

## РОЛЬ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА В ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И КОМОРБИДНОСТИ ГОНАРТРОЗА ПОЗДНИХ СТАДИЙ

Корочина К.В.<sup>1</sup>, Чернышева Т.В.<sup>1</sup>, Корочина И.Э.<sup>2</sup>

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, e-mail: kris\_kor@inbox.ru*

Цель исследования – выявить гендерные особенности клинико-функциональных манифестаций, коморбидности и качества жизни пациентов с гонартрозом поздних стадий. Научное исследование было выполнено на 120 пациентах с гонартрозом III (n=82, 68%) и IV (n=38, 32%) стадий, из них 90 женщин (75%) и 30 мужчин (25%), которые составили соответствующие группы. У всех проводили сбор жалоб, анамнеза, определение фенотипа остеоартрита (ОА) и верификацию сопутствующих заболеваний. Клинико-функциональное обследование включало заполнение опросника WOMAC, индекса Лекена, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), качество жизни оценивалось по опроснику MOS SF-36. Всем пациентам выполняли рентгенографию коленного сустава, рутинные и ситуативные лабораторные исследования для оценки коморбидности. Полученные данные анализировали статистически с использованием непараметрических методов. Женщины с гонартрозом поздних стадий были моложе мужчин и характеризовались более ранним дебютом заболевания, с преимущественно метаболическим генезом ОА, значительной болью и функциональными ограничениями суставов, худшим качеством жизни. По сравнению с мужчинами они отличались большим количеством сопутствующих заболеваний, среди которых статистически чаще выявлялись ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гипофункция щитовидной железы, хронический гастрит и мочекаменная болезнь. Гендерные различия гонартроза могут быть во многом обусловлены особенностями коморбидного фона пациентов, причем сердечно-сосудистая патология наряду с ожирением способна отягощать клиническую картину суставного заболевания и может быть рассмотрена как один из компонентов метаболического фенотипа ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, половой диморфизм, WOMAC, коморбидность.

## THE ROLE OF SEXUAL DIMORPHISM IN FEATURES OF CLINICAL PICTURE AND COMORBIDITY OF ADVANCED KNEE OSTEOARTHRITIS

Korochina K.V.<sup>1</sup>, Chernysheva T.V.<sup>1</sup>, Korochina I.E.

*<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: kris\_kor@inbox.ru*

Aim was to identify gender characteristics of clinical and functional manifestations, comorbidity and life quality in patients with advanced knee osteoarthritis (OA). The scientific research was carried out on 120 patients with knee OA grade III (n=82, 68%) and IV (n=38, 32%), including 90 women (75%) and 30 men (25%), who made up corresponding groups. Complaints, anamnesis, determination of osteoarthritis (OA) phenotype, and verification of comorbid diseases were performed in all of them. Clinical and functional examination included filling out the WOMAC questionnaire, the Lequesne index, the visual analog scale (VAS), and life quality was assessed using MOS SF-36 scale. All patients underwent radiography of knee joint, routine and situational laboratory analyses to assess comorbidity. The obtained data were analyzed statistically using nonparametric methods. Women with advanced knee OA were younger than men and were characterized by earlier onset of disease, predominantly metabolic OA genesis, significant pain and functional limitations of joints, and worse quality of life. Compared to men, they were distinguished by a large number of comorbid diseases, among which obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, hypothyroidism, chronic gastritis and urolithiasis were significantly more often detected. Gender differences in knee OA can be largely due to characteristics of comorbid background in patients, and cardiovascular pathology along with obesity can aggravate its clinical picture and can be considered as one of components of metabolic OA phenotype.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, sexual dimorphism, WOMAC, comorbidity.

Остеоартрит (ОА) – это самое распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата во всем мире и в России, сопровождающееся хронической болью, снижением функции суставов, утратой трудоспособности, инвалидизацией, низким качеством жизни и демонстрирующее большое медицинское значение [1]. Исследования свидетельствуют о

быстром вовлечении лиц трудоспособного возраста, «омоложении» ОА в последние годы с огромными прямыми и косвенными затратами для государства, отражающими социальную значимость заболевания [2]. ОА коленного сустава (гонартроз) является самой частой локализацией заболевания и характеризуется выраженной клинико-патогенетической вариабельностью со множеством факторов риска [3].

