

НИКОТИНАМИД-ФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗА КАК МАРКЁР СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», 400138, Волгоград, Россия

Цель исследования — определение уровня висфатина (Namp1, никотинамид-фосфорибозилтрансферазы — НФРТ) в сыворотке крови здоровых добровольцев для установления уровня нормальных значений данного параметра, характерного для здоровых людей. Кроме того, данный параметр также был исследован и у пациентов с остеоартрозами (ОА). Мы обследовали 152 человека, из которых 92 пациента с первичным ОА и 60 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Уровень НФРТ в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (RaiBiotech, cat. № EIA-VIS-1).

Средний уровень НФРТ в сыворотке крови у здоровых людей составил $2,43 \pm 0,17$ нг/мл ($M \pm m$). Уровень нормальных значений НФРТ у здоровых, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 0 до 5,07 нг/мл. Данные исследования подтвердили взаимосвязь между концентрацией НФРТ и выраженностью клинических проявлений ОА. Показано, что более высокий уровень НФРТ в сыворотке крови был характерен для пациентов с более тяжёлым клиническим течением заболевания. Полученные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень НФРТ положительно коррелирует с более высокими концентрациями С-реактивного белка и СОЭ, что косвенно говорит в пользу провоспалительного характера действия НФРТ и подтверждает гипотезу о первичной роли системного воспаления в патогенезе ОА.

Ключевые слова: висфатин; никотинамид-фосфорибозилтрансфераза; адипокины; системное воспаление; остеоартроз.

Для цитирования: Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Зборовская И.А. Никотинамид-фосфорибозилтрансфераза как маркёр системного воспаления при остеоартрозе. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(10): 606-610. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-606-610>

Akhverdyan Yu.R., Zavadovsky B.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Zborovskaya I.A.

THE NICOTINAMIDE-PHOSPHORIBOSILTRANSFERASE AS A MARKER OF SYSTEMIC INFLAMMATION UNDER OSTEOARTHRITIS

The research institute of clinical and experimental rheumatology, 400138 Volgograd, Russia

The purpose of study is to establish the level of visfatin (Namp1, nicotinamide-phosphoribosiltransferase) in blood serum of healthy volunteers for determination of the level of normal values of of the given parameter specific to healthy people. Besides, the given parameter also was analyzed in patients with osteoarthritis. The sampling consisted of 152 individuals. Out of them, 92 patients with primary osteoarthritis and 60 healthy individuals. The level of Namp1 in blood serum of healthy people was detected by using commercial test-systems (RaiBiotech, cat. № EIA-VIS-1). The average level of Namp1 in blood serum of healthy people made up to $2,43 \pm 0,17$ ng/ml ($M \pm m$). The level of normal values of Namp1 in healthy people detected as $M \pm 2\sigma$, made up to from 0 to 5.07 ng/ml. The study data proved the relationship between concentration of Namp1 and expression of clinical manifestations of osteoarthritis. It is demonstrated that higher level of Namp1 in blood serum was typical for patients with more severe clinical course of disease. The obtained data testify that high level of Namp1 correlates positively with higher concentrations of C-reactive protein and ESR that indirectly testifies in behalf of anti-inflammatory character of action of Namp1 and substantiates hypothesis about primary role of systemic inflammation in pathogenesis of osteoarthritis.

Key words: visfatin; nicotinamide-phosphoribosiltransferase; adipokine; systemic inflammation; osteoarthritis

For citation: Akhverdyan Yu.R., Zavadovsky B.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Zborovskaya I.A. The nicotinamide-phosphoribosiltransferase as a marker of systemic inflammation under osteoarthritis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (10): 606-610. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-606-610>

For correspondence: Akhverdyan Yu.R., candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of methods of treatments and prevention of diseases of joints. e-mail: doctor_2001@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 19.06.2017
Accepted 30.06.2017

Введение. На сегодняшний день остеоартроз (ОА) считается одним из наиболее распространённых заболеваний суставов [1], от которого страдают более 10% населения земного шара [2]. Длительное время считалось,

