

Проблема остеоартроза (ОА) коленного сустава у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: вопросы этиологии и патогенеза (обзор литературы)**А.В. Сертакова, К.П. Зверева, В.В. Зоткин, С.А. Рубашкин, Д.И. Анисимов**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия**Knee osteoarthritis in obese and overweight patients: etiology and pathogenesis (literature review)****A.V. Sertakova, K.P. Zvereva, V.V. Zotkin, S.A. Rubashkin, D.I. Anisimov**

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Введение. По данным доклада ВОЗ (2008), более 1,4 млрд. людей старше 20 лет имели избыточную массу тела (ИзМТ), в том числе, 200 млн. мужчин и 300 млн. женщин страдали ожирением в 2012 г. К примеру, в США ИзМТ имеется у 34 % населения, ожирение – у 27 %, а в странах Европы около 35–40 % населения столкнулось с ожирением. В России ИзМТ зафиксирована у 30 % трудоспособного населения, из них у 25 % – ожирение. **Материалы и методы.** В нашем обзоре были использованы следующие поисково-информационные источники: научная поисковая система PubMed по базам Medline; ресурсы научной электронной библиотеки Elibrary; издательские продукты (Elsevier & Springer); поисковые системы PubMed Central; BioMed Central; Free Medical Journals; поисковая база научных изданий Open Access. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «остеоартроз коленного сустава, особенности этиологии и патогенеза (knee osteoarthritis, etiology & pathogenesis)», «особенности развития остеоартроза коленного сустава при ожирении (knee osteoarthritis in obese)». **Результаты и дискуссия.** ОА имеет мультифакториальную природу происхождения, включая генетическую предрасположенность, пол и возраст, а также ИзМТ и ожирение. Большинство исследований по факторам риска ОА выделили общие: генетика, возраст, пол, травмы или другая механическая нагрузка. Факторы риска не имеют равноценной значимости в развитии ОА коленного сустава. К примеру, посттравматический ОА КС возникает лишь в 5,1 % случаев, а при ИзМТ и ожирении – в 24,6 %. Природа ОА коленного сустава при ИзМТ имеет более комплексную этиологию и патогенез, где критическую роль играет жировая ткань и дислипидемия. Накопление свободных радикалов, характерное для ожирения, повреждает хрящ и синовиальную жидкость. Ключевыми моментами в патогенезе ОА коленного сустава при ожирении являются избыточная механическая нагрузка на сустав; хроническое воспаление в жировой ткани и дислипидемия; секреция жировой тканью провоспалительных цитокинов и адипокинов; секреция цитокинов интрапателлярной жировой тканью. **Заключение.** Главной проблемой является преимущественно воспалительный характер течения остеоартроза у пациентов с ожирением, где инициатором процесса является избыток жировой ткани. Имеется значимая мультифакториальная ассоциация остеоартроза и ожирения, где ключевыми моментами являются: образование оксиформ ЛПНП, синтез ЛПВП с чрезмерной активацией матричных металлопротеиназ, синтез адипонектина и выброс адипокинов, а также избыточная механическая нагрузка на сустав.

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, ожирение, этиология, патогенез

Introduction Based on WHO report, in 2008, the global prevalence of overweight reached over 1.4 billion people aged 20 years and over including more than 200 million men and 300 million women who suffered from obesity in 2012. More than 34 % of U.S. adults are overweight, and more than 27 % are obese. In European countries, the prevalence of obesity is 35–40 % among adult population. More than 30 percent of the Russia's working population is overweight, 25 percent of whom are obese. **Material and methods** Search engines used included MEDLINE, the primary component of PubMed; the Electronic Library System, products from Elsevier and Springer publishing companies; open access articles of PubMed Central; BioMed Central; Free Medical Journals and open access publications using the keywords 'knee osteoarthritis', 'etiology and pathogenesis', 'knee osteoarthritis in obesity'. **Results and discussion** Osteoarthritis (OA) is multifactorial in origin and closely associated with genetic predisposition, sex and age, greater body mass index (BMI) and obesity. Family history, age, gender, previous injury or abnormal mechanical loading are common risk factors of knee OA. While the above risk factors can increase the chances of developing knee OA, they are not absolute. In clinical practice, in patients with new onset of knee pain 5.1 % of cases are due to previous knee injury and 24.6 % related to being overweight or obese. Such metabolic factors as obesity and dyslipidemia might be involved in the pathophysiology of knee OA. Increased free radical production associated with obesity results in degradation of articular cartilage and synovial involvement. The pathogenesis of knee OA attributable to obesity is predominantly related to unfavorable mechanical environment at the joint; chronic inflammation in adipose tissue and dyslipidemia; pro-inflammatory cytokines and adipokines secreted by the adipose tissue; cytokines secreted by infrapatellar fat pad. **Conclusion** Inflammatory mediators of adipose origin play a major role in the initiation and perpetuation of the obesity-induced OA. There is a significant multifactorial association between OA and obesity with central roles for LDL oxyforms, HDL synthesis and excessive activation of matrix metalloproteinases, adiponectin synthesis, the release of adipokines and excessive mechanical stress.

Keywords: knee osteoarthritis, obesity, etiology, pathogenesis**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время человечество живет в неблагоприятной обстановке, которую создает избыточная масса тела (ИзМТ) и ожирение в различных популяциях [1, 2]. Ожирение – расстройство мультифакториального характера с полигенной составляющей, заключающееся в чрезмерном скоплении жировой ткани в организме [1]. Согласно определению ВОЗ, ИзМТ соответствует индексу массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², ожирение – ≥ 30 кг/м². Проведенные в последние десятилетия исследования показали, что чрезмерное скопление жировой ткани в организме способствует развитию многочисленных патологий, высокой инвалидизации и сокращению общей продолжительности жизни пациентов [3].

Эпидемия ожирения подтверждена многочисленными исследованиями и фактами. По данным доклада ВОЗ, в 2008 году более 1,4 млрд. людей старше 20 лет имели ИзМТ, в том числе, 200 млн. мужчин и 300 млн. женщин страдали ожирением [4]. К 2012 г. абсолютная численность уже составила 1,7 млрд., а к 2016 году – 1,9 млрд. [4]. Так, в США ИзМТ имеется у 34 % населения, ожирение – у 27 % [5]. В странах Европы около 35–40 % населения столкнулось с ожирением [6]. В России ИзМТ зафиксирована у 30 % трудоспособного населения, из них у 25 % – ожирение [7].

Для травматологов-ортопедов ожирение представляет актуальную проблему, поскольку влияет не толь-

ко на развитие, но и на прогрессирование заболеваний опорно-двигательной системы, включая и остеоартроз коленного сустава (ОА КС).