В научной литературе представлены многочисленные классификации и фенотипы ОА, разработанные для развития персонифицированного подхода в его лечении [4]. Однако на сегодняшний день активно обсуждаются не только фенотипические, но и гендерные особенности течения ОА, тем более что статистически коленный сустав поражается чаще у женщин [5]. Женщины старше 55 лет демонстрируют более тяжелый ОА [6], они склонны сообщать о большей интенсивности болевого синдрома независимо от рентгенологической стадии [7], о более выраженных функциональных нарушениях и более раннем дебюте по сравнению с мужчинами [8].

Классически считается, что гендерные различия ОА обусловлены различиями морфологической структуры мышечно-суставного аппарата, особенностями механической нагрузки на сустав, а также остео-ассоциированным гормональным статусом [9]. Например, у женщин по сравнению с мужчинами выявлены меньшие длина конечностей, сила мышц, скорость ходьбы [10]. Суставной хрящ дистального отдела бедренной кости у женщин тоньше, надколенник меньше, угол четырехглавой мышцы больше, что в целом предрасполагает женский пол, например, к изолированному пателлофemorальному ОА [11]. В аналогичном ключе представлены результаты исследования [12], где половой диморфизм ОА объясняли с позиций биомеханического (особенности формы костей, походки, силы мышц, предрасполагающие к травмам) и биологического (передача сигналов рецептора эстрогена, сигнальные пути хондроцитов) подходов.

Следует отметить, что в биологическом, гормон-опосредованном обосновании различий ОА наблюдается ряд противоречий. Например, одни работы показывают протективное влияние эстрогенов на суставной хрящ [13], другие опровергают их положительный эффект [14]. Помимо половых гормонов, немаловажное значение имеют гормоны метаболического типа, определяющие самостоятельный – метаболический – фенотип ОА. Доказано, что уменьшение общего объема хряща при гонартрозе положительно связано с уровнем лептина [15]. Известно, что ожирение является важнейшим фактором риска гонартроза ввиду не только механической перегрузки суставов, но и за счет поддержания низкоинтенсивного воспаления и метаболического дисбаланса. Статистически ожирение выявляется чаще у женщин, что может быть одним из возможных объяснений худших манифестаций гонартроза у них. К тому же ОА в целом рассматривается как заболевание с

высоким индексом коморбидности, которая потенциально способна модифицировать клинические проявления суставного заболевания.

Таким образом, гендерные особенности ОА могут быть обусловлены не только анатомо-физиологическими и гормональными различиями мужчин и женщин, но и особенностями коморбидного фона, формирующего свой уникальный «набор» патогенетических взаимодействий, однако в научной литературе подобный подход к пониманию полового диморфизма ОА не представлен.

Цель исследования – выявить гендерные особенности клинико-функциональных манифестаций, коморбидности и качества жизни пациентов с гонартрозом поздних стадий.