что основным признаком ОА являются дегенерация суставного хряща, структурные изменения субхондральной кости [3] с явлениями вторичного синовита. С учётом новых данных о патогенезе ОА современная концепция его развития предполагает принципиально новую роль хронического синовиального воспаления [4, 5], без которого невозможно прогрессирование деструкции хряща и которое имеет важное значение в развитии клинических про-

Для корреспонденции: Ахвердян Юрий Рубенович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов, e-mail: doctor_2001@mail.ru

явлений этого заболевания [6, 7]. Эта гипотеза подтверждается гистологическими данными, которые фиксируют наличие воспалительной реакции, приводящей к разрушению хряща при остеоартрозе, выраженной правда, в меньшей мере, чем при артритах [8].

Предполагается что продукты деградации хряща, обладая антигенными свойствами и попадая в синовиальную жидкость, вызывают воспаление в синовии, приводящее к нарушению обменных процессов в синовиоцитах. В процессе развития ОА из хрящевой ткани высвобождаются протеогликаны, продукты распада хондроцитов и коллагена, являющиеся антигенами, индуцирующими воспаление [9]. Медиаторы воспаления способствуют повышению проницаемости сосудов и усиленной трансфузии плазмы в синовиальную жидкость, что приводит к уменьшению концентрации гиалуроновой кислоты и снижению вязкоэластических свойств синовиальной жидкости [10].

Однако локальные воспалительные изменения в суставе при ОА нельзя рассматривать вне рамок системной воспалительной реакции. В настоящее время существует понятие системного воспаления (СВ или SIRS — systemic inflammatory response syndrome) [11, 12] как хронического вялотекущего воспалительного процесса. Активирующими факторами для СВ могут служить самые разнообразные агенты, например микробные, или продукты распада коллагена. По сути при СВ происходит генерализация повреждающих факторов и воспалительная реакция из местной становится системной [13]. При этом развиваются во многом шаблонные процессы, включая активацию системы гемостаза, эндотелиоцитов, лейкоцитов, тучных клеток и комплемента. Все данные процессы и механизмы, взаимосвязано развиваясь в параваскулярной и интраваскулярной среде, в конечном итоге приводят к одному глобальному результату — расстройству микроциркуляции [14].

Регулируют все эти сложнейшие механизмы взаимодействия биогенные амины, конечные продукты активации систем комплемента и гемостаза, свободные радикалы и множество прочих медиаторов.

В силу своей универсальности и конечной точки повреждения (микроциркуляторное русло) данный патологический процесс крайне актуален для целого ряда областей медицины. Например, синдром воспалительной реакции (SIRS — systemic inflammatory response syndrome) рассматривается как ключевое звено септических осложнений и приводит к полиорганной недостаточности пациентов реанимационных отделений [12].

В настоящее время существуют две противоположные точки зрения о последовательности развития реакций при СВ. Сторонники первой теории считают, что системная реакция запускается местным процессом, происходящим интраартериально. Пристеночные макрофаги в ответ на локальные стимулы продуцируют провоспалительные цитокины, которые в итоге и приводят к распространению повреждения из очага и системной реакции. Вторая теория причиной СВ считает экстраваскулярные стимулы (инфекция, ожирение, курение, гиподинамия и целый ряд других), которые и запускают системное вялотекущее хроническое воспаление. Однако сторонники обеих точек зрения признают ведущую роль цитокиновой системы в генерализации процесса [11].

В качестве маркеров воспаления традиционно рассматривают белки острой фазы, которые выполняют

функции медиаторов иммунной системы. К ним относят хорошо известные фибриноген, протромбин, церулоплазмин, С-реактивный белок (СРБ) и ряд других [13].

Продолжаются исследования сотен новых молекулярных факторов, ответственных за развитие системного воспаления, в первую очередь связанных с гормоноподобными веществами, выделяемыми белой жировой тканью. Большинство из них имеют провоспалительную природу. К ним относят классические цитокины, такие как IL-6, IL-1 и TNF α , а также адипокины (которые тоже являются разновидностью цитокинов): лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др. [15].