Остеоартроз – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь – хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц [8]. Значимая распространенность ОА КС задокументирована многочисленными исследованиями как отдельных врачей, так и ВОЗ [1, 2]. К примеру, в Англии у каждого пятого пациента старше 45 лет диагностируют гонартроз, а в целом – 15–21 % случаев среди трудоспособного населения [9]. В Канаде и США частота ОА КС в среднем составляет 32,3–35 % [10, 11], в Пакистане – 28 % [12], в Иране – 19,3 % [11]. В странах Юго-Восточной Азии с населением 593 млн. человек гонартроз встречается в 31–35 % [13]. В последнее время частота ОА КС увеличивается и в странах с традиционно низким риском: Китай – 21–29 % [14], Индия – 10,2 % [11], Япония – 10–16 % [11]. В России, по данным некоторых авторов, частота гонартроза составляет 10–12 % [15], однако из-за отсутствия ведения общего реестра подобных пациентов данные не совсем точны. В мировой популяции средняя частота ОА КС составляет около 10 % у мужчин и 18 % у женщин [1].

Связь ожирения с распространенностью и тяжестью ОА КС неоднократно была продемонстрирована в многочисленных исследованиях [16, 17]. Так, по данным Bessessen et al., ожирение является непосредственной причиной развития гонартроза в 14 % случаев [18]. В исследовании Lohmander et al. (сроки наблюдения – 22 года) было выявлено, что риск развития гонартроза у лиц с ИМТ от 30 кг/м² в 7 раз выше, чем у

людей с нормальным ИМТ [19]. Шведские ученые отмечали увеличение риска развития ОА КС в 8 раз выше у пациентов с ожирением [20]. Coggon et al. свидетельствовали о риске гонартроза в 13,6 раза выше при ИМТ свыше 36 кг/м² у пациентов старше 45 лет [21]. Zheng et al., проведя метаанализ, отмечали, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на каждые 5 единиц вызывает увеличение риска развития ОА КС на 35 % [22]. А Cicutini et al. в проведенном исследовании показали, что каждый килограмм массы тела у пациентов с ИзМТ увеличивает шанс развития гонартроза на 9–13 % [23].

Кроме того, в многочисленных исследованиях, включая крупные рандомизированные (Фремингемское, Чиндфорское, Балтиморское), была установлена прямая связь между ожирением и прогрессированием ОА КС по рентгенологическим данным [2, 24, 25, 26]. В исследовании Reijman et al. отметили следующую закономерность: у пациентов с ИМТ > 27 кг/м² старше 55 лет в течение 5 лет сужение суставной щели достигло 1,5 мм, и отмечалось прогрессирование стадии по классификации Kellgren–Lawrence [27]. Наличие рентгенологически подтвержденной варусной деформации КС увеличивает риск и прогрессирование ОА КС в 4 раза, вальгусной – в 5 раз [28].

Таким образом, многие исследователи отметили наличие взаимосвязи между развитием и прогрессированием ОА КС и ожирением. Однозначно, избыточная механическая нагрузка на сустав играет немаловажную роль в этиопатогенезе гонартроза. Однако данный фактор является лишь одним звеном большой цепи, понимание которой позволит создать план профилактических мероприятий и снизить частоту встречаемости ОА КС.

Цель работы – изучить этиологические и патогенетические особенности развития остеоартроза коленного сустава у пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем обзоре были использованы следующие поисково-информационные источники: научная поисковая система PubMed по базам Medline; ресурсы научной электронной библиотеки Elibrary; издательские продукты (Elsevier & Springer); поисковые системы PubMed Central; BioMed Central; Free Medical Journals; поисковая база научных изданий Open Access.

Поиск осуществлялся по ключевым словам: «остео-

артроз коленного сустава, особенности этиологии и патогенеза (knee osteoarthritis, etiology & pathogenesis)», «особенности развития остеоартроза коленного сустава при ожирении (knee osteoarthritis in obese)». Критерием исключения отобранных материалов явились случаи рассмотрения остеоартроза коленного сустава у людей с нормальной массой тела и посттравматической этиологией ОА КС у пациентов с ожирением.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

Этиологические факторы риска, патогенетические и анатомические особенности развития ОА КС у пациентов с ожирением

Частный вариант ОА КС представляет собой заболевание, характеризующееся прогрессивной потерей суставного хряща, дегенеративными изменениями субхондральной кости, появлением остеофитов и, зачастую, синовитом [27, 28]. В целом, ОА имеет мультифакториальную природу происхождения, включая генетическую предрасположенность, пол и возраст, а также ИзМТ и ожирение [27, 29]. Большинство исследований по факторам риска ОА выделили общие: генетика, возраст, пол, травмы или другая механическая нагрузка [30, 31]. Факторы риска не имеют равноценной значимости в развитии ОА КС. К примеру, посттравматический ОА КС возникает лишь в 5,1 % случаев, а при ИзМТ и ожи-

рении – в 24,6 % [27]. Для удобства восприятия факторы риска представлены на рисунке 1.

Немодифицируемые факторы риска развития ОА КС

Генетические и эпигенетические факторы риска

Недавно было обнаружено, что мутации около 80 генов участвуют в реализации патогенеза ОА [32], среди которых наиболее значим полиморфизм единичного нуклеотида rs143383, локализованного в гене фактора роста и дифференцировки (GDF5) [33], ответственного за нормальное ремоделирование суставных тканей [34]. Также в патологический процесс вовлечены изменения в рецепторных генах витамина D (VDR) и инсулиноподобного фактора роста (IGF1) [35], которые регулируют костную плотность и секрецию синовиальной жидкости. Доказана роль в развитии ОА и эпигенетических факторов.



Рис. 1. Факторы риска развития остеоартроза коленного сустава

Эпигенетические факторы представляют собой наследственные изменения в фенотипе без повреждения генотипа. Реализация эффектов быстрая, поэтому клетки используют их в качестве адаптации к условиям микросреды, провоцируя прогрессирование ОА КС [36]. Примерами эпигенетических факторов служат процесс метилирования ДНК, модификации гистона РНК, изменения в промоторе ММР-13 и IL-1 β , которые вовлечены в процесс деструкции матрицы суставного хряща [36].

Возраст, клеточные взаимосвязи, программа жизни клетки

Несмотря на то, что все этапы корреляции возраста и ОА КС не определены, их взаимосвязь несомненна [37]. Возможно, это обусловлено возрастным отрицательным ремоделированием хрящевой и костной ткани, снижением адаптивных потенциалов сустава [37]. Кроме того, в этом отношении не стоит забывать существование лимита Hayflick – ограниченное количество репликаций хондроцитов на протяжении их жизненного цикла – 930 – 40 делений). Также с возрастом происходит дистрофия структуры и состава протеогликанов и протеинов, увеличение поперечных связей коллагена II типа хряща, что ухудшает его природные свойства к обратимой деформации [38]. По мере старения уменьшается и количество хондроцитов, активируется их апоптоз [27, 38], уменьшается и количество лубрикана (PRG-4) местной зоны суставной полости КС [38]. Таким образом, современные возможности исследований в медицине пока только приоткрыли тему этиологии и патогенеза ОА КС.