**Материал и методы исследования.** Научное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России (Выписка из протокола № 150). Набор пациентов производился в травматолого-ортопедических отделениях ГБУЗ «ООКБ» и ГАУЗ «ГКБ № 4» г. Оренбурга, куда больные с гонартрозом поздних стадий поступали на операцию тотального эндопротезирования коленного сустава. Нами было охвачено 120 пациентов, из них 82 (68%) с гонартрозом III стадии и 38 (32%) – IV стадии; всего было 90 женщин (75%) и 30 мужчин (25%), которые сформировали соответствующие группы исследования. Критериями включения были: наличие ОА коленного сустава по R.D. Althman (1991), его III–IV рентгенологические стадии по Kellgren–Lawrence (1957) и согласие пациентов принять участие в исследовании. Критериями исключения были: другие ревматологические, аутоиммунные, онкологические заболевания, иное поражение коленного сустава, отказ пациента от участия в исследовании. Общеклинические методы исследования включали сбор жалоб, анамнеза основного и сопутствующего заболевания, определение фенотипа ОА, ревматологический осмотр коленных суставов. Ожирение определяли на основании индекса массы тела (ИМТ), обхвата талии (ОТ), обхвата бедер (ОБ), содержания висцерального жира с помощью жирализатора OMRON BF-306, метаболический синдром (МС) – с помощью критериев Международной диабетической ассоциации IDF (2005), другие сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, сахарный диабет, гипотиреоз, патологию желудочно-кишечного тракта, дыхательной, мочеполовой и других систем) верифицировали на основании медицинской документации и путем проведения дополнительных клинических, лабораторных и инструментальных методов при необходимости. Клинико-функциональное обследование пациентов включало заполнение опросника WOMAC, индекса Лекена, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), качество жизни оценивалось по опроснику MOS SF-36. Рентгенография коленного сустава выполнялась в прямой и боковой проекциях для верификации гонартроза. Лабораторные методы, помимо рутинных, включали липидограмму (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТАГ), определение количества гормонов щитовидной

железы (Т4, ТТГ), гликозилированного гемоглобина и ситуативно – некоторых других биохимических показателей. Последующий статистический анализ полученных данных был реализован в программе «Statistica 10.0» и включал определение медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [Q25-Q75]), U-критерия Манна–Уитни, проведение непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs) с уровнем значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** При анализе гендерных клинических особенностей ОА мы обнаружили, что средний возраст женщин с гонартрозом был меньше, чем мужчин, первые признаки заболевания у них проявлялись раньше примерно на 8 лет (табл. 1). Статистически значимых различий по распределению рентгенологических стадий и наличию синовита между исследуемыми группами выявлено не было. При оценке генеза ОА у мужчин преобладал возраст-обусловленный (отсутствие ожирения, травмы, профессиональных, спортивных и иных факторов риска) и посттравматический (травматизация в анамнезе с МРТ-подтверждением) фенотипы, а у женщин – метаболический (ожирение и/или МС при отсутствии других причин) или смешанный (сочетание факторов) варианты заболевания.

**Таблица 1**

Результаты клинического исследования пациентов с гонартрозом поздних стадий

Показатель	Мужчины	Женщины	Уровень значимости p
Средний возраст пациентов, лет	65,0 [63,0–77,0]	63,0 [56,0–67,0]	0,002
Возраст дебюта ОА, лет	58,0 [49,0–62,0]	50,0 [42,0–59,0]	0,049
Рентген стадия, n (%)	III – 17 (56,7 %) IV – 13 (43,3 %)	III – 65 (72,2 %) IV – 25 (27,8 %)	0,112
Синовит, n (%)	15 (50,0%)	59 (65,6%)	0,129
Фенотип ОА	Возрастн. – 12 (40,1 %) Посттравм. – 10 (33,3 %) Метаболич. – 4 (13,3 %) Смешанн. – 4 (13,3 %)	Возрастн. – 18 (20 %) Посттравм. – 20 (22,2 %) Метаболич. – 26 (28,9%) Смешанн. – 26 (28,9 %)	0,028

Анализ клиничко-функциональных шкал ОА выявил у женщин статистически значимый больший уровень боли по ВАШ, а также всех субшкал WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность) по сравнению с мужчинами (табл. 2). Индекс Лекена демонстрировал аналогичную, хоть и не достоверную тенденцию.

Оценка уровня качества жизни выявила у женщин меньшие, т.е. худшие, результирующие показатели физического и психического компонентов MOS SF-36 по сравнению с мужчинами. Анализ субшкал показал, что, хотя физическое функционирование (PF) и ролевая деятельность (RP) были снижены в обеих группах, женщины демонстрировали

более выраженную интенсивность боли (BP) и в целом оценивали свое состояние как более тяжелое (GH), с низкой жизненной активностью (VT), психоэмоциональным истощением (MH) и значительным уменьшением социального функционирования (SF).

