію для пацієнтів з ізольованим ОА, склало $-0,59\pm 0,24$ SD, а в пацієнтів з ОА та зміненою масою тіла $-1,3\pm 0,15$ SD.

При аналізі вмісту OPG з урахуванням стану МЩКТ ми виявили, що при вираженому остеопенічному синдромі показники остеопротегерину достовірно були найнижчими: $99,94\pm 1,09$ пг/мл - в основній групі та $73,55\pm 2,14$ пг/мл у групі порівняння, порівняно з початковими проявами остеопенічного синдрому ($p<0,05$).

Кореляційний аналіз засвідчив прямий взаємозв'язок між рівнем Z-критерію та рівнем OPG ($r=+0,39$ $p<0,05$), а також - між Z-критерієм та показником ВАШ при ході ($r=-0,21$; $p<0,05$). Ми відмітили сильний зворотний кореляційний зв'язок між Z-критерієм та показником ШОЕ ($r=-0,73$ $p<0,05$).

Визначено кореляцію між Z-критерієм та рівнем ЗХ $r=+0,18$, $p<0,05$.

Проведення дискримінантного функціонального аналізу дозволило встановити достовірність впливу рівнів OPG, MMP-9 та ІМТ на зниження щільності кісткової тканини ($p<0,05$).

На підставі визначення рівнів OPG, MMP-9 та ІМТ була побудована математична модель прогнозування остеопенічного синдрому в осіб молодого віку з ОА та ожирінням. Аналіз отриманих відношень шансів прогностичної моделі довів, що модель володіє прогностичними властивостями.

Таким чином, перебіг остеоартриту в осіб молодого віку з надлишковою вагою або ожирінням супроводжується змінами в показниках прозапального цитокіну ІЛ-18, остеопротегерину та MMP-9, вміст яких корелює зі стадією ожиріння, рентгенологічними змінами кісткової тканини та ІМТ, що сприяє розвитку остеопенічних станів. Наведені результати є підставою до ранньої діагностики даного ускладнення та розробки індивідуальної схеми терапії.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і наукове вирішення завдання: оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та раннього формування ускладнень у хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння на підставі оцінки основних клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, структурно-функціонального стану кісткової тканини, рівнів остеопротегерину, інтерлейкіну-18 і матриксної металопротеїнази-9 у сироватці крові.

2. Найбільш частою клінічною ознакою остеоартриту в хворих молодого віку з ожирінням був больовий суглобовий синдром, який виникав після фізичного навантаження (96%), при спуску по сходах (85,5%) та супроводжувався хрускотом у суглобах (90,7%). У хворих з ОА та нормальною вагою дані клінічні прояви становили 52%, 34% та 68% відповідно.

3. При супутньому ожирінні в осіб молодого віку з остеоартритом відбувалося вірогідне збільшення рівню ІЛ-18 у плазмі крові - $99,46 \pm 1,82$ пг/мл, проти групи порівняння - $86,54 \pm 1,86$ пг/мл та контролю - $53,2 \pm 1,4$ пг/мл ($p < 0,05$), вміст якого залежав від ІМТ: при II ступеню ожиріння складав $105,49 \pm 4,1$ пг/мл та при II рентгенологічній стадії ураження суглобів при дорівнював $103,77 \pm 2,82$ пг/мл.

4. Наявність супутнього ожиріння в хворих на остеоартрит асоціювалась з більш вираженими змінами в показниках остеопротегерину плазмі крові - $124,03 \pm 3,2$ пг/мл проти групи співставлення - $92,29 \pm 1,68$ пг/мл та контролю - $65,64 \pm 0,64$ пг/мл ($p < 0,05$), вміст якого мав залежність від рентгенологічної стадії ураження суглобів: $159,65 \pm 7,27$ пг/мл - при III ст., $116,78 \pm 3,27$ пг/мл - при II ст. та $110,01 \pm 2,71$ пг/мл - при I ст.; $p < 0,05$. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між OPG та ІМТ ($r = +0,74$; $p < 0,05$): найвищий рівень остеопротегерину спостерігався при ожирінні II ступеня $155,61 \pm 6,54$ пг/мл, $p < 0,05$. Значні зміни даного показника реєстрували при одночасному ураженні

колінних і кульшових суглобів ($121,55 \pm 5,36$ нг/мл) та поліартриті ($134,18 \pm 10,82$ нг/мл), $p < 0,05$.

5. При коморбідності остеоартриту та ожиріння відбувалося вірогідне збільшення показника матриксної металопротеїнази-9 ($14,16 \pm 0,29$ нг/мл) проти контролю ($3,45 \pm 0,08$ нг/мл) та групи порівняння ($6,4 \pm 0,15$ нг/мл), $p < 0,05$. Виявлено залежність між MMP-9 та ІМТ (при ожирінні II ступеня дорівнював $16,6 \pm 0,41$ нг/мл), рентгенологічною стадією захворювання (максимальне підвищення при III стадії ($16,72 \pm 0,43$ нг/мл) та утягуванням до процесу суглобів: колінного і кульшового ($13,74 \pm 0,71$ нг/мл) та поліартриті ($13,02 \pm 1,42$ нг/мл).

6. У хворих на остеоартрит та ожиріння доведено сильний кореляційний зв'язок між MMP-9 та показниками індекса WOMAC: скутістю ($r = +0,85$; $p < 0,05$), функціональною активністю ($r = +0,85$; $p < 0,05$); ІМТ ($r = +0,79$; $p < 0,05$); та ІЛ-18 ($r = +0,68$; $p < 0,05$). Встановлена пряма кореляційна залежність між ІЛ-18 та ІМТ ($r = +0,51$; $p < 0,05$); рівнем ІЛ-18 та OPG ($r = +0,69$; $p < 0,05$).

7. Найбільш вагомими прогностичними маркерами перебігу остеоартриту та формування остеопенічних станів в осіб молодого віку з ожирінням були: біль у суглобах, тривалість остеоартриту, ступінь деградації суглобового хряща (рентгенологічна стадія остеоартриту), ІМТ, підвищення рівнів остеопротегерину та MMP-9. Створена математична модель прогнозування остеопенічного стану в хворих молодого віку з остеоартритом, що дозволила розглядати збільшення рівня остеопротегерину в якості маркера прогнозу розвитку порушень хрящової тканини та матриксної металопротеїнази-9 – ураження периартикулярних тканин і ремоделювання кісткової тканини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для скринінгу структурного стану кісткової тканини у хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння рекомендовано вже на ранніх стадіях захворювання визначати мінеральну щільність кісткової тканини з метою профілактики остеопоротичних станів (метод денситометрії або DEXA).
2. У хворих на остеоартрит та ожиріння рекомендується використання значень остеопротегерину (понад $65,64 \pm 0,64$ пг/мл) у сироватці крові в якості індикатора прогнозу розвитку деградації суглобового хряща та маркера кісткового метаболізму.
3. Для прогнозування ремоделювання кісткової тканини та формування остеопенічних станів рекомендовано в хворих на остеоартрит та ожиріння дослідження матриксної металопротеїнази-9 ($10,22 \pm 0,91$ нг/мл) як маркера кісткового метаболізму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Thomson, A., & Hilkens, C. M. (2021). Synovial macrophages in osteoarthritis: the key to understanding pathogenesis?. *Frontiers in Immunology*, 12, 678757.
2. Khukhlina, O. S., Liakhovych, O. D., Kaniovska, L. V., Shuper, V. O., Horbatiuk, I. B., & Hryniuk, O. Y. (2019). Characteristics of bone mineral density and densitometry data in patients with osteoarthritis, non-alcoholic steatohepatitis and obesity. *Archives of the Balkan Medical Union*, 54(3), 467.
3. Hunter, D. J., March, L., & Chew, M. (2020). Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10264), 1711-1712.
4. Berenbaum, F., Griffin, T. M., & Liu-Bryan, R. (2020). Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis & rheumatology*, 69(1), 9-21.
5. Collins, K. H., Herzog, W., MacDonald, G. Z., Reimer, R. A., Rios, J. L., Smith, I. C., ... & Hart, D. A. (2018). Obesity, metabolic syndrome, and musculoskeletal disease: common inflammatory pathways suggest a central role for loss of muscle integrity. *Frontiers in physiology*, 9, 112..
6. Kiro LS, Zak MY, Chernyshov OV, Nikolenko AE, Iakovenko NO. EATING BEHAVIOUR AND OBESITY GENDER-AGE FEATURES. *Wiad Lek.* 2021; 74(5): 1114-1119. PMID: 34090274.
7. Zak MY, Klymenko MO, Iakovenko NO, Grischenko GV. Medico-social value of osteoarthritis. secondary prevention and treatment of osteoarthritis in comorbidity with chronic gastritis. *Wiad Lek.* 2019;72(5 cz 2):1064-1067. PMID: 31175745.
8. Tang, R., Harasymowicz, N. S., Wu, C. L., Collins, K. H., Choi, Y. R., Oswald, S. J., & Guilak, F. (2020). Gene therapy for follistatin mitigates systemic metabolic inflammation and post-traumatic arthritis in high-fat diet-induced obesity. *Science Advances*, 6(19), eaaz7492.