Пол

Часть исследований по теме ОА КС обнаружили разницу в патогенетических особенностях развития ОА КС у мужчин и женщин. К примеру, у пациентов до 50 лет ОА КС преобладает у мужчин, а затем прогрессивно возрастает у женщин [39, 40]. Однако достоверных клинических исследований с достаточной доказательной базой нами не обнаружено.

Этническая принадлежность

В отношении распространения ОА КС у разных этносов результаты исследований различаются. В некоторых исследованиях зафиксирована большая распространенность у женщин негроидной расы [38]. На наш взгляд, поиск взаимосвязи этноса и эпидемиологической распространенности заболевания не имеет перспективности вследствие универсальности генетического кода человека.

Модифицируемые факторы риска развития ОА КС

Питание, ИзМТ, ожирение

Имеются данные о повышенном риске ОА КС при типе питания с повышенным содержанием углеводов и жиров, обедненном витаминами D и C [41, 42]. Также дефицит витаминов E, A, K провоцирует избыточный остеопороз и снижение суставной щели при имеющемся ОА КС [39].

Природа ОА КС при ИзМТ имеет более комплексную этиологию и патогенез, где критическую роль играет жировая ткань и дислипидемия [39]. Накопление свободных радикалов, характерное для ожирения, повреждает хрящ и синовиальную жидкость [39].

Физическая активность

Для нормального обмена веществ в КС очень важна умеренная физическая активность и нормальная механическая нагрузка на сустав [27]. С точки зрения физического момента, развитие ОА КС провоцируют повторяющиеся движения с неправильным выполнением [43]. Также доказана роль постоянных спортивных нагрузок в развитии гонартроза [44].

Патогенез ОА КС у пациентов с ожирением

1. Прямое действие на гиалиновый хрящ и хондроциты
Суммарная нагрузка на сустав (сила тяжести, локальные силы напряжения) играет ключевую роль в жизнеспособности гиалинового хряща [45], которая естественным образом возрастает при ожирении. ИзМТ и ожирение увеличивают компрессию медиальной и латеральной суставных поверхностей КС [45], биомеханически патологическая ходьба (по разным причинам) приводит к кумуляции напряжения на суставной поверхности [46], создавая механический стресс в хряще/субхондральной кости. Параллельно в ненагружаемых участках экспрессируется избыток метаболических ферментов, в частности, ММР 1,3,9, разрушающих протеогликанов и хрящевой матрикс [47]. Избыточная нагрузка ингибирует ДНК – синтез опорных коллагенов сустава и протеогликанов, модулирует воспалительный статус хондроцитов [47]. В свою очередь, хондроциты запускают каскад провоспалительных цитокинов: IL-1 β , TNF α , PGE $_2$ [48]. Субхондральная кость КС реагирует идентичными изменениями со стороны остеоцитов [47].

2. Дислипидемия

Она играет важную роль в патогенезе ОА КС, ассоциированным с ожирением. Дислипидемия ха-

рактируется увеличением уровня триглицеридов (ТГ), низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и холестерина (ХС), высоким уровнем свободных жирных кислот (СЖК) и свободных радикалов, окси-липопротеинов низкой области (окси-ЛПНП) [49]. Кроме того, функция ЛПВП неполноценна при ожирении [50], что негативно отражается на синтезе хиломикронов. Примечательно, что высокий уровень сывороточного холестерина и ТГ ассоциируется с риском генерализованного ОА и повреждением костного мозга [50]. Повреждения костного мозга являются источником хронической боли при ОА КС и способствуют потере гиалинового хряща [51, 52]. Высокая концентрация окси-ЛПНП в синовии сустава при ожирении активизирует лектиноподобный рецептор-1 (LOX-1), запускающий синтез васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в хондроцитах [48]. Значительные концентрации VEGF

активируют синтез цитокинов, разрушающих хрящ (MMP 1,3,13; IL-1 β , IL-6, TNF α) [53].

Повышенные концентрации СЖК [54] активизируют внутрисуставные макрофаги через универсальные клеточные TOLL-рецепторы. Они выделяют TNF α и превращаются в M1-провоспалительные макрофаги, атакующие интрапателлярную жировую ткань и притягивающие к зоне воспаления Т/В-лимфоцитов, нейтрофилов [47]. Интрапателлярная избыточная жировая ткань при ожирении является дополнительным источником разрушающих цитокинов, а также адипокинов и лептина [55]. Основные секретируемые вещества, а также их влияние на микроокружение при ОА КС представлены в таблице 1.

Принимая во внимание основные патогенетические моменты развития ОА КС, авторы наглядно представили мультифакториальную ассоциацию ожирения и ОА КС на рисунке 2.

Таблица 1

Влияние адипокинов на КС при ожирении

Адипокины	Продукция при ожирении	Связь с ОА КС, есть/нет	Действие на субхондральную кость	Действие на синовию	Действие на гиалиновый хрящ
Лептин	увеличена	есть	снижает толщину субхондральной кости	активирует выброс воспалительных цитокинов	деградация протеогликанов, деструкция гиалинового хряща
Адипонектин	снижена	нет	отсутствует	стимулирует продукцию протеогликанов в синовию	релиз провоспалительных цитокинов
Резистин	увеличена	есть	отсутствует	провоцирует развитие синовита, активирует выброс воспалительных цитокинов синовиоцитами	экспрессия провоспалительных цитокинов, хемокинов, деградация коллагена II типа и агрегана, протеогликанов
Вистатин	увеличена	есть	способствует возникновению эрозий кости и экспрессии воспалительных цитокинов	провоцирует развитие синовита, активирует выброс воспалительных цитокинов синовиоцитами	экспрессия провоспалительных цитокинов, хемокинов, деградация коллагена II типа и агрегана, протеогликанов
Липокалин-2	увеличена	есть	отсутствует	ингибирует аутодеградацию синовиальных фибробластов	увеличивает выработку гликозаминогликанов из хондроцитов
Химерин	увеличена	есть	отсутствует	привлекает клетки воспаления в пораженный сустав	способствует релизу цитокинов из хондроцитов

Примечание: таблица переведена из источника Thijssen et al., 2015 [44].



Рис. 2. Ассоциация ожирения и ОА КС, где ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, MMP – матричные металлопротеиназы, СЖК – свободные жирные кислоты

Таким образом, ключевыми моментами в патогенезе ОА КС при ожирении являются избыточная механическая нагрузка на сустав; хроническое воспаление в жировой ткани и дислипидемия; секреция жировой тканью провоспалительных цитокинов и адипокинов; секреция цитокинов инфрапателлярной жировой тканью.

Клиническая картина и диагностика

Среди основных клинических симптомов ОА КС выделяют три: персистирующая боль в КС, утренняя скованность не более 15–20 минут и сниженный объем движений, которые могут сопровождаться крепитирующими звуками и деформацией суставных концов [56, 57]. Боль при ОА КС характеризуется широким диапазоном характеристик: от легкой до выраженной, нарастающей при физических нагрузках и уменьшающейся при отдыхе [56, 57]. Иногда ОА КС протекает с явлениями рецидивирующего синовита, что приводит к присутствию боли как в период покоя, так и в период ночного сна. При клиническом осмотре можно выявить визуально деформацию сустава, локальную отечность, ограничение движений и крепитацию/

щелчки, вальгусную/варусную деформацию на уровне КС [56, 57].