**Таблица 2**

Результаты клинико-функциональных шкал и оценки качества жизни пациентов с гонартрозом поздних стадий

Показатель	Мужчины	Женщины	Уровень значимости p
<i>Клинико-функциональные шкалы</i>			
Уровень боли по ВАШ, мм	7 [3–8]	8 [6–9]	0,014
WOMAC, «Боль», баллы	25,0 [19,5–33,0]	35,0 [29,0–40,0]	0,003
WOMAC, «Скованность», баллы	9,5 [4,0–13,5]	14,0 [10,0–16,0]	<0,001
WOMAC, «Функция», баллы	96,0 [73,0–102,0]	123,0 [95,0–141,0]	<0,001
WOMAC, итоговый балл	123,0 [101,5–147,5]	169,0 [143,0–193,0]	<0,001
Индекс Лекена	17,0 [13,0–18,0]	19,0 [16,0–20,0]	0,068
<i>Качество жизни по шкале MOS SF-36</i>			
Физическ. функционирование (PF)	20,0 [10,0–40,0]	17,5 [10,0–30,0]	0,523
Ролевая деятельность (RP)	0,0 [0,0–25,0]	0,0 [0,0–0,0]	0,516
Телесная боль (BP)	42,0 [32,0–62,0]	31,0 [22,0–41,0]	0,002
Общее состояние здоровья (GH)	57,0 [50,0–72,0]	45,0 [35,0–60,0]	<0,001
Жизнеспособность (VT)	60,0 [35,0–70,0]	40,0 [25,0–50,0]	0,002
Социальн. функционирование (SF)	62,5 [50,0–75,0]	50,0 [37,5–62,5]	0,007
Эмоциональное состояние (RE)	0,0 [0,0–33,3]	0,0 [0,0–0,0]	0,284
Оценка психическ. здоровья (MH)	60,0 [52,0–80,0]	48,0 [36,0–64,0]	<0,001
Физический компонент (PH итог)	33,6 [30,5–36,1]	28,9 [26,0–31,1]	0,004
Психический компонент (MH итог)	39,7 [36,1–50,3]	31,8 [27,9–40,4]	<0,001

Анализ коморбидности в общей группе больных с гонартрозом поздних стадий выявил следующие наиболее распространенные заболевания: артериальная гипертензия (n=98, 81,7%), хронический гастрит (n=81, 67,5%), метаболический синдром (n=65, 54,0%), хроническая сердечная недостаточность (n=51, 42,5%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (n=50, 41,7%), хронический панкреатит (n=50, 41,7%), хронический холецистит (n=50, 41,7%), ишемическая болезнь сердца (n=44, 36,7%), хронический пиелонефрит (n=44, 36,7%), хронический бронхит (n=42, 35%), желчнокаменная болезнь (n=40, 33,6%), гипотиреоз (n=21, 17,5%), мочекаменная болезнь (n=17, 14,2%), сахарный диабет 2-го типа (n=15, 12,5%).

Анализ распределения коморбидности показал, что у женщин среднее количество сопутствующих заболеваний было больше (статистически значимые различия), хотя они были моложе мужчин. У них чаще обнаруживались ожирение, метаболический синдром, повышенный уровень ЛПНП. ИМТ соответствовал в среднем 1-й степени ожирения и наряду с процентным содержанием жировой ткани в организме также был выше в женской популяции, обуславливая высокую распространенность метаболического (и смешанного)

фенотипов ОА среди женщин (табл. 3). Все исследуемые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, варикозная болезнь вен нижних конечностей), гипофункция щитовидной железы обнаруживались также статистически чаще среди женщин. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта обращали на себя внимание более высокая частота хронического гастрита в женской популяции (возможно, что ввиду более выраженной суставной боли они чаще принимали нестероидные противовоспалительные средства), аналогичная, но не достоверная тенденция по желчнокаменной болезни (которая, по данным литературы, является частым «спутником» ожирения). Отмечены также большая распространенность мочекаменной болезни у женщин и тенденция к остеопорозу у мужчин (возможно, ввиду того, что мужчины с ОА были старше женщин).