9. Allen, K. D., Thoma, L. M., & Golightly, Y. M. (2022). Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 30(2), 184-195.
10. Sharma, L. (2021). Osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 384(1), 51-59.
11. Harasymowicz, N. S., Choi, Y. R., Wu, C. L., Iannucci, L., Tang, R., & Guilak, F. (2020). Intergenerational transmission of diet-induced obesity, metabolic imbalance, and osteoarthritis in mice. *Arthritis & Rheumatology*, 72(4), 632-644.
12. Hunter, D. J., March, L., & Chew, M. (2020). Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10264), 1711-1712.
13. Mengsteab, P. Y., Otsuka, T., McClinton, A., Shemshaki, N. S., Shah, S., Kan, H. M., ... & Laurencin, C. T. (2020). Mechanically superior matrices promote osteointegration and regeneration of anterior cruciate ligament tissue in rabbits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(46), 28655-28666.
14. Collins, K. H., Lenz, K. L., Pollitt, E. N., Ferguson, D., Hutson, I., Springer, L. E., ... & Guilak, F. (2021). Adipose tissue is a critical regulator of osteoarthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(1), e2021096118.
15. Wang, T., & He, C. (2018). Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine & growth factor reviews*, 44, 38-50.
16. Haseeb, A., & Haqqi, T. M. (2013). Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical immunology*, 146(3), 185-196.
17. Katz, J. N., Arant, K. R., & Loeser, R. F. (2021). Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *Jama*, 325(6), 568-578.
18. Chow, Y. Y., & Chin, K. Y. (2020). The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 2020.
19. Min, H. K., Kim, S., Lee, J. Y., Kim, K. W., Lee, S. H., & Kim, H. R. (2021). IL-18 binding protein suppresses IL-17-induced osteoclastogenesis and

- rectifies type 17 helper T cell/regulatory T cell imbalance in rheumatoid arthritis. *Journal of translational medicine*, 19, 1-9.
20. Gualberto Cardoso, P. R., Diniz Lopes Marques, C., de Melo Vilar, K., Dantas, A. T., Branco Pinto Duarte, A. L., Pitta, I. D. R., ... & Barreto de Melo Rêgo, M. J. (2021). Interleukin-18 in Brazilian Rheumatoid Arthritis Patients: Can Leflunomide Reduce It?. *Autoimmune Diseases*, 2021, 1-6.
 21. Kudela, H., Drynda, S., Lux, A., Horneff, G., & Kekow, J. (2019). Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. *BMC rheumatology*, 3(1), 1-11.
 22. Yasuda, K., Nakanishi, K., & Tsutsui, H. (2019). Interleukin-18 in health and disease. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 649.
 23. Waszczykowski, M., Fabiś-Strobin, A., Bednarski, I., Narbutt, J., & Fabiś, J. (2022). Serum and synovial fluid concentrations of interleukin-18 and interleukin-20 in patients with osteoarthritis of the knee and their correlation with other markers of inflammation and turnover of joint cartilage. *Archives of Medical Science: AMS*, 18(2), 448.
 24. Ruan, G., Xu, J., Wang, K., Wu, J., Zhu, Q., Ren, J., ... & Ding, C. (2018). Associations between knee structural measures, circulating inflammatory factors and MMP13 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 26(8), 1063-1069.
 25. Kostik, M., Makhova, M., Kozlova, D., Vasilyev, D., Sorokina, L., Isupova, E., ... & Mushkin, A. (2020). FRI0374 PLASMA LEVELS OF 14-3-3 PROTEIN, S100A8/S100A9-PROTEIN, INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-18, INTERLEUKIN-4, INTERLEUKIN-17, INTERLEUKIN-1B AND TUMOR NECROSIS FACTOR-A IN CHRONIC NON-BACTERIAL OSTEOMYEILITIS AND NON-SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS.

26. Zhuravlyova, L., & Oliynyk, M. (2021). Артропатії при ендокринних захворюваннях (лекція). *Практикуючий лікар*, (1), 49-56.
27. Li, N. G., Shi, Z. H., Tang, Y. P., Wang, Z. J., Song, S. L., Qian, L. H., ... & Duan, J. A. (2011). New hope for the treatment of osteoarthritis through selective inhibition of MMP-13. *Current medicinal chemistry*, 18(7), 977-1001.
28. Мондал С., Адхікарі Н., Банерджі С., Амін С.А. та Джа Т. (2020). Матрична металопротеїназа-9 (MMP-9) та її інгібітори при раку: мініогляд. *Європейський журнал медичної хімії*, 194, 112260.
29. Mehana, E. S. E., Khafaga, A. F., & El-Blehi, S. S. (2019). The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life sciences*, 234, 116786.
30. Radomski, A., Jurasz, P., Sanders, E. J., Overall, C. M., Bigg, H. F., Edwards, D. R., & Radomski, M. W. (2020). Identification, regulation and role of tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (TIMP-4) in human platelets. *British journal of pharmacology*, 137(8), 1330.
31. Tokuhara, C. K., Santesso, M. R., Oliveira, G. S. N. D., Ventura, T. M. D. S., Doyama, J. T., Zambuzzi, W. F., & Oliveira, R. C. D. (2019). Updating the role of matrix metalloproteinases in mineralized tissue and related diseases. *Journal of Applied Oral Science*, 27.
32. Li, T., Li, X., Feng, Y., Dong, G., Wang, Y., & Yang, J. (2020). The role of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic plaque instability. *Mediators of inflammation*, 2020.
33. Gharagozlian, S., Svennevig, K., Bangstad, H. J., Winberg, J. O., & Kolset, S. O. (2009). Matrix metalloproteinases in subjects with type 1 diabetes. *BMC Clinical Pathology*, 9, 1-5.
34. Sacitharan, P. K. (2019). Ageing and osteoarthritis. *Biochemistry and cell biology of ageing: part II clinical science*, 123-159.
35. Martín-Fernández, M., Garzón-Márquez, F. M., Díaz-Curiel, M., Prieto-Potin, I., Alvarez-Galovich, L., Guede, D., ... & De la Piedra, C. (2020). Comparative

- study of the effects of osteoprotegerin and testosterone on bone quality in male orchidectomised rats. *The Aging Male*, 23(3), 189-201.
36. Tobeiha, M., Moghadasian, M. H., Amin, N., & Jafarnejad, S. (2020). RANKL/RANK/OPG pathway: a mechanism involved in exercise-induced bone remodeling. *BioMed research international*, 2020.
 37. Coras, R., Murillo-Saich, J. D., & Guma, M. (2020). Circulating pro-and anti-inflammatory metabolites and its potential role in rheumatoid arthritis pathogenesis. *Cells*, 9(4), 827.
 38. Sims, N. A., & Martin, T. J. (2020). Osteoclasts provide coupling signals to osteoblast lineage cells through multiple mechanisms. *Annual Review of Physiology*, 82, 507-529.
 39. Mandl, L. A. (2019). Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis and cartilage*, 27(3), 359-364.
 40. Hu, Y., Chen, X., Wang, S., Jing, Y., & Su, J. (2021). Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain. *Bone research*, 9(1), 20.
 41. Driban, J. B., Harkey, M. S., Barbe, M. F., Ward, R. J., MacKay, J. W., Davis, J. E., ... & McAlindon, T. E. (2020). Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review. *BMC musculoskeletal disorders*, 21, 1-11.
 42. Litvynova, A., & Pasieshvili, L. (2022). Pathogenetic and diagnostic role of osteoprotegerin in the combined course of osteoarthritis and obesity.
 43. Litvynova, A., Pasieshvili, L., Zagrebelska, A., & Hadirova, T. (2022). Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 in the course of osteoarthritis in young persons with excessive body weight and obesity.
 44. Cope, P. J., Ourradi, K., Li, Y., & Sharif, M. (2019). Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and cartilage*, 27(2), 230-239.
 45. Zhang, H., Cai, D., & Bai, X. (2020). Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(5), 555-561.