Классическое инструментальное обследование включает рентгенографию в прямой и боковой проекциях, которая может быть дополнена МРТ [58]. На рентгенограммах визуализируются костные изменения КС, явления сужения суставной щели, наличие остеофитов, изменения структуры субхондральной кости (субхондральные кистозные изменения) [58]. МРТ применяют в случае подозрений на сопутствующую нестабильность КС, частый синовит и выраженное ограничение движений. На МРТ визуализируют состояние гиалинового хряща, локальный отек костной ткани, кистозные изменения и повреждения менисков, аномалии связочного аппарата КС, состояние синовиальной оболочки, хондромные тела в полости [59]. При классическом ОА КС лабораторные диагностические методы (ОАК, биохимическое исследование крови) не выявляют патологических сдвигов даже при вторичном синовите, что служит диагностическим критерием при дифференциальном диагнозе с иной патологией КС [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая все вышеизложенное, можно заключить, что в настоящее время ИзМТ и ожирение является эпидемией XXI века. Данные состояния негативно отражаются на костно-мышечной системе организма, провоцируя развитие ОА КС с отягощающими факторами. Главную проблему представляет собой преимущественно воспалительный характер течения остеоартроза у пациентов с ожирением, где инициатором процесса является избыток жировой ткани. Имеется значимая мультифакториальная

ассоциация остеоартроза и ожирения, где ключевыми моментами являются образование оксиформ ЛПНП, синтез ЛПВП с чрезмерной активацией матричных металлопротеиназ, синтез адипонектина и выброс адипокинов, а также избыточная механическая нагрузка на сустав. Особенно актуальна в данном случае предварительная коррекция липидного гомеостаза организма и элиминация жировой клетчатки, что возможно при помощи медикаментозных и немедикаментозных средств лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13, № 1. С. 3-8. DOI: 10.14341/omet201613-8.
2. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и ожирение // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, № 5. С. 542-552.
3. Остеоартроз и ожирение: клиничко-патогенетические взаимосвязи / В.А. Насонова, О.И. Мендель, Л.Н. Денисов, А.Л. Верткин, Л.И. Алексеева, А.В. Наумов // Профилактическая медицина. 2011. Т. 14, № 1. С. 29-37.
4. Вербовой А.Ф. Ожирение, манифестировавшее в пубертатный период. Самара : Офорт; 2012. 92 с.
5. Hruby A., Hu F.B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture // Pharmacoeconomics. 2015. Vol. 33, No 7. P. 673-689. DOI: 10.1007/s40273-014-0243-x.
6. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences / G.A. Stevens, G.M. Singh, Y. Lu, G. Danaei, J.K. Lin, M.M. Finucane, A.N. Bahalim, R.K. McIntire, H.R. Gutierrez, M. Cowan, C.J. Paciorek, F. Farzadfar, L. Riley, M. Ezzati; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index) // Popul. Health Metr. 2012. Vol. 10, No 1. P. 22. DOI: 10.1186/1478-7954-10-22.
7. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты : рук. для врачей / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М. : Мед. информ. агентство, 2006. 452 с.
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза / Общерос. общественная организация «Ассоциация ревматологов России». 2013. 19 с.
9. Prevalence of osteoarthritis in England and local authorities: Birmingham First bulletin highlighting data from the new Musculoskeletal Calculator. Source: © Crown copyright 2014 Public Health Outcomes Framework accessed via <http://www.phoutcomes.info/> 28th September 2014.
10. Literature Review of Risk Factors, Evaluation Instruments, and Care and Service Interventions for Knee Osteoarthritis / N. Gaudreault, M.J. Durand, H. Moffet, L. Hebert, N. Hagemester, D. Feldman, M. Bernier, K. Genest, S. Laprise, A.-C. Maynard-Paquette // National Library and Archives of Quebec. 2015.
11. Epidemiology and Burden of Osteoarthritis / A. Litwic, M.H. Edwards, E.M. Dennison, C. Cooper // Br. Med. Bull. 2013. Vol. 105. P. 185-199. DOI: 10.1093/bmb/lds038.
12. Prevalence of Osteoarthritis among Ethnic Communities in Bangladesh / A.S. Islam, B.H. Akanda, Bakhtiar, M. Haque, R.Ch. Roy, A. Arefin, A.S. Musa // EC Orthopaedics. 2016. Vol. 3, No 2. P. 284-289.
13. Nguyen T.V. Osteoarthritis in southeast Asia // Int. J. Clin. Rheumatol. 2014. Vol. 9, No 5. P. 405-408.
14. Effect of knee joint function training on joint functional rehabilitation after knee replacement / S.C. Liu, Z.L. Hou, Q.X. Tang, X.F. Qiao, J.H. Yang, Q.H. Ji // Medicine. 2018. Vol. 97, No 28. P. e11270. DOI: 10.1097/MD.00000000000011270.
15. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Остеоартроз коленного сустава: проблемы и социальная значимость // Экология человека. 2012. № 9. С. 53-62.
16. Bessesen D., Kushner R. Evaluation & Management of Obesity. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002. 190 p.
17. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study / L.S. Lohmander, M. Gerhardsson de Verdier, J. Rollof, P.M. Nilsson, G. Engström // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68, No 4. P. 490-496. DOI: 10.1136/ard.2008.089748.
18. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis – a population-based study with a follow-up of 22 years / A.T. Toivanen, M. Heliövaara, O. Impivaara, J.P. Arokoski, P. Knekt, H. Lauren, H. Kröger // Rheumatology (Oxford). 2010. Vol. 49, No 2. P. 308-314. DOI: 10.1093/rheumatology/kep388.
19. Knee osteoarthritis and obesity D. Coggon, I. Reading, P. Croft, M. McLaren, D. Barrett, C. Cooper // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2001. Vol. 25, No 5. P. 622-627.
20. Zheng H., Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies // BMJ Open. 2015. Vol. 5, No 12. P. e007568. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007568.