**Таблица 3**

Гендерные особенности коморбидности пациентов с гонартрозом

Показатель	Мужчины	Женщины	Уровень значимости p
Среднее кол-во сопутствующих заболеваний	3 [2–4]	5 [3–6]	<0,001
Ожирение, n (%)	8 (26,7%)	52 (57,8%)	0,002
Метаболический синдром (МС), n (%)	11 (36,7%)	54 (60,0%)	0,026
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	28,1 [27,0–30,1]	31,4 [28,9–34,6]	<0,001
Обхват талии (ОТ), см	99 [93,0–112,0]	103 [96,0–110,0]	0,168
Обхват бедёр (ОБ), см	97 [95,0–105,0]	110 [110,0–117,0]	<0,001
Жироанализатор, %	25,3 [23,9–29,0]	39,6 [33,8–42,6]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,0–3,6]	3,6 [2,9–4,5]	<0,001
ТАГ, ммоль/л	1,3 [1,1–1,4]	1,4 [1,2–1,9]	0,183
Сахарный диабет, n (%)	2 (6,7%)	13 (14,4%)	0,085
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), n (%)	5 (16,7%)	39 (43,3%)	0,008
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	20 (66,7%)	78 (86,7%)	0,014
Хронич. сердечн. недостаточн. (ХСН), n (%)	8 (26,7%)	43 (47,8%)	0,127
Варикозная болезнь вен НК, n (%)	7 (23,3%)	43 (47,8%)	0,018
Гипотиреоз, n (%)	1 (3,3%)	20 (22,2%)	0,030
Хронический бронхит, n (%)	14 (46,7%)	28 (31,1%)	0,122
Бронхиальная астма, n (%)	0 (0%)	4 (4,4%)	0,240
Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), n (%)	5 (16,7%)	35 (38,8%)	0,081
Хронический холецистит, n (%)	8 (26,7%)	36 (40%)	0,189
Хронический панкреатит, n (%)	9 (30%)	41 (45,6%)	0,134
Хронический гастрит, n (%)	15 (50%)	66 (73,3%)	0,018
Хронический пиелонефрит, n (%)	8 (26,7%)	36 (40%)	0,189
Мочекаменная болезнь (МКБ), n (%)	0 (0%)	17 (18,9%)	0,010
Остеопороз, n (%)	4 (13,3%)	6 (6,7%)	0,253

При оценке взаимосвязей между показателями ожирения и состоянием коленных суставов у всех больных с гонартрозом были получены следующие статистически значимые корреляционные взаимосвязи: ИМТ и WOMAC ( $r_s=0,339$ ), процентное содержание жировой ткани и WOMAC ( $r_s=0,524$ ), процентное содержание жировой ткани и ВАШ ( $r_s=0,374$ ).

Повышение ИМТ оказывало отрицательное влияние на физический ( $rs=-0,288$ ) и психический ( $rs=-0,304$ ) компоненты качества жизни, увеличение содержания жировой ткани в организме также ассоциировалось со снижением качества жизни ( $rs=-0,430$  и  $rs=-0,433$  соответственно).

Таким образом, наше исследование показало, что женщины с гонартрозом поздних стадий были моложе мужчин и характеризовались более ранним дебютом заболевания с преимущественно метаболическим генезом ОА, значительной болью и функциональными ограничениями суставов, худшим качеством жизни. По сравнению с мужчинами они отличались большим количеством сопутствующих заболеваний, среди которых чаще выявлялись ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, гипофункция щитовидной железы, хронический гастрит и мочекаменная болезнь.

Полученные результаты во многом согласуются с отечественными и зарубежными источниками литературы, в частности по высокой частоте поражения коленного сустава у женщин [6] (в нашем исследовании их было в 3 раза больше, чем мужчин), ранней манифестации [8] и по выраженной боли в суставах [7]. Это очевидно способствовало более значимому ухудшению качества жизни у женщин. Также заслуживает внимания выраженная отягощенность коморбидного фона у женщин, особенно по метаболическим (ожирение, сахарный диабет) и сердечно-сосудистым заболеваниям (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность). И, если ожирение уже доказано как фактор усугубления клинических манифестаций ОА, то по кардиоваскулярной патологии публикаций представлено значительно меньше. Особый интерес представляет высокая распространенность хронической сердечной недостаточности, которая, по данным литературы, имеет общие с ОА провоспалительные цитокины [16]. Наши результаты косвенно свидетельствуют, что наряду с ожирением сердечно-сосудистые заболевания способны отягощать клиническую картину гонартроза и ввиду ряда общих патогенетических связей могут быть рассмотрены как один из компонентов метаболического фенотипа ОА.