46. Roseveare, D. (2018). World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2018): Poster Abstracts. *Osteoporosis International*, 29(1), 149-565.
47. Zheng, L., Zhang, Z., Sheng, P., & Mobasher, A. (2021). The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing research reviews*, 66, 101249.
48. Дячук, Д. Д., Мороз, Г. З., Гідзинська, І. М., & Ласиця, Т. С. (2018). Поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань в Україні: сучасний погляд на проблему. *Український кардіологічний журнал*, (1), 91-101.
49. Cui, A., Li, H., Wang, D., Zhong, J., Chen, Y., & Lu, H. (2020). Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*, 29, 100587.
50. Primorac, D., Molnar, V., Rod, E., Jeleč, Ž., Čukelj, F., Matišić, V., ... & Borić, I. (2020). Knee osteoarthritis: a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. *Genes*, 11(8), 854.
51. Fields, J. K., Günther, S., & Sundberg, E. J. (2019). Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. *Frontiers in immunology*, 10, 1412.
52. Chow, Y. Y., & Chin, K. Y. (2020). The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 2020.
53. Mehana, E. S. E., Khafaga, A. F., & El-Blehi, S. S. (2019). The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life sciences*, 234, 116786.
54. Sun, K., Luo, J., Guo, J., Yao, X., Jing, X., & Guo, F. (2020). The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: a narrative review. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(4), 400-409.
55. Roemer, F. W., Demehri, S., Omoumi, P., Link, T. M., Kijowski, R., Saarakkala, S., ... & Guermazi, A. (2020). State of the art: Imaging of osteoarthritis—Revisited 2020. *Radiology*, 296(1), 5-21.

56. Van Spil, W. E., Kubassova, O., Boesen, M., Bay-Jensen, A. C., & Mobasheri, A. (2019). Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochemical pharmacology*, 165, 41-48..
57. Jang, S., Lee, K., & Ju, J. H. (2021). Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2619.
58. Jang, S., Lee, K., & Ju, J. H. (2021). Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2619.
59. Woodell-May, J. E., & Sommerfeld, S. D. (2020). Role of inflammation and the immune system in the progression of osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research®*, 38(2), 253-257.
60. Mahmoudian, A., Lohmander, L. S., Mobasheri, A., Englund, M., & Luyten, F. P. (2021). Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee—time for action. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(10), 621-632.
61. Ni, Z., Zhou, S., Li, S., Kuang, L., Chen, H., Luo, X., ... & Chen, L. (2020). Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis. *Bone research*, 8(1), 25.
62. Хухліна, О. С., & Танас, О. В. (2016). Особливості метаболізму сполучної тканини та прозапальних цитокінів у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними гіпертонічною хворобою та ожирінням.
63. Charlesworth, J., Fitzpatrick, J., Perera, N. K. P., & Orchard, J. (2019). Osteoarthritis—a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC musculoskeletal disorders*, 20, 1-12..
64. Kloppenburg, M., & Berenbaum, F. (2020). Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(3), 242-248.
65. Quicke, J. G., Conaghan, P. G., Corp, N., & Peat, G. (2022). Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis and cartilage*, 30(2), 196-206.

66. Molnar, V., Matišić, V., Kodvanj, I., Bjelica, R., Jeleč, Ž., Hudetz, D., ... & Primorac, D. (2021). Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9208.
67. Grässel, S., & Muschter, D. (2020). Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Research*, 9.
68. Kostik, M., Makhova, M., Kozlova, D., Vasilyev, D., Sorokina, L., Isupova, E., ... & Mushkin, A. (2020). FRI0374 PLASMA LEVELS OF 14-3-3 PROTEIN, S100A8/S100A9-PROTEIN, INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-18, INTERLEUKIN-4, INTERLEUKIN-17, INTERLEUKIN-1B AND TUMOR NECROSIS FACTOR-A IN CHRONIC NON-BACTERIAL OSTEOMYEILITIS AND NON-SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS.
69. Ma, J., Lam, I. K. Y., Lau, C. S., & Chan, V. S. F. (2021). Elevated interleukin-18 receptor accessory protein mediates enhancement in reactive oxygen species production in neutrophils of systemic lupus erythematosus patients. *Cells*, 10(5), 964.
70. Mixon, A., Savage, A., Bahar-Moni, A. S., Adouni, M., & Faisal, T. (2021). An in vitro investigation to understand the synergistic role of MMPs-1 and 9 on articular cartilage biomechanical properties. *Scientific reports*, 11(1), 1-11.
71. Barnett, R. (2018). Case histories Osteoarthritis. *Lancet*, 391(10134), 1985-1985.
72. Fang, T., Zhou, X., Jin, M., Nie, J., & Li, X. (2021). Molecular mechanisms of mechanical load-induced osteoarthritis. *International Orthopaedics*, 45, 1125-1136.
73. Luo, S., Li, W., Wu, W., & Shi, Q. (2021). Elevated expression of MMP8 and MMP9 contributes to diabetic osteoarthritis progression in a rat model. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16, 1-9.
74. Courties, A., & Sellam, J. (2019). Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: what are the links?. *Diabetes research and clinical practice*, 122, 198-206.

75. Hirooka, Y., & Nozaki, Y. (2021). Interleukin-18 in inflammatory kidney disease. *Frontiers in medicine*, 8, 639103.
76. Knorr, J., Kaufmann, B., Inzaugarat, M. E., Holtmann, T. M., Geisler, L., Hundertmark, J., ... & Wree, A. (2022). Interleukin-18 signaling promotes activation of hepatic stellate cells in mouse liver fibrosis. *Hepatology*.
77. Mehana, E. S. E., Khafaga, A. F., & El-Blehi, S. S. (2019). The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life sciences*, 234, 116786.
78. Luo, S., Shi, Q., Chen, J., Wang, H., Wu, W., & Zha, Z. (2019). Expression and significance of MMPs in synovial fluid, serum and PBMC culture supernatant stimulated by LPS in osteoarthritis patients with or without diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(04), 195-202.
79. Litvynova, A., & Pasiashvili, L. (2022). Pathogenetic and diagnostic role of osteoprotegerin in the combined course of osteoarthritis and obesity.
80. Li, H., Wang, D., Yuan, Y., & Min, J. (2017). New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*, 19(1), 248.
81. Jiang, Y. (2022). Osteoarthritis year in review 2021: biology. *Osteoarthritis and Cartilage*, 30(2), 207-215.
82. Cui, A., Li, H., Wang, D., Zhong, J., Chen, Y., & Lu, H. (2020). Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*, 29, 100587.
83. Zhang, H., Cai, D., & Bai, X. (2020). Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(5), 555-561..
84. Терешкін, К. І. (2019). Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на остеоартроз у взаємозв'язку з плазматичним вмістом апеліну та поліморфізмом гену фарнезил-дифосфат синтази. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(4), 195-199.

85. Zheng, L., Zhang, Z., Sheng, P., & Mobasher, A. (2021). The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing research reviews*, 66, 101249.
86. Казимирко, В. К., & Коваленко, В. Н. (2019). Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах. Донецк: Издатель Заславский АЮ, 466-500.
87. Zheng, L., Zhang, Z., Sheng, P., & Mobasher, A. (2021). The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing research reviews*, 66, 101249.
88. Коваленко, В. М., Шуба, Н. М., Гайко, Г. В., Дзяк, Г. В., Корж, М. О., & Проценко, Г. О. (2004). Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб.
89. Коваленко, В. М., & Борткевич, О. П. (2010). Остеоартроз. Практична настанова.—3-тє вид., доп., зі змінами. К.: МорІон, 2010.—608 с.
90. Mehana, E. S. E., Khafaga, A. F., & El-Blehi, S. S. (2019). The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life sciences*, 234, 116786.
91. Шаповал, О. Н. (2004). Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике. *Провизор*, 12, 20-23.
92. Chow, Y. Y., & Chin, K. Y. (2020). The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 2020.
93. Ihim, S. A., Abubakar, S. D., Zian, Z., Sasaki, T., Saffarioun, M., Maleknia, S., & Azizi, G. (2022). Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Frontiers in Immunology*, 4470.
94. Woodell-May, J. E., & Sommerfeld, S. D. (2020). Role of inflammation and the immune system in the progression of osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research®*, 38(2), 253-257.