21. Cicuttini F.M., Baker J.R., Spector T.D. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study // *J. Rheumatol.* 1996. Vol. 23, No 7. P. 1221-1226.
22. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity / D.T. Felson, Y. Zhang, M.T. Hannan, A. Naimark, D.V. Doyle // *Ann. Rheum. Dis.* 1994. Vol. 53, No 9. P. 565-568.
23. Spector T.D., Hart D.J., Doyle D.V. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity // *Ann Rheum Dis.* 1994. Vol. 53. P. 565-568.
24. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M.C. Hochberg, M. Lethbridge-Ceju, W.W.Scott Jr., R. Reichle, C.C. Plato, J.D. Tobin // *J. Rheumatol.* 1995. Vol. 22, No 3. P. 488-493.
25. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study / M. Reijman, H.A. Pols, A.P. Bergink, J.M. Hazes, J.N. Belo, A.M. Lievense, S.M. Bierma-Zeinstra // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66, No 2. P. 158-162.
26. Influences of alignment and obesity on knee joint loading in osteoarthritic gait / S.P. Messier, M. Pater, D.P. Beavers, C. Legault, R.F. Loeser, D.J. Hunter, P. DeVita // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22, No 7. P. 912-917. DOI: 10.1016/j.joca.2014.05.013.
27. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression / G. Musumeci, F.C. Aiello, M.A. Szychlinska, M. Di Rosa, P. Castrogiovanni, A. Mobasheri // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16, No 3. P. 6093-6112. DOI: 10.3390/ijms16036093.
28. Факторы риска развития остеоартроза коленного сустава / Г. Кавалерский, С. Сметанин, А. Лычагин, А. Мойсов // *Врач.* 2017. № 3. С. 22-24.
29. Коксартроз детского и подросткового возраста: возможные пути профилактики / И.А. Норкин, А.В. Сертакова, С.А. Рубашкин, В.В. Зоткин, В.А. Герасимов, М.Х. Тимаев, Ю.А. Чибрикова, Е.С. Кулина // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017. Т. 13, № 3. С. 751-755.
30. Genes involved in the osteoarthritis process identified through genome wide expression analysis in articular cartilage; the RAAK study / Y.F. Ramos, W. den Hollander, J.V. Bovée, N. Bomer, R. van der Breggen, N. Lakenberg, J.C. Keurentjes, J.J. Goeman, P.E. Slagboom, R.G. Nelissen, S.D. Bos, I. Meulenbelt // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No 7. P. e103056. DOI: 10.1371/journal.pone.
31. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: A systematic review and meta-analysis / V. Silverwood, M. Blagojevic-Bucknall, C. Jinks, J.L. Jordan, J. Protheroe, K.P. Jordan // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 4. P. 507-515. DOI: 10.1016/j.joca.2014.11.019.
32. Genetic associations in peripheral joint osteoarthritis and spinal degenerative disease: A systematic review / J.J. Ryder, K. Garrison, F. Song, L. Hooper, J. Skinner, Y. Loke, J. Loughlin, J.P. Higgins, A.J. MacGregor // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67, No 5. P. 584-591.
33. The development of synovial joints / I.M. Khan, S.N. Redman, R. Williams, G.P. Dowthwaite, S.F. Oldfield, C.W. Archer // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2007. Vol. 79. P. 1-36. DOI: 10.1016/S0070-2153(06)79001-9.
34. Reynard L.N., Loughlin J. Genetics and epigenetics of osteoarthritis // *Maturitas.* 2012. Vol. 71, No 3. P. 200-204. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.12.001.
35. Osteoarthritis: new insights. Part 1: The disease and its risk factors // D.T. Felson, R.C. Lawrence, P.A. Dieppe, R. Hirsch, C.G. Helmick, J.M. Jordan, R.S. Kington, N.E. Lane, M.C. Nevitt, Y. Zhang, M. Sowers, T. McAlindon, T.D. Spector, A.R. Poole, S.Z. Yanovski, G. Ateshian, L. Sharma, J.A. Buckwalter, K.D. Brandt, J.F. Fries // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 133, No 8. P. 635-646.
36. Regulated transcription of human matrix metalloproteinase 13 (MMP13) and interleukin-1 β (IL1B) genes in chondrocytes depends on methylation of specific proximal promoter CpG Sites / K. Hashimoto, M. Otero, K. Imagawa, M.C. de Andrés, J.M. Coico, H.I. Roach, R.O. Oreffo, K.B. Marcu, M.B. Goldring // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288, No 14. P. 10061-10072. DOI: 10.1074/jbc.M112.421156.
37. Chondroscenescence: Definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis / A. Mobasheri, C. Matta, R. Zákány, G. Musumeci // *Maturitas.* 2015. Vol. 80, No 3. P. 237-244. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.12.005.
38. Lubricin expression in human osteoarthritic knee meniscus and synovial fluid: a morphological, immunohistochemical and biochemical study / G. Musumeci, F.M. Trovato, C. Loreto, R. Leonardi, M.A. Szychlinska, S. Castorina, A. Mobasheri // *Acta Histochem.* 2014. Vol. 116, No 5. P. 965-972. DOI: 10.1016/j.acthis.2014.03.011.