**Заключение.** Гендерные различия ОА могут быть во многом обусловлены особенностями коморбидного фона, причем сердечно-сосудистые заболевания наряду с ожирением вносят значительный вклад в развитие метаболического фенотипа гонартроза и способствуют его неблагоприятному клиническому течению.

#### Список литературы

1. Галушко Е.А., Насонов Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, N 1. С. 32-39. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.

2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 2. С. 9-21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
3. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. Современная ревматология. 2019. Т. 13, Iss. 2. С. 105-111. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111.
4. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 2. С. 4-8. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
5. Nelson A.E., Golightly Y.M., Renner J.B. Differences in multi-joint symptomatic osteoarthritis phenotypes by race and gender: the Johnston County Osteoarthritis Project. Arthritis and rheumatism. 2013. Vol. 65, Iss. 2. P. 373-377. DOI: 10.1002/art.37775.
6. Srikanth V.K., Fryer J.L., Zhai G., Winzenberg T.M., Hosmer D., Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2005; Vol. 13, Iss. 9. P. 769-781. DOI: 10.1016/j.joca.2005.04.014.
7. Glass N., Segal N.A., Sluka K.A., Torner J.C., Nevitt M.C., Felson D.T., Bradley L.A., Neogi T., Lewis C.E., Frey-Law L.A. Examining sex differences in knee pain: the multicenter osteoarthritis study. Osteoarthritis Cartilage. 2014 Vol. 22, Is. 8. P. 1100-1106. DOI: 10.1016/j.joca.2014.06.030.
8. Добровинская Е.В. Половой диморфизм остеоартроза // Украинский ревматологический журнал. 2015. Т. 2. С. 62-64.
9. Раскина Т.А. Половой диморфизм остеоартрита // Opinion Leader. 2018. Т.15, №7. С.28-33.
10. Щуров В.А., Гайдышев И.П., Сазонова Н.В. Гендерные особенности функционального состояния опорно-двигательной системы при коксартрозе // Травматология и ортопедия России. 2015. Т. 3. С. 22-29. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-22-29.
11. O'Connor M.I. Osteoarthritis of the hip and knee: sex and gender differences. Orthop Clin North Am. 2006. Vol. 37, Is. 4. P. 559-568. DOI: 10.1016/j.ocl.2006.09.004.
12. Black A.L., Clark A.L. Sexual dimorphism in knee osteoarthritis: Biomechanical variances and biological influences. J Orthop. 2022. Vol. 28, Iss. 32. P. 104-108. DOI: 10.1016/j.jor.2022.05.016.
13. Stuckey S.L., Davis S.R. Effect of estrogen replacement therapy on patella cartilage in healthy women. Clin. Exp. Rheumatol. 2003. Vol. 21, Is. 1. P. 79-82.
14. Erb A., Brenner H., Gunther K., Sturmer T. Hormone replacement therapy and patterns of osteoarthritis: baseline data from the Ulm Osteoarthritis Study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2000. Vol. 59, Is. 2. P. 105-109. DOI: 10.1136/ard.59.2.105.



15. Ding C., Parameswaran V., Cicuttini F., Burgess J., Zhai G., Quinn S., Jones G. Association between leptin, body composition, sex and knee cartilage morphology in older adults: the Tasmanian older adult cohort (TASOAC) study. *Ann Rheum Dis.* 2008. Vol. 67, Iss. 9. P. 1256-1261. DOI: 10.1136/ard.2007.082651.
16. Анкудинов А.С. Иммуномодулирующие цитокины при хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с остеоартрозом коленных суставов // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015. Т. 137. № 6. С. 109-112.