95. Проценко, Г. О. (2009). Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз. Український ревматологічний журнал, (3), 91-95.
96. Joseph, G. B., Ramezanpour, S., McCulloch, C. E., Nevitt, M. C., Lynch, J., Lane, N. E., ... & Link, T. M. (2021). Weight Cycling and Knee Joint Degeneration in Individuals with Overweight or Obesity: Four-Year Magnetic Resonance Imaging Data from the Osteoarthritis Initiative. *Obesity*, 29(5), 909-918.
97. Пасиешвили, Л. М., & Терешкин, К. И. (2015). Гормональная активность жировой ткани у больных остеоартрозом и ожирением. *Наука и здравоохранение*, (3), 64-69.
98. Гоженко, А. І., Гришко, Ю. М., Гоженко, А. І., & Гришко, Ю. М. (2019). Патогенетичні основи розвитку ожиріння як наслідок функціонально-метаболічного дисбалансу в організмі (огляд).
99. Іванова, К. А. (2015). Клініко-інструментальний аналіз перебігу та лікування коморбідності остеоартрозу та дисліпідемії (Doctoral dissertation, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01. 12 «Ревматологія»/К.А. Іванова).
100. Kim, S. Y., Yoo, D. M., Min, C., Wee, J. H., Kim, J. H., & Choi, H. G. (2020). Analysis of mortality and morbidity in COVID-19 patients with obesity using clinical epidemiological data from the Korean Center for Disease Control & Prevention. *International journal of environmental research and public health*, 17(24), 9336.
101. World Health Organization. "Controlling the global obesity epidemic." Available from: [<https://www.who.int/activities/controlling-the-global-obesity-epidemic>].
102. Velychko, V. I., Mankovskyi, B. M., Tatarchuk, T. F., Lahoda, D. O., Todurov, I. M., & Lishchyshyna, O. M. (2021). Сучасний погляд на лікування ожиріння в дорослих: Огляд літератури. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (61), 45-50.

103. Nadtochiy, K. O. (2018). ОЖИРІННЯ ЯК НАСЛІДОК ЦУКРОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У ДІТЕЙ. *Медсестринство*, (3), 45-47.
104. Cai, X., Yuan, S., Zeng, Y., Wang, C., Yu, N., & Ding, C. (2021). New trends in pharmacological treatments for osteoarthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 645842.
105. Hauner, H. (2005). Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64(2), 163-169.
106. Hunt, M. A., Charlton, J. M., & Esculier, J. F. (2020). Osteoarthritis year in review 2019: mechanics. *Osteoarthritis and cartilage*, 28(3), 267-274.
107. Yasuda, K., Nakanishi, K., & Tsutsui, H. (2019). Interleukin-18 in health and disease. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 649..
108. Aghajani, R., Saeidi, M., Amiriani, T., Marjani, M., Amiriani, A. H., Akhavan Tabib, A., & Marjani, A. (2022). Genetic polymorphisms— 137 (G> C)(rs187238) and— 607 (C> A)(rs1946518) and serum level of interleukin 18 in Fars ethnic groups with metabolic syndrome in Northern Iran. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128(6), 1596-1602.
109. Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288-298/
110. Jung, J. H., Jeong, H. S., Choi, S. J., Song, G. G., Kim, J. H., Lee, T. H., & Han, Y. (2020). Associations between interleukin 18 gene polymorphisms and susceptibility to vasculitis: A meta-analysis. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*, 37(2), 203.
111. Esposito, K., Pontillo, A., Ciotola, M., Di Palo, C., Grella, E., Nicoletti, G., & Giugliano, D. (2022). Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 87(8), 3864-3866.
112. Blüher, M. (2020). Metabolically healthy obesity. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa004.

113. De Lorenzo, A., Gratteri, S., Gualtieri, P., Cammarano, A., Bertucci, P., & Di Renzo, L. (2019). Why primary obesity is a disease?. *Journal of translational medicine, 17*, 1-13.
114. Mallat, Z., Corbaz, A., Scoazec, A., Besnard, S., Lesèche, G., Chvatchko, Y., & Tedgui, A. (2001). Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation, 104*(14), 1598-1603.
115. Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in endocrinology, 12*, 706978.
116. Bao, J., Chen, Z., Xu, L., Wu, L., & Xiong, Y. (2020). Rapamycin protects chondrocytes against IL-18-induced apoptosis and ameliorates rat osteoarthritis. *Aging (Albany NY), 12*(6), 5152.
117. Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism, 92*, 6-10.
118. Lee, B. J., Yang, S., Kwon, S., Choi, K. H., & Kim, W. (2019). Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: A cross-sectional nationwide survey study. *Journal of rehabilitation medicine, 51*(6), 464-470.
119. Shimizu, M., Takei, S., Mori, M., & Yachie, A. (2022). Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin-18 in autoinflammatory diseases. *Frontiers in Immunology, 4932*.
120. Ogita, A., Ansai, S. I., & Saeki, H. (2022). Serum interleukin-18 provides a clue to the diagnosis of adult-onset Still's disease: findings from 6 Japanese patients with adult-onset Still's disease. *Journal of Nippon Medical School, 89*(1), 114-118.
121. Kaplanski, G. (2018). Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunological reviews, 281*(1), 138-153.
122. Van den Bosch, M. H. J., van Lent, P. L. E. M., & Van der Kraan, P. M. (2020). Identifying effector molecules, cells, and cytokines of innate immunity in OA. *Osteoarthritis and Cartilage, 28*(5), 532-543.
123. Celik, F., Coteli, E., Gul, F. C., Ozsoy, E., Kobat, S. G., Karagoz, Z. K., ... & Aydin, S. (2022). Interleukin 18, soluble cluster of differentiation 40, platelet

- factor 4 variant 1, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin can be used as biomarkers to aid activity and diagnosis in ocular Behçet's disease. *International Ophthalmology*, 42(11), 3321-3331.
124. Akioka, S. (2019). Interleukin-6 in juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatology*, 29(2), 275-286.
125. Sharafeddin, M. A., M Abdelmonem, D., & Wadea, F. M. (2022). Interleukin-18 as a Promising Noninvasive Marker for Esophageal Varices: Correlation to Hepatic Dysfunction. *Zagazig University Medical Journal*, 28(6.2), 374-385.
126. Yang, H. Y., Liu, Y. Z., Zhou, X. D., Huang, Y., & Xu, N. W. (2020). Role of IL-17 gene polymorphisms in osteoarthritis: A meta-analysis based on observational studies. *World journal of clinical cases*, 8(11), 2280.
127. Molnar, V., Matišić, V., Kodvanj, I., Bjelica, R., Jeleč, Ž., Hudetz, D., ... & Primorac, D. (2021). Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9208.
128. Liu, L., Fang, C., Fu, W., Jiang, B., Li, G., Qin, L., ... & Jane-Wit, D. (2020). Endothelial cell-derived interleukin-18 released during ischemia reperfusion injury selectively expands t peripheral helper cells to promote alloantibody production. *Circulation*, 141(6), 464-478.
129. Liu, S., Deng, Z., Chen, K., Jian, S., Zhou, F., Yang, Y., ... & Zhu, W. (2022). Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments. *Molecular Medicine Reports*, 25(3), 1-15.
130. Li, T., Li, X., Feng, Y., Dong, G., Wang, Y., & Yang, J. (2020). The role of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic plaque instability. *Mediators of inflammation*, 2020.
131. Slovacek, H., Khanna, R., Poredos, P., Jezovnik, M., Hoppensteadt, D., Fareed, J., & Hopkinson, W. (2020). Interrelationship of osteopontin, MMP-9 and ADAMTS4 in patients with osteoarthritis undergoing total joint arthroplasty. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 26, 1076029620964864.