39. Obesity, osteoarthritis and genetic risk: The rs182052 polymorphism in the ADIPOQ gene is potentially associated with risk of knee osteoarthritis / L. Jiang, X. Zhu, J. Rong, B. Xing, S. Wang, A. Liu, M. Chu, G. Huang // *Bone Joint Res.* 2018, Vol. 7, No 7. P. 494-500. DOI: 10.1302/2046-3758.77.BJR-2017-0274.R1.
40. Thysen S., Luyten F.P., Lories R.J. Targets, models and challenges in osteoarthritis research // *Dis. Model. Mech.* 2015. Vol. 8, No 1. P. 17-30. DOI: 10.1242/dmm.016881.
41. Sartori-Cintra A.R., Aikawa P., Cintra D.E. Obesity versus osteoarthritis: beyond the mechanical overload // *Einstein (Sao Paulo).* 2014. Vol. 12, No 3. P. 374-379.
42. Elucidation of dietary risk factors in osteoarthritis knee – a case-control study / D. Sanghi, A. Mishra, A.C. Sharma, S. Raj, R. Mishra, R. Kumari, S.M. Natsu, S. Agarwal, R.N. Srivastava // *J. Am. Coll. Nutr.* 2015. Vol. 34, No 1. P. 15-20. DOI: 10.1080/07315724.2013.875439.
43. Expression of CHI3L1 and CHIT1 in osteoarthritic rat cartilage model. A morphological study / M. Di Rosa, M.A. Szychlinska, D. Tibullo, L. Malaguarnera, G. Musumeci // *Eur. J. Histochem.* 2014. Vol. 58, No 3. P. 2423. DOI: 10.4081/ejh.2014.2423.
44. Thijssen E., van Caam A., van der Kraan P.M. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis // *Rheumatology.* 2015. Vol. 54, No 4. P. 588-600. DOI: 10.1093/rheumatology/keu464.
45. High body mass index is associated with increased diurnal strains in the articular cartilage of the knee / M.R. Widmyer, G.M. Utturkar, H.A. Leddy, J.L. Coleman, C.E. Spritzer, C.T. Moorman 3rd, L.E. DeFrate, F. Guilak // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65, No 10. P. 2615- 2622. DOI: 10.1002/art.38062.
46. Body mass index affects knee joint mechanics during gait differently with and without moderate knee osteoarthritis / G.T. Harding, C.L. Hubley-Kozey, M.J. Dunbar, W.D. Stanish, J.L. Astephon Wilson // *Osteoarthritis Cartilage.* 2012. Vol. 20, No 11. P. 1234-1242. DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.004.
47. Changes in osteogenic gene expression in hypertrophic chondrocytes induced by SIN-1 / Y. He, W. Yao, M. Zhang, Y. Zhang, D. Zhang, Z. Jiang, T. Ma, J. Sun, M. Shao, J. Chen / *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol. 16, No 2. P. 609-618. DOI: 10.3892/etm.2018.6261.
48. Induction of cyclooxygenase-2 by mechanical stress through a nitric oxide-regulated pathway / B. Fermor, J.B. Weinberg, D.S. Pisetsky, M.A. Misukonis, C. Fink, F. Guilak // *Osteoarthritis Cartilage.* 2002. Vol. 10, No 10. P. 792-798.
49. Klop B., Elte J.W., Cabezas M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets // *Nutrients.* 2013. Vol. 5, No 4. P. 1218-1240. DOI: 10.3390/nu5041218.
50. Wang H., Peng D.Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10. P. 176. DOI: 10.1186/1476-511X-10-176.
51. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women – a prospective cohort study / M.L. Davies-Tuck, F. Hanna, S.R. Davis, R.J. Bell, S.L. Davison, A.E. Wluka, J. Adams, F.M. Cicuttini // *Arthritis Res Ther.* 2009. Vol. 11, No 6. P. R181.
52. Perturbations in the HDL metabolic pathway predispose to the development of osteoarthritis in mice following long-term exposure to western-type diet / I.E. Triantaphyllidou, E. Kalyvoti, E. Karavia, I. Lilis, K.E. Kypreos, D.J. Papachristou // *Osteoarthritis Cartilage.* 2013. Vol. 21, No 2. P. 322-330. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.003.
53. Oxidized LDL binding to LOX-1 enhances MCP-1 expression in cultured human articular chondrocytes / M. Akagi, A. Ueda, T. Teramura, S. Kanata, T. Sawamura, C. Hamanishi // *Osteoarthritis Cartilage.* 2009. Vol. 17, No 2. P. 271-275. DOI: 10.1016/j.joca.2008.06.019.
54. Han J.M., Levings M.K. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation // *J. Immunol.* 2013. Vol. 191, No 2. P. 527-532. DOI: 10.4049/jimmunol.1301035.
55. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction / Y.E. Kang, J.M. Kim, K.H. Joong, J.H. Lee, B.R. You, M.J. Choi, M.J. Ryu, Y.B. Ko, M.A. Lee, J. Lee, B.J. Ku, M. Shong, K.H. Lee, H.J. Kim // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, No 4. P. e0154003.
56. Бадюкин В.В. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение // *Современная ревматология.* 2013. Т. 7, № 3. С. 70-75.
57. Урясьев О.М., Заигрова Н.К. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение // *Земский врач.* 2016. № 1-2. С. 29-30.
58. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Диагностика остеоартроза коленного сустава: учеб. пособие. Архангельск : Изд-во Север. гос. мед. ун-та, 2015. 64 с.
59. Magnetic Resonance Imaging of synovitis in knees of patients with osteoarthritis without injected contrast agents using T₁ quantification / C. Burnett, P. Wright, A.M. Keenan, A. Redmond, J. Ridgway // *Radiography (Lond).* 2018. Vol. 24, No 4. P. 283-288. DOI: 10.1016/j.radi.2018.04.009.