Последние исследования связывают повышенные уровни висфатина (никотинамид-фосфорибозилтрансферазы, Nampt) со степенью тяжести ОА [16, 17]. У больных ОА выявлен повышенный уровень никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (НФРТ) в синовиальной жидкости. Показано, что циркулирующие в сыворотке крови уровни висфатина выше у пациентов с ОА, чем в контрольной группе [18—20].

Таким образом, на сегодняшний день доказана важная роль адипокинов в целом (и никотинамид-фосфорибозилтрансферазы в частности) в патогенезе развития ОА, что требует дальнейшего изучения.

Целью данной работы было изучение среднего уровня НФРТ в сыворотке крови у здоровых людей, а также выявление возможной корреляции уровня НФРТ с тяжестью клинической симптоматики и классическими маркерами воспаления у пациентов с ОА.

Материал и методы. С целью уточнения отдельных вопросов патогенеза ОА мы определяли уровень НФРТ в сыворотке крови пациентов с ОА. Обследовали 152 человека: 92 пациента с первичным ОА и 60 практически здоровых людей, составивших группу сравнения.

Все пациенты проходили предварительный скрининг на соответствие критериям включения:

1. Возраст от 38 до 80 лет.
2. Наличие у пациента первичного ОА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1991 г.).
3. Индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 29,9 кг/м².
4. Добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Любая крупная хирургическая операция или инфекция в течение последних 8 нед.
2. Тяжелая сопутствующая патология (почечная, печёночная, сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертония, сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения), злокачественные новообразования и доброкачественные новообразования, склонные к прогрессированию, в том числе в анамнезе за 5 лет.
3. Злоупотребление алкоголем, психические заболевания, беременность и кормление грудью.
4. Лихорадочные состояния неясной этиологии, данные об активной форме туберкулёза, обнаружение поверхностного антигена вируса гепатита В, гепатита С или вируса иммунодефицита человека.

В исследование вошли пациенты, проходящие амбулаторное лечение в клинко-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР» (Волгоград), а также больные, получавшие стационарное лечение в ревматологическом отделении ГУЗ «ГКБСМП № 25» Волгограда. Исследование продолжалось с 2011 по 2014 г. Все пациенты,

находившиеся под нашим наблюдением, обследовались как минимум дважды — при первичном обращении, а также по окончании курса лечения.

Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, лабораторные и инструментальные исследования. Комплекс лабораторных тестов включал общеклинический анализ крови и мочи, определение содержания СРБ, общего билирубина и трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины и креатинина в сыворотке крови, а также липидного спектра крови.

Уровень НФРТ в сыворотке крови определяли прямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (RayBiotech, cat № EIA-VIS-1) до и после лечения.

Пациенты с различными формами ОА были в возрасте от 38 до 78 лет, из них 59 (64,1%) женщин (средний возраст $54,62 \pm 1,37$ года) и 33 (35,9%) мужчины (средний возраст $53,97 \pm 2,3$ года). Пациенты с ОА были сопоставимы по возрасту с группой здоровых (женщины — $p > 0,1$ и мужчины — $p > 0,1$). Большая часть обследованных была моложе 60 лет, т.е. была представлена лицами трудоспособного возраста.

Контрольную группу составили 60 практически здоровых лиц: 40 (66,67%) женщин и 20 (33,33%) мужчин в возрасте от 22 до 55 лет без жалоб на боли в суставах в

Таблица 1

ИМТ и уровень НФРТ в сыворотке крови у здоровых людей

Количество здоровых, абс (%)	ИМТ, кг/м ²	Средний уровень висфатина ($M \pm m$), нг/мл
30 (50)	<25	2,02 ± 0,17
30 (50)	25—29,9	2,84 ± 0,28

течение жизни. Средний возраст женщин составил $48,8 \pm 2,3$ года, мужчин — $46,35 \pm 2,30$ года. У 30 человек ИМТ был в пределах 18,5—24,9 кг/м², у 30 других — от 25 до 29,9 кг/м². Никто из данной группы не предъявлял жалоб, характерных для патологии суставов, и не имел заболеваний суставов в анамнезе.

Этическая экспертиза. Заключение № 2 Комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР» РАМН (протокол № 2 от 11.12.2014 г.).

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA 10.0 для Windows». Количественные данные обрабатывали статистически с использованием параметрического критерия достоверности Стьюдента, категориальные данные — с использованием непараметрического критерия достоверности хи-квадрат. Достоверность различий между группами определяли с

Таблица 2

Зависимость концентрации НФРТ от клинических проявлений ОА

Клинические проявления	n = 92	Уровень НФР, нг/мл ($M \pm m$)	Достоверность различий с донорами, p	Достоверность различий между группами, p
Количество пораженных суставов				
Моно- и олигоартроз	44	3,68 ± 0,35	<0,001	0,003
Полиостеоартроз	48	4,73 ± 0,46	<0,001	
Форма заболевания:				
Узелковая	47	5,25 ± 0,62	<0,001	<0,001
Безузелковая	45	3,69 ± 0,38	<0,001	
Наличие синовита:				
С синовитом	39	5,23 ± 0,56	<0,001	<0,001
Без синовита	53	3,80 ± 0,48	<0,001	
Продолжительность заболевания:				
До 5 лет	20	3,74 ± 0,43	>0,05	0,319
6—10 лет	39	4,29 ± 0,51	<0,05	
11—15 лет	19	4,30 ± 0,45	<0,05	
Более 15 лет	14	5,05 ± 0,63	<0,05	
Рентгенологическая стадия:				
St I	19	3,8 ± 0,49	>0,05	0,001
St II	38	4,47 ± 0,78	>0,05	
St III	28	4,17 ± 0,43	<0,05	
St IV	7	5,69 ± 0,51	<0,001	
Степень функциональной недостаточности суставной системы:				
I	31	3,63 ± 0,31	>0,05	<0,001
II	29	4,17 ± 0,53	<0,05	
III	26	5,17 ± 0,48	<0,001	
IV	6	5,88 ± 0,58	<0,001	

помощью дисперсионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Нами была произведена оценка уровня НФРТ в сыворотке крови у здоровых обследуемых с целью установления уровня нормальных значений данного параметра, характерного для здоровых людей.

Средний уровень НФРТ в сыворотке крови у здоровых составил $2,43 \pm 0,17$ нг/мл ($M \pm m$). Уровень нормальных значений НФРТ у здоровых людей, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 0 до 5,07 нг/мл.

Была проанализирована зависимость уровня НФРТ от ИМТ. Данные представлены в табл. 1. Подтверждена достоверная разница уровней циркулирующего НФРТ в зависимости от ИМТ ($p < 0,05$).

Учитывая достоверную разницу уровня НФРТ в зависимости от ИМТ, мы рассчитали нормальные значения НФРТ для групп с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² и от 25 до 29,9 кг/м², они составили соответственно 0,14 — 3,9 и 0 — 5,9 нг/мл.

Лица с ИМТ более 29,9 кг/м² в исследование не включались.

Учитывая, что в исследовании участвовали пациенты с ОА с ИМТ 25—29,9 кг/м² в качестве нормальных значений в данном исследовании были приняты цифры 0—5,07 нг/мл.

Мы изучили также уровень НФРТ в сыворотке крови у больных ОА в зависимости от клинической картины заболевания. Данные представлены в табл. 2. Видно, что пациенты с высоким уровнем НФРТ в сыворотке крови достоверно чаще имели следующий симптомокомплекс: полиостеоартроз, наличие вторичного синовита, продолжительность заболевания более 5 лет, рентгенологическая стадия III и IV, функциональная недостаточность суставной системы II—IV степени. Вероятнее всего, повышение уровня НФРТ у больных с ОА связано с прогрессированием заболевания.

Нами были изучены лабораторные показатели, отражающие тяжесть ОА. Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня НФРТ у пациентов с ОА, мы разделили больных на две группы. В 1-ю группу ($n = 28$) включены пациенты с повышенным уровнем НФРТ (более 5,9 нг/мл), во 2-ю ($n = 64$) — с показателями, соответствующими границе нормы (менее 5,9 нг/мл). В табл. 3 представлены данные об уровне СРБ, СОЭ в группах с высоким и нормальным уровнем НФРТ в сыворотке крови. Видно, что существует достоверная связь между уровнем НФРТ в сыворотке крови и лабораторными показателями при ОА. У пациентов, имеющих высокий уровень НФРТ, были выявлены более высокие концентрации СРБ и СОЭ, что косвенно подтверждает данные о наличии у НФРТ провоспалительных свойств.

Пациенты с повышенным уровнем НФРТ чаще имели вторичный синовит. У этих же больных в сыворотке крови отмечались более высокие показатели СОЭ и СРБ (табл. 3).

Таким образом, в результате нашего исследования выявлен целый ряд факторов, свидетельствующих о негативном влиянии НФРТ на течение ОА. На наш взгляд, положительная корреляция между уровнем НФРТ и классическими маркерами воспаления, такими как СРБ и СОЭ, подтверждает роль НФРТ как медиатора воспаления. Об этом же говорит и корреляция высокого

Зависимость лабораторных показателей у пациентов с ОА от концентрации НФРТ в сыворотке крови

Лабораторные показатели ($M \pm m$)	1-я группа ($n = 28$) — с высоким уровнем НФРТ	2-я группа ($n = 64$) — с нормальным уровнем НФРТ	Достоверность (t, p)
СОЭ	$20,8 \pm 1,84$	$12,3 \pm 0,97$	$p < 0,001$
СРБ (норма — менее 5,0 мг/л)	$15,52 \pm 1,03$	$7,2 \pm 1,04$	$p < 0,001$

уровня НФРТ в сыворотке крови с более тяжёлой клинической картиной ОА.

Известно, что НФРТ активизирует лейкоциты человека и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов. Возможно, это является одним из механизмов действия НФРТ при ОА. Повышенные концентрации НФРТ могут поддерживать и стимулировать системное воспаление.

В процессе исследования каких-либо нежелательных явлений отмечено не было.

Заключение. Из результатов нашего исследования следует, что средний уровень НФРТ у больных с ОА достоверно выше, чем у здоровых людей. Более высокий уровень НФРТ в сыворотке крови был характерен для пациентов с более тяжёлым клиническим течением заболевания (полиостеоартроз, узелковая форма, вторичный синовит, рентгенологическая стадия II—IV). Можно предположить, что у больных с ОА по мере прогрессирования заболевания повышается и уровень НФРТ.

Высокий уровень НФРТ положительно коррелировал с более высокими концентрациями СРБ и СОЭ, что косвенно говорит в пользу провоспалительного характера действия НФРТ.

Сфера возможного применения результатов исследования. В ходе исследования удалось уточнить отдельные звенья патогенеза ОА. Результаты исследования можно применить для повышения качества диагностики ОА, в частности, для прогнозирования тяжести течения заболевания, что требует дальнейшего изучения проблемы.

Кроме того, понимание роли НФРТ в патогенезе ОА дает стимул для создания специфических ингибиторов НФРТ, что открывает новые возможности терапии ОА. Учитывая что, НФРТ играет важную роль в развитии ревматологической патологии в целом и ОА в частности, дальнейшее изучение молекулярных механизмов активации НФРТ может привести к разработке новых терапевтических средств для лечения широкого спектра заболеваний.

Финансирование. Бюджетные средства ФГБНУ «НИИ КиЭР».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6—9, 14—20
см. REFERENCES)

- Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Опыт лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов (Обзор литературы). *Доктор.Ру*. 2011; (7): 49—52.
- Насонова В.А., Мендель О.И., Денисов Л.Н. и др. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи. *Профилактическая медицина*. 2011; (1): 29—37.
- Ревматические болезни (Руководство по внутренним болезням)*. Насонова В.А., Бунчук Н.В., ред. М.: Медицина; 1997.

4. Заводовский Б.В., Симакова Е.С., Сивордова Л.Е. *Адипокин-лептин в патогенезе остеоартроза*. LAPLAMBERT Academic Publishing, GmbH; 2013.
5. Полякова Ю.В., Симакова Е.С., Заводовский Б.В. и др. Клинико-патогенетическая роль висфатина в развитии воспалительных процессов при остеоартрозе. *Врач-аспирант*. 2012; 55 (6): 14—20.
10. Четина Е.В., Братыгина Е.А., Зайцева Е.М. и др. Прогнозирование течения остеоартроза по экспрессии гена *MTOR* (Mammalian Target of Rapamycin). *Научно-практическая ревматология*. 2012; (1): 27—32.
11. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; (2): 5—9.
12. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6(4): 9—21.
13. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление — миф или реальность? *Вестник Российской Академии наук*. 2004; 74(3): 219—27.
8. Garnero P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003; (15): 641—6.
9. Creamer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis. *Lancet*. 1997; 350: 503—8.
10. Chetina E.V., Bratygina E.A., Zajceva E.M. i dr. Predicting the course of osteoarthritis by *MTOR* (Mammalian Target of Rapamycin) gene expression. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012; (1): 27—32. (in Russian)
11. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев В.Ю., Осихов И.А. Systemic inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome and its associated diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; (2): 5—9. (in Russian)
12. Gusev E.Yu., Chereshev V.A., Yurchenko L.N. Systemic inflammation from the position of a typical pathological process theory. *Citokiny i vospalenie*. 2007; 6(4): 9—21. (in Russian)
13. Chereshev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko L.N. Systemic inflammation — Myth or Reality? *Vestnik Rossiiskoy Akademii nauk*. 2004; 74(3): 219—27. (in Russian)
14. Kahaleh M.B., Fan P.S. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997; (15): 163—7.
15. Conde J., Gomez R., Bianco G. et al. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(3): 551—9.
16. Duan Y., Hao D., Li M. et al. Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32(4): 985—90.
17. Gómez R., Conde J., Scotece M. et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7(9): 528—36.
18. Ozgen M., Koca S.S., Aksoy K. Visfatin levels and intima-media thicknesses in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(6): 757—63.
19. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; (6): 772—83.
20. Toussiroot, E., Streit G., Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14(10): 1095—1100.

REFERENCES

1. Zborovsky A.B., Mozgovaya Ye.E. Experience of treatment of degenerative joint diseases (literature review). *Doktor.Ru*. 2011; (7): 49—52. (in Russian)
2. Nasonova V.A., Mendel O.I., Denisov L.N. i dr. Osteoarthritis and obesity: clinical and pathogenetic relationships. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011; (1): 29—37. (in Russian)
3. *Rheumatic diseases (Guide to Internal Diseases) [Revmaticheskiye bolezni (Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam)]*. Nasonova V.A., Bunchuk N.V., eds. Moscow: Meditsina, 1997. (in Russian)
4. Zavadovsky B.V., Simakova Ye.S., Sivordova L.Ye. The Adipokine-leptin and pathogenesis of osteoarthritis. LAPLAMBERT Academic Publishing, GmbH; 2013. (in Russian)
5. Polyakova Yu.V., Simakova Ye.S., Zavadovsky B.V. i dr. Clinico-pathogenetic role of visfatin in the development of inflammation in osteoarthritis. *Vrach-aspirant*. 2012; 55(6): 14—20. (in Russian)
6. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthr. Rheum.* 2001; 44: 1237—47.
7. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Osteoarthritis: from molecule to man. *Arthritis Res*. 2002; (4): 13—9.

Поступила 19.06.17

Принята к печати 30.06.17

Уважаемые авторы и читатели журнала!

Обращаем ваше внимание на то, что мы обновили сайт нашего журнала, новый адрес сайта: www.medlit.ru/journalsview/lab

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене. Для этого нужно пройти регистрацию на сайте.