132. Ayanoglu, T., Atalar, H., Esen, E., Ataoğlu, M. B., Turanlı, S., & Demircan, K. (2019). The role of ADAMTS genes in the end stage of hip osteoarthritis. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 53(2), 140-144.
133. Jarecki, J., Małecka-Masalska, T., Kosior-Jarecka, E., Widuchowski, W., Krasowski, P., Gutbier, M., ... & Blicharski, T. (2022). Concentration of selected metalloproteinases and osteocalcin in the serum and synovial fluid of obese women with advanced knee osteoarthritis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6), 3530.
134. Al-Sadi, R., Engers, J., Haque, M., King, S., Al-Omari, D., & Ma, T. Y. (2021). Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) induced disruption of intestinal epithelial tight junction barrier is mediated by NF-κB activation. *PLoS One*, 16(4), e0249544.
135. Zeng, G. Q., Chen, A. B., Li, W., Song, J. H., & Gao, C. Y. (2015). High MMP-1, MMP-2, and MMP-9 protein levels in osteoarthritis. *Genet Mol Res*, 14(4), 14811-22.
136. Sonamuthu, J., Cai, Y., Liu, H., Kasim, M. S. M., Vasanthakumar, V. R., Pandi, B., ... & Yao, J. (2020). MMP-9 responsive dipeptide-templated natural protein hydrogel-based wound dressings for accelerated healing action of infected diabetic wound. *International journal of biological macromolecules*, 153, 1058-1069..
137. Пасієшвілі, Л. М., Істомін, А. Г., Терешкін, К. І., & Терешкіна, О. І. (2020). Поліморфізм гена рецептора вітаміну D як чинник раннього формування остеопенічних станів у разі пов'язаного перебігу остеоартриту й ожиріння в осіб молодого віку.
138. Zhao, L., Niu, H., Liu, Y., Wang, L., Zhang, N., Zhang, G., ... & Han, M. (2019). LOX inhibition downregulates MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer tissues and cells. *Journal of Cancer*, 10(26), 6481.
139. Nazir, S. U., Kumar, R., Singh, A., Khan, A., Tanwar, P., Tripathi, R., ... & Hussain, S. (2019). Breast cancer invasion and progression by MMP-9 through Ets-1 transcription factor. *Gene*, 711, 143952.

140. Mehana, E. S. E., Khafaga, A. F., & El-Blehi, S. S. (2019). The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life sciences*, 234, 116786.
141. Clynes, M. A., Harvey, N. C., Curtis, E. M., Fuggle, N. R., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2020). The epidemiology of osteoporosis. *British medical bulletin*.
142. Ebeling, P. R., Nguyen, H. H., Aleksova, J., Vincent, A. J., Wong, P., & Milat, F. (2022). Secondary osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 43(2), 240-313.
143. Llorente, I., García-Castañeda, N., Valero, C., González-Álvaro, I., & Castañeda, S. (2020). Osteoporosis in rheumatoid arthritis: dangerous liaisons. *Frontiers in medicine*, 7, 601618.
144. Komatsu, N., & Takayanagi, H. (2018). Immune-bone interplay in the structural damage in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*, 194(1), 1-8.
145. Fang, Q., Zhou, C., & Nandakumar, K. S. (2020). Molecular and cellular pathways contributing to joint damage in rheumatoid arthritis. *Mediators of inflammation*, 2020.
146. Takayanagi, H. (2020). Osteoimmunology—Bidirectional dialogue and inevitable union of the fields of bone and immunity—. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 96(4), 159-169.
147. Guder, C., Gravius, S., Burger, C., Wirtz, D. C., & Schildberg, F. A. (2020). Osteoimmunology: a current update of the interplay between bone and the immune system. *Frontiers in Immunology*, 11, 58.
148. Терешкін, К. І., Черкашина, Л. В., Комісарова, О. С., Смоліна, Л. О., & Шкляр, С. П. (2020). Клінічне, діагностичне та прогностичне значення поліморфізму гена фарнезил-дифосфат синтази у хворих на остеоартроз: зниження щільності кісткової тканини та надмірна маса тіла.
149. Sabry, M., Mostafa, S., Rashed, L., Abdelgwad, M., Kamar, S., & Estaphan, S. (2021). Matrix metalloproteinase 9 a potential major player connecting atherosclerosis and osteoporosis in high fat diet fed rats. *PLoS One*, 16(2), e0244650.

150. Azevedo, A., Prado, A. F., Feldman, S., de Figueiredo, F. A., Dos Santos, M. C. G., & Issa, J. P. M. (2018). MMPs are involved in osteoporosis and are correlated with cardiovascular diseases. *Current pharmaceutical design*, 24(16), 1801-1810.
151. Zhu, X., Bai, W., & Zheng, H. (2021). Twelve years of GWAS discoveries for osteoporosis and related traits: advances, challenges and applications. *Bone research*, 9(1), 23.
152. Pouresmaeili, F., Kamalidehghan, B., Kamarehei, M., & Goh, Y. M. (2018). A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Therapeutics and clinical risk management*, 2029-2049.
153. Zhu, X., & Zheng, H. (2021). Factors influencing peak bone mass gain. *Frontiers of medicine*, 15, 53-69.
154. Trajanoska, K., & Rivadeneira, F. (2019). The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk. *Bone*, 126, 2-10.
155. Бородавко, О. І. (2020). Оцінка оксидативного стресу та шляхи його корекції у осіб з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону (Doctoral dissertation, Запорізький державний медичний університет).
156. Коваленко, В. М., & Поворознюк, В. В. (2010). Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. *Метод. рекомендації*, Київ.
157. Hariri, A. F., Almatrafi, M. N., Zamka, A. B., Babaker, A. S., Fallatah, T. M., Althouwaibi, O. H., & Hamdi, A. S. (2019). Relationship between body mass index and T-scores of bone mineral density in the hip and spine regions among older adults with diabetes: A retrospective review. *Journal of obesity*, 2019.
158. Gregson, C. L., Armstrong, D. J., Bowden, J., Cooper, C., Edwards, J., Gittoes, N. J., ... & Compston, J. (2022). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of osteoporosis*, 17(1), 58.

159. Song, S., Guo, Y., Yang, Y., & Fu, D. (2022). Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics*, 108168.
160. Song, S., Guo, Y., Yang, Y., & Fu, D. (2022). Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics*, 108168.
161. Wang, L., Yu, W., Yin, X., Cui, L., Tang, S., Jiang, N., ... & Xia, W. (2021). Prevalence of osteoporosis and fracture in China: the China osteoporosis prevalence study. *JAMA Network Open*, 4(8), e2121106-e2121106.
162. Föger-Samwald, U., Dovjak, P., Azizi-Semrad, U., Kersch-Schindl, K., & Pietschmann, P. (2020). Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI journal*, 19, 1017.
163. Azevedo, A., Prado, A. F., Feldman, S., de Figueiredo, F. A., Dos Santos, M. C. G., & Issa, J. P. M. (2018). MMPs are involved in osteoporosis and are correlated with cardiovascular diseases. *Current pharmaceutical design*, 24(16), 1801-1810.
164. Fan, L., Wu, Y., Wang, J., He, J., & Han, X. (2019). Sevoflurane inhibits the migration and invasion of colorectal cancer cells through regulating ERK/MMP-9 pathway by up-regulating miR-203. *European Journal of Pharmacology*, 850, 43-52.
165. Lachowski, D., Cortes, E., Rice, A., Pinato, D., Rombouts, K., & del Rio Hernandez, A. (2019). Matrix stiffness modulates the activity of MMP-9 and TIMP-1 in hepatic stellate cells to perpetuate fibrosis. *Scientific reports*, 9(1), 7299.
166. Shelest, B. O. (2019). INTERLEUKIN LEVELS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Inter Collegas*, 6(1), 38-42.
167. Nataliya G. Ryndina, Pavlo G. Kravchun, Olexandra S. Yermak, Kateryna M. Borovyk, Ganna Yu. Tytova, Mykhailo I. Kozhyn . The dynamics of neurohumoral mediators of vasoconstriction and vasodilation and troponin i in patients with acute myocardial infarction depending on the degree of concomitant obesity . *Wiad Lek.* 2020;73(9 p. II):1940-1943

168. Ezhov, M., Safarova, M., Afanasieva, O., Mitroshkin, M., Matchin, Y., & Pokrovsky, S. (2019). Matrix metalloproteinase 9 as a predictor of coronary atherosclerotic plaque instability in stable coronary heart disease patients with elevated lipoprotein (a) levels. *Biomolecules*, 9(4), 129.
169. Zhou, R., Guo, Q., Xiao, Y., Guo, Q., Huang, Y., Li, C., & Luo, X. (2021). Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Research*, 9(1), 25.
170. Guedes, J. A. C., Esteves, J. V., Morais, M. R., Zorn, T. M., & Furuya, D. T. (2018). Osteocalcin improves insulin resistance and inflammation in obese mice: Participation of white adipose tissue and bone. *Bone*, 115, 68-82.
171. Clara-Altamirano, M. A., Garcia-Ortega, D. Y., Martinez-Said, H., Caro-Sánchez, C. H. S., Herrera-Gomez, A., & Cuellar-Hubbe, M. (2018). Surgical treatment in bone metastases in the appendicular skeleton. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*, 62(3), 185-189.
172. Naik, S., Sahu, S., Bandyopadhyay, D., & Tripathy, S. (2021). Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. *Indian Journal of Medical Research*, 154(3), 491-496.
173. Wang, Y., Liu, Y., Huang, Z., Chen, X., & Zhang, B. (2022). The roles of osteoprotegerin in cancer, far beyond a bone player. *Cell Death Discovery*, 8(1), 252.
174. Gladkova, E. V., Gladkova, Y. K., & Ulyanov, V. Y. (2021). Bone Tissue Metabolism in Dynamics of Experimental Knee Osteoarthrosis Induced by Dexamethasone and Talcum. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 170(6), 734-736.
175. Laroche, M., Pécourneau, V., Blain, H., Breuil, V., Chapurlat, R., Cortet, B., ... & Degboe, Y. (2017). Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint bone spine*, 84(4), 427-432.
176. Krajewska-Włodarczyk, M., & Stompór, T. (2017). Osteoporoza i kalcyfikacja naczyń w reumatoidalnym zapaleniu stawów–rola osteoprotegeryny i sklerostyny [Osteoporosis and vascular calcification in rheumatoid arthritis-the