60. Osteoarthritis as a cause of locomotive syndrome: its influence on functional mobility and activities of daily living / M. Ishijima, H. Kaneko, S. Hada, M. Kinoshita, R. Sadatsuki, L. Liu, Y. Shimura, H. Arita, J. Shiozawa, A. Yusup, I. Futami, Y. Sakamoto, M. Ishibashi, S. Machida, H. Naito, E. Arikawa-Hirasawa, C. Hamada, Y. Saita, Y. Takazawa, H. Ikeda, Y. Okada, K. Kaneko // Clin. Rev. Bone Miner. Metab. 2016. Vol. 14, No 2. P. 77-104. DOI: 10.1007/s12018-016-9212-6.

REFERENCES

1. Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Ozhirenie: sovremenniy vzglad na problem [Obesity: A Modern look at the problem]. *Ozhirenie i Metabolizm*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 3-8. DOI: 10.14341/omet201613-8. (in Russian)
2. Strebkova E.A., Alekseeva L.I. Osteoartroz i ozhirenie [Osteoarthritis and obesity]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2015, vol. 53, no. 51, pp. 542-552. (in Russian)
3. Nasonova V.A., Mendel O.I., Denisov L.N., Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V. Osteoartroz i ozhirenie: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi [Osteoarthritis and obesity: Clinical and pathogenetic relationships]. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2011, vol. 14, no. 1, pp. 29-37. (in Russian)
4. Verbovoi A.F. Ozhirenie, manifestirovavshee v pubertatnyi period [Obesity manifested at the puberty]. Samara, Ofort, 2012, 92 p. (in Russian)
5. Hruby A., Hu F.B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, 2015, vol. 33, no. 7, pp. 673-689. DOI: 10.1007/s40273-014-0243-x.
6. Stevens G.A., Singh G.M., Lu Y., Danaei G., Lin J.K., Finucane M.M., Bahalim A.N., McIntire R.K., Gutierrez H.R., Cowan M., Paciorek C.J., Farzadfar F., Riley L., Ezzati M.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul. Health Metr.*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 22. DOI: 10.1186/1478-7954-10-22.
7. Dedov I.I., Melnichenko G.A., eds. *Ozhirenie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty: ruk.dlia vrachei* [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects: Guide for physicians]. M., Med. Inform. Agentstvo, 2006. 452 p. (in Russian)
8. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu osteoartroza* [Clinical recommendations on diagnosis and treatment of osteoarthritis]. Obshchestvo. Obshchestvennaya Organizatsiya «Assotsiatsiya Revmatologov Rossii». 2013, 19 p. (in Russian)
9. *Prevalence of osteoarthritis in England and local authorities*: Birmingham First bulletin highlighting data from the new Musculoskeletal Calculator. Source: © Crown copyright 2014 Public Health Outcomes Framework accessed via <http://www.phoutcomes.info/> 28th September 2014.
10. Gaudreault N., Durand M.J., Moffet H., Hebert L., Hagemister N., Feldman D., Bernier M., Genest K., Laprise S., Maynard-Paquette A.-C. Literature Review of Risk Factors, Evaluation Instruments, and Care and Service Interventions for Knee Osteoarthritis. *National Library and Archives of Quebec*, 2015.
11. Litwic A., Edwards M.H., Dennison E.M., Cooper C. Epidemiology and Burden of Osteoarthritis. *Br. Med. Bull.*, 2013, vol. 105, pp. 185-199. DOI: 10.1093/bmb/lds038.
12. Islam A.S., Akanda B.H., Bakhtiar, Haque M., Roy R.Ch., Arefin A., Musa A.S. Prevalence of Osteoarthritis among Ethnic Communities in Bangladesh. *EC Orthopaedics*, 2016, vol. 3, no. 2, pp. 284-289.
13. Nguyen T.V. Osteoarthritis in southeast Asia. *Int. J. Clin. Rheumatol.*, 2014, vol. 9, no. 5, pp. 405-408.
14. Liu S.C., Hou Z.L., Tang Q.X., Qiao X.F., Yang J.H., Ji Q.H. Effect of knee joint function training on joint functional rehabilitation after knee replacement. *Medicine*, 2018, vol. 97, no. 28, pp. e11270. DOI: 10.1097/MD.00000000000011270.
15. Matveev R.P., Bragina S.V. Osteoartroz kolennogo sustava: problem i sotsialnaia znachimost [Osteoarthritis of the knee: Problems and social significance]. *Ekologiya Cheloveka*, 2012, no. 9, pp. 53-62. (in Russian)
16. Bessesen D., Kushner R. *Evaluation & Management of Obesity*. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002, 190 p.
17. Lohmander L.S., Gerhardsson de Verdier M., Rollof J., Nilsson P.M., Engström G. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, vol. 68, no. 4, pp. 490-496. DOI: 10.1136/ard.2008.089748.
18. Toivanen A.T., Heliövaara M., Impivaara O., Arokoski J.P., Knekt P., Lauren H., Kröger H. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis – a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, vol. 49, no. 2, pp. 308-314. DOI: 10.1093/rheumatology/kep388.
19. D. Coggon, I. Reading, P. Croft, M. McLaren, D. Barrett, C. Cooper. Knee osteoarthritis and obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001, vol. 25, no. 5, pp. 622-627.
20. Zheng H., Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*, 2015, vol. 5, no. 12, pp. e007568. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007568.
21. Cicuttini F.M., Baker J.R., Spector T.D. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J. Rheumatol.*, 1996, vol. 23, no. 7, pp. 1221-1226.
22. Felson D.T., Zhang Y., Hannan M.T., Naimark A., Doyle D.V. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994, vol. 53, no. 9, pp. 565-568.
23. Spector T.D., Hart D.J., Doyle D.V. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis.*, 1994, vol. 53, pp. 565-568.
24. Hochberg M.C., Lethbridge-Cejku M., Scott W.W. Jr., Reichle R., Plato C.C., Tobin J.D. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Rheumatol.*, 1995, vol. 22, no. 3, pp. 488-493.
25. Reijman M., Pols H.A., Bergink A.P., Hazes J.M., Belo J.N., Lievense A.M., Bierma-Zeinstra S.M. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, vol. 66, no. 2, pp. 158-162.
26. Messier S.P., Pater M., Beavers D.P., Legault C., Loeser R.F., Hunter D.J., DeVita P. Influences of alignment and obesity on knee joint loading in osteoarthritic gait. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, vol. 22, no. 7, pp. 912-917. DOI: 10.1016/j.joca.2014.05.013.
27. Musumeci G., Aiello F.C., Szychlińska M.A., Di Rosa M., Castrogiovanni P., Mobasher A. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16, no. 3, pp. 6093-6112. DOI: 10.3390/ijms16036093.
28. Kavalerskii G., Smetanin S., Lychagin A., Moiseov A. Faktory riska razvitiia osteoartroza kolennogo sustava [Risk factors for developing the knee osteoarthritis]. *Vrach*, 2017, no. 3, pp. 22-24. (in Russian)
29. Norkin I.A., Sertakova A.V., Rubashkin S.A., Zotkin V.V., Gerasimov V.A., Timaev M.Kh., Chibrikova Iu.A., Kupina E.S. Koksartroz detskogo i podrostkovogo vozrasta: vozmozhnye puti profilaktiki [Coxarthrosis of childhood and adolescence: possible ways of prevention]. *Saratovskii Nauchno-Meditsinskii Zhurnal*, 2017, vol. 13, no. 3, pp. 751-755. (in Russian)
30. Ramos Y.F., Den Hollander W., Bovée J.V., Bomer N., Van der Breggen R., Lakenberg N., Keurentjes J.C., Goeman J.J., Slagboom P.E., Nelissen R.G., Bos S.D., Meulenbelt I. Genes involved in the osteoarthritis process identified through genome wide expression analysis in articular cartilage; the RAAK study. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 7, pp. e103056. DOI: 10.1371/journal.pone.
31. Silverwood V., Blagojevic-Bucknall M., Jinks C., Jordan J.L., Protheroe J., Jordan K.P. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, vol. 23, no. 4, pp. 507-515. DOI: 10.1016/j.joca.2014.11.019.
32. Ryder J.J., Garrison K., Song F., Hooper L., Skinner J., Loke Y., Loughlin J., Higgins J.P., MacGregor A.J. Genetic associations in peripheral joint osteoarthritis and spinal degenerative disease: A systematic review. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, vol. 67, no. 5, pp. 584-591.
33. Khan I.M., Redman S.N., Williams R., Dowthwaite G.P., Oldfield S.F., Archer C.W. The development of synovial joints. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 2007, vol. 79, pp. 1-36. DOI: 10.1016/S0070-2153(06)79001-9.
34. Reynard L.N., Loughlin J. Genetics and epigenetics of osteoarthritis. *Maturitas*, 2012, vol. 71, no. 3, pp. 200-204. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.12.001.
35. Felson D.T., Lawrence R.C., Dieppe P.A., Helmick C.G., Jordan J.M., Kington R.S., Lane N.E., Nevitt M.C., Zhang Y., Sowers M., McAlindon T., Spector T.D., Poole A.R., Yanovski S.Z., Ateshian G., Sharma L., Buckwalter J.A., Brandt K.D., Fries J.F. Osteoarthritis: new insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Ann. Intern. Med.*, 2000, vol. 133, no. 8, pp. 635-646.
36. Hashimoto K., Otero M., Imagawa K., De Andrés M.C., Coico J.M., Roach H.I., Oreffo R.O., Marcu K.B., Goldring M.B. Regulated transcription of human matrix metalloproteinase 13 (MMP13) and interleukin-1β (IL1B) genes in chondrocytes depends on methylation of specific proximal promoter CpG Sites. *J. Biol. Chem.*, 2013, vol. 288, no. 14, pp. 10061-10072. DOI: 10.1074/jbc.M112.421156.