- role of osteoprotegerin and sclerostin]. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 43(253), 41-47.
177. Rochette, L., Meloux, A., Rigal, E., Zeller, M., Malka, G., Cottin, Y., & Vergely, C. (2019). The role of osteoprotegerin in vascular calcification and bone metabolism: the basis for developing new therapeutics. *Calcified tissue international*, 105, 239-251.
178. Wang, P., Cao, Y., Zhan, D., Wang, D., Wang, B., Liu, Y., ... & Xu, L. (2018). Influence of DNA methylation on the expression of OPG/RANKL in primary osteoporosis. *International journal of medical sciences*, 15(13), 1480.
179. Visconti, V. V., Cariati, I., Fittipaldi, S., Iundusi, R., Gasbarra, E., Tarantino, U., & Botta, A. (2021). DNA methylation signatures of bone metabolism in osteoporosis and osteoarthritis aging-related diseases: an updated review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4244.
180. Bindoli, S., Franceschet, G., Galozzi, P., Zaninotto, M., Camozzi, V., & Sfriso, P. (2019). Osteoporosis in Systemic Autoinflammatory Diseases: A Case-Control Study. *Frontiers in endocrinology*, 10, 636.
181. Ostrowska, Z., Ziora, K., Oświęcimska, J., Świętochowska, E., Szapska, B., Wołkowska-Pokrywa, K., & Dyduch, A. (2012). RANKL/RANK/OPG system and bone status in females with anorexia nervosa. *Bone*, 50(1), 156-160.
182. Cawley, K. M., Bustamante-Gomez, N. C., Guha, A. G., MacLeod, R. S., Xiong, J., Gubrij, I., ... & O'Brien, C. A. (2020). Local production of osteoprotegerin by osteoblasts suppresses bone resorption. *Cell reports*, 32(10), 108052.
183. Habibie, H., Adhyatmika, A., Schaafsma, D., & Melgert, B. N. (2021). The role of osteoprotegerin (OPG) in fibrosis: its potential as a biomarker and/or biological target for the treatment of fibrotic diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 228, 107941.
184. Amirian, S., Rasheed, K., Taha, T. R., & Arabnia, H. R. (2021). Automatic generation of descriptive titles for video clips using deep learning. In *Advances*

- in Artificial Intelligence and Applied Cognitive Computing: Proceedings from ICAI'20 and ACC'20 (pp. 17-28). Springer International Publishing.
185. Veshnavei, H. A. (2022). Evaluation of the serum level of osteoprotegerin and bone mineral density in postmenopausal women. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 14(1), 10.
 186. Zadeh, A. R., Ghadimi, K., Ataei, A., Askari, M., Sheikhinia, N., Tavoosi, N., & Falahatian, M. (2019). Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(4), 105.
 187. Marques, G. L., Hayashi, S., Bjällmark, A., Larsson, M., Riella, M., Olandoski, M., ... & Nascimento, M. M. (2021). Osteoprotegerin is a marker of cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease stages 3–5. *Scientific Reports*, 11(1), 1-9.
 188. Wohner, N., Sebastian, S., Muczynski, V., Huskens, D., de Laat, B., de Groot, P. G., & Lenting, P. J. (2022). Osteoprotegerin modulates platelet adhesion to von Willebrand factor during release from endothelial cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(3), 755-766.
 189. Maniatis, K., Siasos, G., Oikonomou, E., Vavuranakis, M., Zaromytidou, M., Mourouzis, K., ... & Tousoulis, D. (2020). Osteoprotegerin and osteopontin serum levels are associated with vascular function and inflammation in coronary artery disease patients. *Current Vascular Pharmacology*, 18(5), 523-530.
 190. Kamińska, J., Stopiński, M., Mucha, K., Pac, M., Gołębiowski, M., Niewczas, M. A., ... & Foronczewicz, B. (2021). Circulating osteoprotegerin in chronic kidney disease and all-cause mortality. *International Journal of General Medicine*, 2413-2420..
 191. Dutka, M., Bobiński, R., Wojakowski, W., Francuz, T., Pająk, C., & Zimmer, K. (2022). Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. *Heart Failure Reviews*, 27(4), 1395-1411.

192. Kadoglou, N. P., Kapetanios, D., Korakas, E., Valsami, G., Tentolouris, N., Papanas, N., ... & Karkos, C. (2022). Association of serum levels of osteopontin and osteoprotegerin with adverse outcomes after endovascular revascularisation in peripheral artery disease. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1), 171.
193. Chu, L., Liu, X., He, Z., Han, X., Yan, M., Qu, X., ... & Yu, Z. (2020). Articular cartilage degradation and aberrant subchondral bone remodeling in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 35(3), 505-515.
194. Adhyatmika, A., Beljaars, L., Putri, K. S., Habibie, H., Boorsma, C. E., Reker-Smit, C., ... & Melgert, B. N. (2020). Osteoprotegerin is more than a possible serum marker in liver fibrosis: A study into its function in human and murine liver. *Pharmaceutics*, 12(5), 471.
195. Piché, M. E., Tchernof, A., & Després, J. P. (2020). Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circulation research*, 126(11), 1477-1500.
196. Rizou, S., Chronopoulos, E., Ballas, M., & Lyritis, G. P. (2018). Clinical manifestations of osteoarthritis in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 18(2), 208.
197. Kim, D. S., Min, H. K., Kim, E. K., Yang, S. C., Na, H. S., Lee, S. Y., ... & Cho, M. L. (2019). Suberoylanilide hydroxamic acid attenuates autoimmune arthritis by suppressing Th17 cells through NR1D1 inhibition. *Mediators of Inflammation*, 2019.
198. Корж, Н. А., Яковенчук, Н. Н., & Дедух, Н. В. (2013). Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания?(обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*, (4), 102-110.
199. Chen, L. R., Ko, N. Y., & Chen, K. H. (2019). Medical treatment for osteoporosis: from molecular to clinical opinions. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2213.

200. Rolvien, T., & Amling, M. (2022). Disuse osteoporosis: clinical and mechanistic insights. *Calcified tissue international*, 1-13.
201. Bruyère, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N. K., Branco, J., Curtis, E. M., ... & Reginster, J. Y. (2019, December). An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 49, No. 3, pp. 337-350). WB Saunders.
202. de Wit, M., Cooper, C., Tugwell, P., Bere, N., Kirwan, J., Conaghan, P. G., ... & Reginster, J. Y. (2019). Practical guidance for engaging patients in health research, treatment guidelines and regulatory processes: results of an expert group meeting organized by the World Health Organization (WHO) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging clinical and experimental research*, 31, 905-915.
203. Almeida, M., & Porter, R. M. (2019). Sirtuins and FoxOs in osteoporosis and osteoarthritis. *Bone*, 121, 284-292.
204. World Health Organization. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. World Health Organization.
205. Oliveira, M. C., Vullings, J., & van de Loo, F. A. (2020). Osteoporosis and osteoarthritis are two sides of the same coin paid for obesity. *Nutrition*, 70, 110486.
206. Дедух, Н. В. (2007). Костная ткань: структурно-функциональные особенности старения. *Проблемы остеологии*, 10(3-4), 9-15.
207. Burger, H., van Daele, P. L., Odding, E., Valkenburg, H. A., Hofman, A., Grobbee, D. E., ... & Pols, H. A. (1996). Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss

- with age. The Rotterdam Study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 39(1), 81-86.
208. Nevitt, M. C., Lane, N. E., Scott, J. C., Hochberg, M. C., Pressman, A. R., Genant, H. K., & Cummings, S. R. (1995). Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 38(7), 907-916.
209. Okano, K., Aoyagi, K., Chiba, K., Motokawa, S., & Matsumoto, T. (2011). Bone mineral density is not related to osteophyte formation in osteoarthritis of the hip. *The Journal of Rheumatology*, 38(2), 358-361.
210. Hannan, M. T., Anderson, J. J., Zhang, Y., Levy, D., & Felson, D. T. (1993). Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis & Rheumatism*, 36(12), 1671-1680.
211. Emrani, P. S., Katz, J. N., Kessler, C. L., Reichmann, W. M., Wright, E. A., McAlindon, T. E., & Losina, E. (2008). Joint space narrowing and Kellgren–Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(8), 873-882.
212. Zhang, Y. U. Q. I. N. G., Hannan, M. T., Chaisson, C. E., McAlindon, T. E., Evans, S. R., Aliabadi, P., ... & Felson, D. T. (2000). Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. *The Journal of rheumatology*, 27(4), 1032-1037.
213. Sowers, M., Zobel, D., Hawthorne, V. M., Carman, W., & Weissfeld, L. (1991). Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss. A twenty-year followup of incident cases. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 34(1), 36-42.
214. Hochberg, M. C., Lethbridge-Cejku, M., & Tobin, J. D. (2004). Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthritis and cartilage*, 12, 45-48.
215. Hart, D. J., Cronin, C., Daniels, M., Worthy, T., Doyle, D. V., & Spector, T. D. (2002). The relationship of bone density and fracture to incident and

- progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis & Rheumatism*, 46(1), 92-99.
216. Mäkinen, T. J., Alm, J. J., Laine, H., Svedström, E., & Aro, H. T. (2007). The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. *Bone*, 40(4), 1041-1047.
217. De Laet, C. E. D. H., Kanis, J. A., Odén, A., Johanson, H., Johnell, O., Delmas, P., ... & Tenenhouse, A. (2005). Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis international*, 16, 1330-1338.
218. Little-Letsinger, S. E., Rubin, J., Diekman, B., Rubin, C. T., McGrath, C., Pagnotti, G. M., ... & Styner, M. (2022, March). Exercise to mend aged-tissue crosstalk in bone targeting osteoporosis & osteoarthritis. In *Seminars in Cell & Developmental Biology* (Vol. 123, pp. 22-35). Academic Press.
219. Tamimi, I., Cortes, A. R. G., Sánchez-Siles, J. M., Ackerman, J. L., González-Quevedo, D., García, Á., ... & Tamimi, F. (2020). Composition and characteristics of trabecular bone in osteoporosis and osteoarthritis. *Bone*, 140, 115558.
220. Корж, Н. А., Дедух, Н. В., & Зупанец, И. А. (2007). Остеоартроз: консервативная терапия. Харьков: Золотые страницы, 424.
221. Goldring, S. R. (2009). Role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Medical Clinics of North America*, 93(1), 25-35.
222. Herrero-Beaumont, G., Roman-Blas, J. A., Largo, R., Berenbaum, F., & Castañeda, S. (2011). Bone mineral density and joint cartilage: four clinical settings of a complex relationship in osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(9), 1523-1525.
223. Li, B., Marshall, D., Roe, M., & ASPDEN, R. M. (1999). The electron microscope appearance of the subchondral bone plate in the human femoral head in osteoarthritis and osteoporosis. *Journal of anatomy*, 195(1), 101-110.
224. Zhang, Z. M., Li, Z. C., Jiang, L. S., Jiang, S. D., & Dai, L. Y. (2010). Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure

- between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporosis International*, 21, 1383-1390.
225. Шуба, Н. М. (2008). Остеопороз—актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии. *Укр. ревматол. журн*, 32(2), 5-14.
226. Barbour, K. E., Boudreau, R., Danielson, M. E., Youk, A. O., Wactawski-Wende, J., Greep, N. C., ... & Cauley, J. A. (2012). Inflammatory markers and the risk of hip fracture: the Women's Health Initiative. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(5), 1167-1176.
227. Wright, H. L., McCarthy, H. S., Middleton, J., & Marshall, M. J. (2009). RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Current reviews in musculoskeletal medicine*, 2, 56-64.
228. Zupan, J., Komadina, R., & Marc, J. (2012). The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues. *Journal of biomedical science*, 19, 1-10.
229. Giner, M., Rios, M. J., Montoya, M. J., Vázquez, M. A., Naji, L., & Pérez-Cano, R. (2009). RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from postmenopausal women. Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 113(1-2), 46-51.
230. Clowes, J. A., Riggs, B. L., & Khosla, S. (2005). The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunological reviews*, 208(1), 207-227.
231. Thomas, T. (2010). New actors in bone remodelling: a role for the immune system. *Bulletin de L'academie Nationale de Medecine*, 194(8), 1493-503.
232. Westacott, C. I., Barakat, A. F., Wood, L., Perry, M. J., Neison, P., Bisbinas, I., ... & Elson, C. J. (2000). Tumor necrosis factor alpha can contribute to focal loss of cartilage in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 8(3), 213-221.

233. Corrado, A., Neve, A., Macchiarola, A., Gaudio, A., Marucci, A., & Cantatore, F. P. (2013). RANKL/OPG ratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects. *The Journal of Rheumatology*, 40(5), 684-694.
234. Karvonen, R. L., Miller, P. R., Nelson, D. A., Granda, J. L., & Fernandez-Madrid, F. (1998). Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology*, 25(11), 2187-2194.
235. Akamatsu, Y., Mitsugi, N., Taki, N., Takeuchi, R., & Saito, T. (2009). Relationship between low bone mineral density and varus deformity in postmenopausal women with knee osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, 36(3), 592-597.
236. Buckland-Wright, C. (2004). Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis and cartilage*, 12, 10-19.
237. Lajeunesse, D., Massicotte, F., Pelletier, J. P., & Martel-Pelletier, J. (2003). Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander. *Modern Rheumatology*, 13(1), 0007-0014.
238. El Miedany, Y. M., Mehanna, A. N., & El Baddini, M. A. (2000). Altered bone mineral metabolism in patients with osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, 67(6), 521-527.
239. Kwatra, B. (2020). Collagen supplementation: therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a review. *WORLD J. Pharm. Pharm. Sci*, 9, 589-604.
240. Bellido, M., Lugo, L., Roman-Blas, J. A., Castañeda, S., Caeiro, J. R., Dapia, S., ... & Herrero-Beaumont, G. (2010). Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis research & therapy*, 12(4), 1-11.
241. Пасиешвили, Л. М., & Бобро, Л. Н. (2008). Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза. *Сучасна гастроентерологія*, (4), 42.

242. Watts, N. B., Adler, R. A., Bilezikian, J. P., Drake, M. T., Eastell, R., Orwoll, E. S., & Finkelstein, J. S. (2012). Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(6), 1802-1822.
243. Gennari, L., & Bilezikian, J. P. (2018). New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(3), 253-264.
244. Clarke, S., Wakeley, C., Duddy, J., Sharif, M., Watt, I., Ellingham, K., ... & Kirwan, J. R. (2004). Dual-energy X-ray absorptiometry applied to the assessment of tibial subchondral bone mineral density in osteoarthritis of the knee. *Skeletal radiology*, 33, 588-595.
245. Shuhart, C. R., Yeap, S. S., Anderson, P. A., Jankowski, L. G., Lewiecki, E. M., Morse, L. R., ... & Shepherd, J. A. (2019). Executive summary of the 2019 ISCD position development conference on monitoring treatment, DXA cross-calibration and least significant change, spinal cord injury, peri-prosthetic and orthopedic bone health, transgender medicine, and pediatrics. *Journal of Clinical Densitometry*, 22(4), 453-471.
246. Rabiei, M., Kashanian, S., Samavati, S. S., Derakhshankhah, H., Jamasb, S., & McInnes, S. J. (2021). Nanotechnology application in drug delivery to osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), and osteoporosis (OSP). *Journal of drug delivery science and technology*, 61, 102011.
247. Chu, L., Liu, X., He, Z., Han, X., Yan, M., Qu, X., ... & Yu, Z. (2020). Articular cartilage degradation and aberrant subchondral bone remodeling in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 35(3), 505-515.
248. European Commission. (1998). *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Medicinal Products for Human Use: Presentation and Content of the Dossier. Notice to Applicants. Volume 2B. European Communities.*
249. Kim, E. K., Min, H. K., Lee, S. Y., Kim, D. S., Ryu, J. G., Na, H. S., ... & Cho, M. L. (2020). Metformin rescues rapamycin-induced mitochondrial