37. Mobasheri A., Matta C., Zákány R., Musumeci G. Chondroscenescence: Definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas*, 2015, vol. 80, no. 3, pp. 237-244. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.12.003.
38. Musumeci G., Trovato F.M., Loreto C., Leonardi R., Szychlińska M.A., Castorina S., Mobasheri A. Lubricin expression in human osteoarthritic knee meniscus and synovial fluid: a morphological, immunohistochemical and biochemical study. *Acta Histochem.*, 2014, vol. 116, no. 5, pp. 965-972. DOI: 10.1016/j.acthis.2014.03.011.
39. Jiang L., Zhu X., Rong J., Xing B., Wang S., Liu A., Chu M., Huang G. Obesity, osteoarthritis and genetic risk: The rs182052 polymorphism in the ADIPOQ gene is potentially associated with risk of knee osteoarthritis. *Bone Joint Res.*, 2018, vol. 7, no. 7, pp. 494-500. DOI: 10.1302/2046-3758.77.BJR-2017-0274.R1.
40. Thysen S., Luyten F.P., Lories R.J. Targets, models and challenges in osteoarthritis research. *Dis. Model. Mech.*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 17-30. DOI: 10.1242/dmm.016881.
41. Sartori-Cintra A.R., Aikawa P., Cintra D.E. Obesity versus osteoarthritis: beyond the mechanical overload. *Einstein (Sao Paulo)*, 2014, vol. 12, no. 3, pp. 374-379.
42. Sanghi D., Mishra A., Sharma A.C., Raj S., Mishra R., Kumari R., Natu S.M., Agarwal S., Srivastava R.N. Elucidation of dietary risk factors in osteoarthritis knee – a case-control study. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2015, vol. 34, no. 1, pp. 15-20. DOI: 10.1080/07315724.2013.875439.
43. Di Rosa M., Szychlińska M.A., Tibullo D., Malaguarnera L., Musumeci G. Expression of CHI3L1 and CHIT1 in osteoarthritic rat cartilage model. A morphological study. *Eur. J. Histochem.*, 2014, vol. 58, no. 3, pp. 2423. DOI: 10.4081/ejh.2014.2423.
44. Thijssen E., van Caam A., van der Kraan P.M. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology*, 2015, vol. 54, no. 4, pp. 588-600. DOI: 10.1093/rheumatology/keu464.
45. Widmyer M.R., Utturkar G.M., Leddy H.A., Coleman J.L., Spritzer C.E., Moorman C.T. 3rd, DeFrate L.E., Guilak F. High body mass index is associated with increased diurnal strains in the articular cartilage of the knee. *Arthritis Rheum.*, 2013, vol. 65, no. 10, pp. 2615-2622. DOI: 10.1002/art.38062.
46. Harding G.T., Hubley-Kozey C.L., Dunbar M.J., Stanish W.D., Astephen Wilson J.L. Body mass index affects knee joint mechanics during gait differently with and without moderate knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, vol. 20, no. 11, pp. 1234-1242. DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.004.
47. He Y., Yao W., Zhang M., Zhang Y., Zhang D., Jiang Z., Ma T., Sun J., Shao M., Chen J. Changes in osteogenic gene expression in hypertrophic chondrocytes induced by SIN-1. *Exp. Ther. Med.*, 2018, vol. 16, no. 2, pp. 609-618. DOI: 10.3892/etm.2018.6261.
48. Fermor B., Weinberg J.B., Pisetsky D.S., Misukonis M.A., Fink C., Guilak F. Induction of cyclooxygenase-2 by mechanical stress through a nitric oxide-regulated pathway. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, vol. 10, no. 10, pp. 792-798.
49. Klop B., Elte J.W., Cabezas M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 1218-1240. DOI: 10.3390/nu5041218.
50. Wang H., Peng D.Q. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis.*, 2011, vol. 10, pp. 176. DOI: 10.1186/1476-511X-10-176.
51. Davies-Tuck M.L., Hanna F., Davis S.R., Bell R.J., Davison S.L., Wluka A.E., Adams J., Cicuttini F.M. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women – a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.*, 2009, vol. 11, no. 6, pp. R181.
52. Triantaphyllidou I.E., Kalyvoti E., Karavia E., Lili I., Kypreos K.E., Papachristou D.J. Perturbations in the HDL metabolic pathway predispose to the development of osteoarthritis in mice following long-term exposure to western-type diet. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, vol. 21, no. 2, pp. 322-330. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.003.
53. Akagi M., Ueda A., Teramura T., Kanata S., Sawamura T., Hamanishi C. Oxidized LDL binding to LOX-1 enhances MCP-1 expression in cultured human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, vol. 17, no. 2, pp. 271-275. DOI: 10.1016/j.joca.2008.06.019.
54. Han J.M., Levings M.K. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J. Immunol.*, 2013, vol. 191, no. 2, pp. 527-532. DOI: 10.4049/jimmunol.1301035.
55. Kang Y.E., Kim J.M., Joung K.H., Lee J.H., You B.R., Choi M.J., Ryu M.J., Ko Y.B., Lee M.A., Lee J., Ku B.J., Shong M., Lee K.H., Kim H.J. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. e0154003.
56. Badokin V.V. Osteoartroz kolennogo sustava: klinika, diagnostika, lechenie [Osteoarthritis of the knee: clinical picture, diagnosis, treatment]. *Sovremennaja Revmatologiya*, 2013, vol. 7, no. 3, pp. 70-75. (in Russian)
57. Uriasev O.M., Zaigrova N.K. Osteoartrit: patogenez, diagnostika, lechenie [Osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Zemskii Vrach*, 2016, no. 1-2, pp. 29-30. (in Russian)
58. Matveev R.P., Bragina S.V. Diagnostika osteoartroza kolennogo sustava: ucheb. posobie [Diagnosis of the knee osteoarthritis: manual]. Arkhangelsk, Izd-vo Sever. Gos. Med. Un-ta, 2015, 64 p. (in Russian)
59. Burnett C., Wright P., Keenan A.M., Redmond A., Ridgway J. Magnetic Resonance Imaging of synovitis in knees of patients with osteoarthritis without injected contrast agents using T₂ quantification. *Radiography (Lond)*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 283-288. DOI: 10.1016/j.radi.2018.04.009.
60. Ishijima M., Kaneko H., Hada S., Kinoshita M., Sadatsuki R., Liu L., Shimura Y., Arita H., Shiozawa J., Yusup A., Futami I., Sakamoto Y., Ishibashi M., Machida S., Naito H., Arikawa-Hirasawa E., Hamada C., Saita Y., Takazawa Y., Ikeda H., Okada Y., Kaneko K. Osteoarthritis as a cause of locomotive syndrome: its influence on functional mobility and activities of daily living. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.*, 2016, vol. 14, no. 2, pp. 77-104. DOI: 10.1007/s12018-016-9212-6.

Рукопись поступила 13.03.2019

Сведения об авторах:

1. Сертакова Анастасия Владимировна, к. м. н., НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия, Email: anastasiya-sertakova@yandex.ru
2. Зверева Ксения Павловна, ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Россия, Email: ksenya.zvereva.91@mail.ru
3. Зоткин Владимир Владимирович, НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия, Email: vladimir-zotkin@mail.ru
4. Рубашкин Сергей Анатольевич, к. м. н., НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия, Email: docs@mail.ru
5. Анисимов Дмитрий Игоревич, к. м. н., НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия, Email: anisimovd85@mail.ru

Information about the authors:

1. Anastasia V. Sertakova, M.D., Ph.D., Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, Email: anastasiya-sertakova@yandex.ru
2. Ksenia P. Zvereva, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, Email: ksenya.zvereva.91@mail.ru
3. Vladimir V. Zotkin, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, Email: vladimir-zotkin@mail.ru
4. Sergei A. Rubashkin, M.D., Ph.D., Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, Email: docs@mail.ru
5. Dmitriy I. Anisimov, M.D., Ph.D., Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, Email: anisimovd85@mail.ru