- dysfunction and attenuates rheumatoid arthritis with metabolic syndrome. *Arthritis research & therapy*, 22(1), 1-11.
250. Du, J. H., Li, X., Li, R., Xu, L., Ma, R. R., Liu, S. F., ... & Sun, H. Z. (2014). Elevation of serum apelin-13 associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *International journal of ophthalmology*, 7(6), 968.
251. Köprücü, S., & Algül, S. (2015). Comparatively examining of the apelin-13 levels in the *Capoeta trutta* (Heckel, 1843) and *Cyprinus carpio* (Linnaeus, 1758). *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 99(2), 210-214.
252. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry [web source]. - 2007. - Access mode: <http://www.iscd.org>.
253. Arden, N., & Nevitt, M. C. (2006). Osteoarthritis: epidemiology. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 20(1), 3-25.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Litvynova A. Role interleukin 18 in the course and progression of osteoarthritis in patients with obesity. Ukrainian scientific medical youth journal. 2022. № 1 (128). С. 50-56.
2. Litvynova A. Structural and functional state of bone tissue in young people with a combined course of osteoarthritis and obesity. Ukrainian scientific medical youth journal. 2022. № 4 (127). С. 50-55.
3. Пасієшвілі Л. М., Літвинова А. М., Іванченко С. В., Карая О. В., Голозубова О. В., Діденко К. А. Метаболічні складові поєднаного перебігу остеоартриту та ожиріння. Український журнал медицини, біології та спорту – 2021 – Том 6, № 5 (33) С.220-226.
Особистий внесок здобувачки – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.
4. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М. Механізми ремоделювання кісткової тканини у осіб молодого віку з остеоартритом, що протікає на фоні ожиріння. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 3 (37) С. 153-158.
Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.
5. Pasiieshvili L. M., Litvynova A. M., Didenko K. A., Andrusha A. B., Ivanchenco S. V., Holozubova O. V. Role of Osteoproteherin in role tissue Metabolism in patients with Osteoarthritis and Obesity. Здобутки клінічної і експериментальної медицини – 2021 –№ 4 (48) С. 34-39.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М. Особливості розподілу жирової тканини у хворих молодого віку з ожирінням та остеоартрозом. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» м. Харків, 23.05.2019 р. с. 24.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

7. Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М. Комплексний підхід до лікування остеоартрозу та ожиріння у осіб молодого віку на прикладі клінічного випадку. Збірник тез та портерних робіт конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку». Березень-травень 2020. м. Харків. с. 115.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

8. Pasiyeshvili L., Litvynova A., Didenko K., Hadirova T. THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN THE COURSE OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH OBESITY. VII International Scientific and Practical Conference «Innovative areas of solving problems of science and practice». 08-11.11.2022. Oslo; 2022 с. 313-314.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

9. Пасієшвілі Л. М., Літвинова А. М. Інтерлейкін-18: патогенетичне значення і клінічні ефекти у хворих на остеоартрит в поєднанні з ожирінням.

СХІІІ Міжнародна інтернет — конференція «Розвиток науки та техніки під час воєнного стану» 28 листопада 2022 р. м. Херсон. с. 191-193.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

10.Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М., Андруша А. Б., Загребельська А. В. Спосіб прогнозування остеопенічного синдрому у пацієнтів молодого віку з остеоартритом та ожирінням. ІХ Міжнародна науково-практична конференція «Basics of learning the latest theories and methods», 07-10 березня 2023 р., Бостон, США.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

11.Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М., Андруша А. Б., Загребельська А. В.. Зв'язок між рівнем остеопротегерину в крові та показниками індекса WOMAC у пацієнтів з остеоартритом та надмірною масою тіла. ХХ Міжнародна інтернет — конференція «Пріоритетні вектори розвитку науки під час воєнного стану», 6 березня 2023 р., м. Львів.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту тез.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

12. Litvynova A. M., Pasieshvili L.M. Pathogenetic and diagnostic role of osteoprotegerin in the combined course of osteoarthritis and obesity. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(5):284-291.

Особистий внесок здобувачки – огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

13. Litvynova A. M., Pasiashvili L. M., Zagrebelska A. V., Hadirova T. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 in the course of osteoarthritis in young persons with excessive body weight and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(6):393-402.

Особистий внесок здобувачки – збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.

ДОДАТОК Б

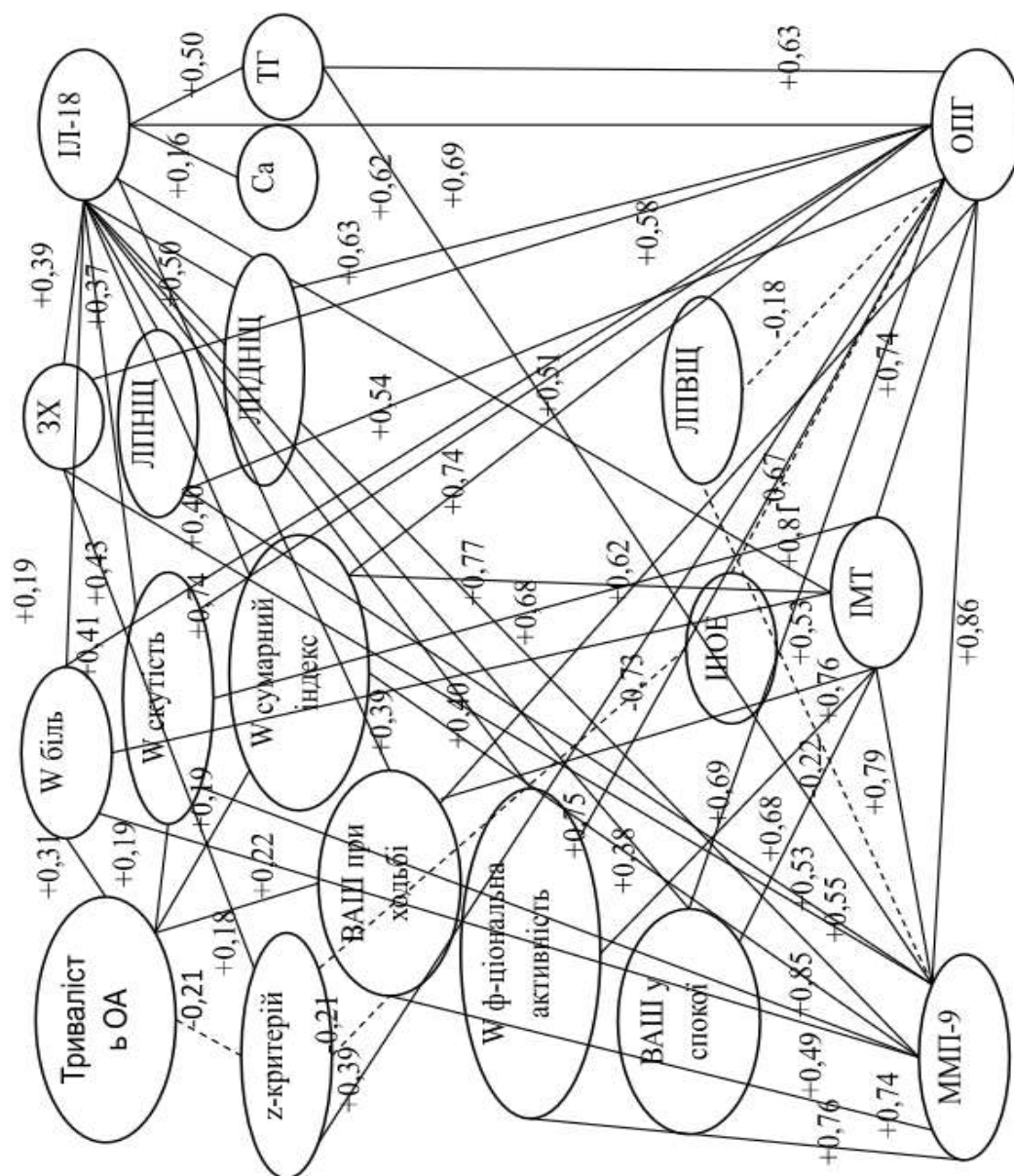


Рис. 1Б Загальні кореляційні зв'язки

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 06:58:21 18.04.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація_Літвинова Анастасія Михайлівна (1).pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 2.0 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація_Літвинова Анастасія Михайлівна (1).pdf
Розмір файлу без підпису: 2.7 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЛІТВИНОВА АНАСТАСІЯ МИХАЙЛІВНА

П.І.Б.: ЛІТВИНОВА АНАСТАСІЯ МИХАЙЛІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3410807344

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 06:58:19
18.04.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000984EE800488AD503

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований