



Значение инфрапателлярной жировой ткани в патогенезе остеоартрита коленного сустава: обзор зарубежной литературы

Ю.С. Корнева^{1,2}, М.Б. Борисенко¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Россия

Реферат

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний суставов среди взрослого населения. В настоящее время доказана роль вялотекущего воспаления и преобладания катаболических цитокинов над анаболическими при ОА. Доказано влияние ожирения на развитие ОА посредством выделения жировой тканью воспалительных медиаторов. Потенциальным донатором провоспалительных цитокинов и в том числе специфических провоспалительных цитокинов жировой ткани — адипокинов — является инфрапателлярная жировая ткань (жировое тело Гоффа). У здорового человека инфрапателлярная жировая ткань участвует в распределении механической нагрузки на сустав и метаболизме синовиальной жидкости. Инфильтрация инфрапателлярной жировой ткани макрофагами и лимфоцитами способствует не только выработке провоспалительных цитокинов, обладающих хондролитическими свойствами, но и поддержанию хронического воспаления в синовиальной оболочке, суставном хряще и субхондральной кости. Морфологические изменения в жировом теле Гоффа могут являться как индикатором воспалительного процесса в суставной полости, так и предиктором патологических изменений в суставе. Среди гистологических изменений для течения ОА важными являются инфильтрация макрофагами и лимфоцитами, фиброз, утолщение междольковых перегородок, уменьшение размеров жировых долек и адипоцитов и усиление васкуляризации. Морфологические изменения можно оценивать при помощи неинвазивного метода визуализации — магнитно-резонансной томографии, благодаря которой можно оценить наличие и выраженность синовита, утолщение синовиальной оболочки, отек, утолщение междольковых перегородок, уменьшение объема жирового тела Гоффа. Гистологические и томографические признаки потенциально могут быть использованы для оценки степени тяжести ОА и составления прогностических шкал. Инфрапателлярная жировая ткань также является источником мезенхимальных стволовых клеток, фенотипически сходных с хондроцитами, которые могут быть использованы для регенерации хрящевой ткани сустава при минимальном инвазивном вмешательстве для их получения.

Ключевые слова: инфрапателлярная жировая ткань, жировое тело Гоффа, остеоартрит коленного сустава, адипокины, коленный сустав, синовиальная оболочка, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Корнева Ю.С., Борисенко М.Б. Значение инфрапателлярной жировой ткани в патогенезе остеоартрита коленного сустава: обзор зарубежной литературы. *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-15999>.

Корнева Юлия Сергеевна; e-mail: ksu1546@yandex.ru

Рукопись получена: 25.09.2023. Рукопись одобрена: 23.11.2023. Статья опубликована онлайн: 01.12.2023.

© Корнева Ю.С., Борисенко М.Б., 2023



Role of Infrapatellar Fat Tissue in the Pathogenesis of Knee Osteoarthritis: A Review

Yulia S. Korneva^{1,2}, Marina V. Borisenko¹

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Abstract

Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint diseases in the adult population. The role of indolent inflammation and predominance of catabolic cytokines over anabolic ones in OA has now been proven. The influence of obesity on the development of OA by releasing inflammatory mediators by fat tissue has been confirmed. Infrapatellar fat tissue (Hoffa's fat pad) is a potential donor of proinflammatory cytokines, including specific fat tissue proinflammatory cytokines - adipokines. In a healthy person, infrapatellar fat tissue contributes to the distribution of mechanical load on the joint and metabolism of the synovial fluid. Infiltration of infrapatellar fat tissue by macrophages and lymphocytes leads not only to the production of proinflammatory cytokines with chondrolytic properties, but also to the maintenance of chronic inflammation in the synovial membrane, articular cartilage, and subchondral bone. Morphologic changes in Hoffa's fat pad can be both an indicator of the inflammatory process in the joint cavity and a predictor of pathologic changes of the joint. Among histological changes, infiltration with macrophages and lymphocytes, fibrosis, thickening of the interlobular septa, reduction in the size of fat lobules and adipocytes, and increased vascularization are important for the course of OA. Morphologic changes can be assessed using a non-invasive method - magnetic resonance imaging, which makes it possible to evaluate the presence and severity of synovitis, thickening of the synovial membrane, edema, thickening of the interlobular septa, and a decrease in the volume of Hoffa's fat pad. Histologic and tomographic signs can potentially be used to assess the severity of OA and develop prognostic scales. Infrapatellar fat tissue is also a source of mesenchymal stem cells phenotypically similar to chondrocytes, which can be used for regeneration of joint cartilage tissue with minimally invasive intervention to harvest them.

Key words: infrapatellar fat tissue, Hoffa's fat pad, knee osteoarthritis, adipokines, knee joint, synovial membrane, magnetic resonance imaging.

Cite as: Korneva Yu.S., Borisenko M.B. Role of Infrapatellar Fat Tissue in the Pathogenesis of Knee Osteoarthritis: A Review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-15999>.

✉ Yulia S. Korneva; e-mail: ksu1546@yandex.ru

Submitted: 25.09.2023. Accepted: 23.11.2023. Published Online: 01.12.2023.

© Korneva Yu.S., Borisenko M.B., 2023

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием суставов среди взрослого населения, а также частой причиной инвалидизации [1]: 8,9% населения имеют клинически значимые проявления этого заболевания [2], при этом наиболее часто поражается коленный сустав — у 6% [2]. Парадигма патогенеза ОА поменялась от представления о банальной деструкции суставного хряща вследствие травмы или привычного изнашивания с возрастом в сторону восприятия ОА как заболевания всего сустава, характеризующегося частичной утратой хряща, утолщением синовиальной оболочки, склерозом субхондральной кости и образованием остеофитов, а также изменениями в структуре суставов, связок и окружающих мышцах [3]. Отсутствие эффективных методов лечения и профилактики при возрастающей частоте встречаемости диктует необходимость поиска новых факторов, участвующих в становлении и прогрессировании ОА. В настоящее время существует несколько вариантов обоснования его патогенеза, однако общепризнанно, что главную роль в развитии данного заболевания играют вялотекущее воспаление и дисбаланс катаболических и анаболических цитокинов [4]. Ожирение вместе с метаболическим синдромом связаны с развитием провоспалительного состояния в организме за счет высвобождения цитокинов, которые запускают изменения в метаболизме хрящевой ткани [5, 6 7]. Известно, что жировая ткань продуцирует большое количество катаболических цитокинов (адипокинов), таких как адипонектин, лептин, резистин, хемерин, IL-6 и TNF- α [8]. Однако, помимо метаболической активности висцеральной жировой ткани, нельзя исключать влияние инфрапателлярной жировой ткани (жирового тела Гоффа) на развитие ОА коленного сустава [9], изучение которого является целью данного обзора.

Структурно-функциональная характеристика инфрапателлярной жировой ткани

Жировое тело Гоффа представляет собой скопление жировой ткани, расположенное под капсулой коленного сустава в непосредственной близости от синовиальной оболочки, то есть является внутрисуставным и внесиновиальным включением, покрытым синовиальной оболочкой [10]. Спереди оно ограничено нижней поверхностью надколенника и его связкой, сзади к ней прилегает синовиальная оболочка коленного сустава, передние рога менисков, мышечки и межмышечковая вырезка бедренной кости [11, 12]. В норме инфрапателлярная жировая ткань — это белая жировая ткань, клетки которой содержат одну большую каплю жира, окруженную ободком цитоплазмы с отнесенным на периферию ядром, что является ее осо-

бенностью. Жировое тело Гоффа сформировано в виде крупных долек, которые разделены тонкими соединительнотканными перегородками из коллагена I и III типов [13], который встроен в аморфное основное вещество, содержащее гликозаминогликаны. При этом процентное соотношение соединительной ткани здесь выше по сравнению с висцеральной жировой тканью, что связано с механической нагрузкой, которой подвержено жировое тело Гоффа [14, 15]. Его можно разделить на две части — наружную и внутреннюю [10]. Внутренняя часть — это сердцевина прокладки с твердой, похожей на подушку, жировой тканью, обладающая амортизирующими свойствами, в то время как внешняя представляет собой мягкую жировую ткань, окружающую внутреннюю часть. Периферия жирового тела Гоффа хорошо васкуляризирована, центр васкуляризован слабо; кровоснабжение осуществляется посредством артериальной сети, сформированной верхней и нижней коленными артериями, соединенными тремя горизонтальными анастомозами [15]. Инфрапателлярная жировая ткань имеет лимфатические сосуды, а также богато иннервирована и содержит значительное количество субстанции P, которая высвобождается из первичных афферентных нервных окончаний и играет важную роль при хроническом воспалении, что во многом определяет развитие болевого синдрома при ОА [16]. Переднемедиальная ее часть иннервируется ветвями подкожного, большеберцового и запирательного нервов и нервом широкой медиальной мышцы, в то время как переднебоковая часть снабжается ветвями от нерва широкой латеральной мышцы, а также большеберцовым, возвратным малоберцовым и общим малоберцовым нервами [10].

Считается, что основной функцией жирового тела Гоффа является распределение механической нагрузки на сустав [14]. Помимо этого оно может участвовать в секреции и распределении синовиальной жидкости и стабилизации надколенника [14, 15, 17]. Тесная анатомическая связь инфрапателлярной жировой ткани и синовиальной оболочки позволяет выделить эти два образования в структурно-функциональную единицу коленного сустава [18].

Роль инфрапателлярной жировой ткани в патогенезе остеоартрита коленного сустава

Инфильтрация жировой ткани любой локализации макрофагами 1 и 2 типов [3] и лимфоцитами [19] запускает выделение многочисленных провоспалительных медиаторов, которые активируют деструктивные процессы в суставном хряще [17, 20, 21], что является одним из ключевых звеньев патогенеза ОА и сопровождается в дальнейшем

воспалением в синовиальной оболочке, суставном хряще и субхондральной кости. Это дополнительно стимулирует хондролитический эффект за счет ингибирования синтеза протеогликанов в хондроцитах человека и активации выработки катаболических молекул и провоспалительных цитокинов уже непосредственно хондроцитами [22]. Инфрапателлярная жировая ткань, способная выделять такие адипокины, как адипонектин, адипсин, лептин, резистин и висфатин, является паракринным источником факторов роста и цитокинов для синовиальной оболочки коленного сустава [5]. При этом количество провоспалительных цитокинов, секретируемых инфрапателлярной жировой тканью, коррелирует с системным воспалением в подкожно-жировой клетчатке при метаболическом синдроме [23]. Однако их локальная секреция в суставе значительно превышает таковую в подкожно-жировой клетчатке [13].

Лептин способствует пролиферации остеобластов и гипертрофии хондроцитов, выработке остеокальцина, который стимулирует эндохондральное окостенение и образование остеофитов, характерных для ОА [24]. Также лептин стимулирует продукцию хондроцитами матриксных металлопротеиназ 1-го и 3-го типов, простагландина E, NO, IL-6 и IL-8, что приводит к разрушению хряща [25]. Кроме того, IL-6 подавляет синтез коллагена II типа, усиливает опосредованную IL-1 β дегенерацию протеогликанов и индуцирует выделение различных металлопротеиназ, включая ADAMTS (A-дезинтегрин и металлопротеиназы, содержащие мотив тромбоспондина), которые вносят дополнительный вклад в дегенерацию хряща [13, 26]. Механизм действия резистина при ОА окончательно не установлен, считается, что он способен усиливать выработку хондроцитами таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, CCL2, CCL3, CCL4 и TNF- α [27]. Адипонектин является противовоспалительным цитокином, который стимулирует выработку макрофагами 2-го типа другого противовоспалительного цитокина IL-10 [25].

Воспалительная инфильтрация инфрапателлярной жировой ткани способствует возникновению болевого синдрома за счет выделения нервными окончаниями вещества P и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), которые участвуют в образовании болевых импульсов в периферической нервной системе и дополнительно могут стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-8 различными типами клеток [13].

Механическая нестабильность при ОА вызывает клеточную и молекулярную реакцию в субхондральном слое кости, активирующую неоваскуляризацию и воспаление. Впоследствии на

поздних стадиях ОА развиваются кисты субхондральной кости, а также остеофиты и склероз. Поврежденные остеобласты экспрессируют высокие уровни провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые вовлекают иммунные клетки и клетки-предшественники, запуская склероз и ремоделирование кости. Склероз может усиливаться под воздействием активированных макрофагов, которые в большом количестве содержатся в жировом теле Гоффа [24].

Роль инфрапателлярной жировой ткани в патогенезе ОА коленного сустава подтверждена в эксперименте с его удалением у морских свинок, что приводило к формированию в суставе соединительной ткани, уменьшению содержания провоспалительных медиаторов, адипокинов, снижению частоты формирования остеофитов и дегенеративных изменений хряща по данным микро-КТ, гистологического, иммуногистохимического и биомеханического исследований [23]. Предполагается, что инъекции глюкокортикостероидов в жировое тело Гоффа (вне полости сустава) могут уменьшать воспаление и облегчать клиническое течение ОА, оказывая противовоспалительный эффект, учитывая паракринное влияние инфрапателлярной жировой ткани на синовиальную оболочку, предупреждая неблагоприятное влияние глюкокортикостероидов на сам хрящ и субхондральную кость [28].

Морфологические изменения инфрапателлярной жировой ткани и их прогностическое значение для течения остеоартрита коленного сустава

Характерными морфологическими изменениями инфрапателлярной жировой ткани у пациентов с ОА коленного сустава являются ее инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками [20], развитие фиброза с утолщением междольковых перегородок, уменьшение размеров жировых долек и размеров адипоцитов, а также усиление васкуляризации [12, 29].

Макрофаги M1 инфрапателлярной ткани, T- и B-лимфоциты выделяют провоспалительные цитокины и стимулируют пролиферацию и дифференцировку фибробластов, синтез коллагена, вызывая фиброзирование синовиальной оболочки и связок коленного сустава, что делает их более плотными и ригидными [24]. Предполагают, что макрофаги жирового тела Гоффа также участвуют в формировании субхондрального склероза: они продуцируют большое количество провоспалительных медиаторов, включая TGF- β , который способствует образованию остеофитов и склерозу субхондральной кости по мере прогрессирования ОА [24]. Фиброз инфрапателлярной жировой ткани запускается за счет повышения количества цито-

кинов, способствующих пролиферации и созреванию фибробластов в зоне воспаления, таких как IL-6, IL-8, простагландина F2a и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста фибробластов- β (FGF- β). При увеличении объема инфрапателлярной жировой ткани у пациентов с ожирением возникает ее гипоксия, которая также индуцирует развитие фиброза под влиянием фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (HIF-1 α), активирующего пролиферацию фибробластов [30]. Появление фиброза сопровождается усилением секреции таких молекул, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста соединительной ткани (CTGF), фибробластами [12, 31] и снижением эффективности механической защиты сустава за счет повышения жесткости жировой подушки [12, 13, 32]. При моделировании химически индуцированного фиброза инфрапателлярной жировой ткани его выраженность коррелировала с выраженностью дегенерации хряща и болевого синдрома [22].

Инфильтрация жировой ткани макрофагами 1-го и 2-го типов, лимфоцитами и тучными клетками с последующей секрецией провоспалительных цитокинов вызывает отек и нарушает способность инфрапателлярной жировой ткани ослаблять механическое воздействие и гравитационную нагрузку на сустав во время движения, что усиливает его механическое повреждение [13]. Клетки воспалительного инфильтрата также взаимодействуют с резидентными макрофагами и адипоцитами [22]. Известно, что адипоциты, полученные из инфрапателлярной жировой ткани, могут регулировать проникновение макрофагов и CD4+ T-клеток в синовиальную оболочку за счет выделения липидов [5, 11, 13]. Свободные жирные кислоты, обнаруженные в кондиционированной среде, полученной из адипоцитов жирового тела Гоффа, усиливают пролиферацию CD4+ T-клеток и их способность продуцировать интерферон- γ , а также могут снижать секрецию цитокина IL-12p40 макрофагами [5]. Наличие провоспалительных макрофагов типа M1 в жировом теле Гоффа способствует появлению в синовиальной оболочке сустава субпопуляции Th1 T-лимфоцитов, макрофагов, B-лимфоцитов и тучных клеток, продукции матриксных металлопротеиназ и дегенерации хрящевой ткани. Смена фенотипа макрофагов на противовоспалительный M2 подавляет секрецию провоспалительных цитокинов [13, 25], сменяя их на противовоспалительные медиаторы (аргиназу 1, антагонист рецептора IL-1, IL-10) и направляет дифференцировку лимфоцитов в сторону Th2 — все это запускает репаративные процессы [13].

Повышение уровня VEGF в ткани жирового тела Гоффа также наблюдается при ОА, что положительно коррелирует с васкуляризацией синовиаль-

ной оболочки, обеспечивая поступление клеток, формирующих воспалительный инфильтрат, и прогрессирование воспалительного процесса [13]. Наличие лимфоцитарной инфильтрации и усиление васкуляризации наблюдаются одновременно и в синовиальной оболочке, и в инфрапателлярной жировой ткани, что может свидетельствовать о формировании порочного круга, поддерживающего персистирующее воспаление [24].

Также для ОА характерно увеличение количества тучных клеток в инфрапателлярной жировой ткани. Тучные клетки продуцируют фермент триптазу, активируя матриксные металлопротеиназы типов 3 и 13, эффекты которых были упомянуты выше [13, 32].

Таким образом, гистологическое исследование инфрапателлярной жировой ткани с оценкой совокупности морфометрических показателей может со временем стать основой для оценки степени тяжести ОА либо создания прогностических шкал.

Выявление изменений инфрапателлярной жировой ткани с помощью методов визуализации и их прогностическое значение

Морфологические изменения инфрапателлярной жировой ткани могут быть зафиксированы на МРТ и стать прогностическими факторами для оценки риска развития ОА и его прогрессирования [33, 34].

Синовит и утолщение синовиальной оболочки относятся к наиболее типичным для ОА МРТ-признакам [28], которые сочетаются с воспалительными изменениями в инфрапателлярной жировой ткани в виде отека и утолщения междольковых перегородок [35]. Жировое тело Гоффа также претерпевает изменения: на поздних стадиях ОА наблюдается уменьшение его объема, площади поверхности, усиление гипоинтенсивного сигнала МРТ, что свидетельствует о фиброзировании [14]. Изменения, определяемые при МРТ-исследовании инфрапателлярной жировой ткани, могут быть использованы для формирования клинической системы оценки риска развития и прогрессирования ОА на основе обработки 3D-изображений МРТ в совокупности с анализом клинических данных: пола, возраста, индекса массы тела, травм и хирургических вмешательств в анамнезе [34, 35]. На данный момент существует полуколичественная система оценки изменения интенсивности МР-сигнала инфрапателлярной жировой ткани с помощью шкалы MR Imaging Osteoarthritis Knee Score (MOAKS) с оценкой такого параметра, как синовит Гоффа, который характеризует интенсивность сигнала и может принимать значения от 0 до 3 [36]. В исследовании K. Yu с соавторами показана прогностическая ценность исследования изменений инфрапателлярной жировой ткани, ко-

которые могут предсказать наличие ОА еще до клинической постановки диагноза [34]. Результаты исследования Н. Тап с соавторами демонстрируют связь между появлением гиперинтенсивных областей в инфрапателлярной жировой ткани, визуализируемых при помощи системы изображений с протонной взвешенной плотностью (PdWI), с выраженностью болевых ощущений у пациентов с ОА [37].

Сравнение результатов исследований для однозначного суждения о возможности использования структурных изменений в инфрапателлярной жировой ткани в качестве предиктора развития ОА затруднительно, поскольку применяются различные методы визуализации, а также разные методологические подходы, используемые для измерения на МРТ-снимках площади, объема и интенсивности сигнала [33].

Возможность использования инфрапателлярной жировой ткани в тканевой инженерии

Было установлено, что человеческие мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются мультипотентными и могут быть выделены из различных тканей взрослого человека, таких как костный мозг, жировая ткань и пуповинная кровь. Доказано, что МСК из инфрапателлярной жировой ткани обладают значительным хондрогенным потенциалом и могут стать клинически приемлемым источником хондрогенитических клеток [38]. Установлено, что их внутрисуставное введение улучшает клиническое течение ОА коленного сустава [39], тем более, что процедура получения МСК из жировой ткани менее инвазивна по сравнению с их получением из костного мозга, а МСК, полученные из внутрисуставных тканей сустава, более фенотипически сходны с хондроцитами [40]. Кроме того, L. Luo с соавторами продемонстрировали, что стволовые клетки, полученные из инфрапателлярной жировой ткани, могут формировать пространственный состав, имитирующий структуру нативного суставного хряща [41]. Культивирование МСК из инфрапателлярной жировой ткани на механически стабильной биоразлагаемой полимерной пленке в течение 28 дней приводило к образованию ткани, богатой сульфатированным гликозаминогликаном и коллагеном, которая потенциально может быть имплантирована в места

дефектов в качестве потенциального средства для регенерации дефектов хряща [42]. Основным ограничением хрящевых конструкций на основе МСК является индукция гипертрофического фенотипа во время дифференцировки *in vivo*, что приводит к эндохондральному окостенению. Однако через 8 нед. после внедрения гибридных структур, в которых МСК из инфрапателлярной жировой ткани и суставные хондроциты культивировались совместно, минерализация хряща была снижена, и фенотип был стабильным [43]. МСК инфрапателлярной жировой ткани могут накапливать большое количество гликозаминогликанов на агарозных гелях суставного хряща, тем самым улучшая механические свойства тканеинженерных конструкций суставных поверхностей [44]. Введение экзосом, полученных из МСК инфрапателлярной жировой ткани, уменьшает тяжесть течения ОА *in vivo* и ингибирует апоптоз хондроцитов, усиливает синтез матрикса и снижает экспрессию катаболических факторов *in vitro*. Механизм может быть связан с MiR100-5p-регулируемым ингибированием mTOR-пути аутофагии, что делает применение экзосом перспективным вариантом лечения ОА в будущем [45].

Таким образом, благодаря своему расположению, минимальной инвазивности получения и хондрогенному потенциалу МСК из инфрапателлярной жировой ткани могут быть использованы для лечения ОА для восстановления поврежденного хряща.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время инфрапателлярная жировая ткань привлекает к себе все больше внимания исследователей, занимающихся проблемой остеоартрита коленного сустава, ввиду ее разнонаправленного участия в становлении и прогрессировании данного заболевания. По данным литературы, существует теоретическая возможность использования морфологических и радиологических изменений ее структуры в качестве предиктора развития остеоартрита, что позволит обеспечить своевременную профилактику, а также стадировать процесс. Мезенхимальные стволовые клетки инфрапателлярной жировой ткани и продукты их метаболизма (экзосомы) являются перспективными в отношении замедления прогрессирования остеоартрита коленного сустава.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**Заявленный вклад авторов**

Корнева Ю.С. — концепция обзора, редактирование текста статьи.

Борисенко М.Б. — поиск и анализ источников литературы, написание текста статьи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Возможный конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие на публикацию. Не требуется.

DISCLAIMERS**Author contribution**

Korneva Yu.S. — concept formulation of review, drafting the article.

Borisenko M.B. — literature search and analysis, writing the article.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Disclosure competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable.

Consent for publication. Not required.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Cross M., Smith E., Hoy D., Nolte S., Ackerman I., Fransen M. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1323-1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
- Michael J.W., Schlüter-Brust K.U., Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(9):152-162. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152.
- Li Z., Huang Z., Bai L. Cell Interplay in Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:720477. doi: 10.3389/fcell.2021.720477.
- Molnar V., Matišić V., Kodvanj I., Bjelica R., Jeleč Ž., Hudetz D. et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
- Klein-Wieringa I.R., Kloppenburg M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Yusuf E., Kwekkeboom J.C., El-Bannoudi H. et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):851-857. doi: 10.1136/ard.2010.140046.
- Nedunchezhiyan U., Varughese I., Sun A.R., Wu X., Crawford R., Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022;13:907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750.
- Cajas Santana L.J., Rondón Herrera F., Rojas A.P., Martínez Lozano D.J., Prieto N., Bohorquez Castañeda M. Serum chemerin in a cohort of Colombian patients with primary osteoarthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2021;17(9):530-535. doi: 10.1016/j.reuma.2020.05.003.
- Xie C., Chen Q. Adipokines: New Therapeutic Target for Osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(12):71. doi: 10.1007/s11926-019-0868-z.
- Zapata-Linares N., Eymard F., Berenbaum F., Houard X. Role of adipose tissues in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(1):84-93. doi: 10.1097/BOR.0000000000000763.
- Jiang L.F., Fang J.H., Wu L.D. Role of infrapatellar fat pad in pathological process of knee osteoarthritis: Future applications in treatment. *World J Clin Cases.* 2019;7(16):2134-2142. doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2134.
- Ioan-Facsinay A., Kloppenburg M. An emerging player in knee osteoarthritis: the infrapatellar fat pad. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):225. doi: 10.1186/ar4422.
- Zeng N., Yan Z.P., Chen X.Y., Ni G.X. Infrapatellar Fat Pad and Knee Osteoarthritis. *Aging Dis.* 2020;11(5):1317-1328. doi: 10.14336/AD.2019.1116.
- Braun S., Zaucke F., Brenneis M., Rapp A.E., Pollinger P., Sohn R. et al. The Corpus Adiposum Infrapatellare (Hoffa's Fat Pad)-The Role of the Infrapatellar Fat Pad in Osteoarthritis Pathogenesis. *Biomedicines.* 2022;10(5):1071. doi: 10.3390/biomedicines10051071.
- Fontanella C.G., Belluzzi E., Pozzuoli A., Favero M., Ruggieri P., Macchi V. et al. Mechanical behavior of infrapatellar fat pad of patients affected by osteoarthritis. *J Biomech.* 2022;131:110931. doi: 10.1016/j.jbiomech.2021.110931.
- Macchi V., Stocco E., Stecco C., Belluzzi E., Favero M., Porzionato A. et al. The infrapatellar fat pad and the synovial membrane: an anatomo-functional unit. *J Anat.* 2018;233(2):146-154. doi: 10.1111/joa.12820.
- Bohnsack M., Meier F., Walter G.F., Hurschler C., Schmolke S., Wirth C.J. et al. Distribution of substance-P nerves inside the infrapatellar fat pad and the adjacent synovial tissue: a neurohistological approach to anterior knee pain syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005;125(9):592-597. doi: 10.1007/s00402-005-0796-4.
- He J., Ba H., Feng J., Peng C., Liao Y., Li L. et al. Increased signal intensity, not volume variation of infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: A cross-sectional study based on high-resolution magnetic resonance imaging. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2022;30(1): 10225536221092215. doi: 10.1177/10225536221092215.

18. Emmi A., Stocco E., Boscolo-Berto R., Contran M., Belluzzi E., Favero M. et al. Infrapatellar Fat Pad-Synovial Membrane Anatomic-Functional Unit: Microscopic Basis for Piezo1/2 Mechanosensors Involvement in Osteoarthritis Pain. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:886604. doi: 10.3389/fcell.2022.886604.
19. Belluzzi E., Macchi V., Fontanella C.G., Carniel E.L., Olivotto E., Filardo G. et al. Infrapatellar Fat Pad Gene Expression and Protein Production in Patients with and without Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6016. doi: 10.3390/ijms21176016.
20. Eymard F., Chevalier X. Inflammation of the infrapatellar fat pad. *Joint Bone Spine.* 2016;83(4):389-393. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.016.
21. Christoforakis Z., Dermizaki E., Paflioti E., Katrinaki M., Deiktakis M., Tosounidis T.H. et al. Correlation of systemic metabolic inflammation with knee osteoarthritis. *Hormones (Athens).* 2022;21(3):457-466. doi: 10.1007/s42000-022-00381-y.
22. An J.S., Tsuji K., Onuma H., Araya N., Isono M., Hoshino T. et al. Inhibition of fibrotic changes in infrapatellar fat pad alleviates persistent pain and articular cartilage degeneration in monoiodoacetic acid-induced rat arthritis model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(3):380-388. doi: 10.1016/j.joca.2020.12.014.
23. Afzali M.F., Radakovich L.B., Sykes M.M., Campbell M.A., Patton K.M., Sanford J.L. et al. Early removal of the infrapatellar fat pad/synovium complex beneficially alters the pathogenesis of moderate stage idiopathic knee osteoarthritis in male Dunkin Hartley guinea pigs. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):282. doi: 10.1186/s13075-022-02971-y.
24. Zhou S., Maleitzke T., Geissler S., Hildebrandt A., Fleckenstein F.N., Niemann M. et al. Source and hub of inflammation: The infrapatellar fat pad and its interactions with articular tissues during knee osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2022;40(7):1492-1504. doi: 10.1002/jor.25347.
25. Greif D.N., Kouroupis D., Murdock C.J., Griswold A.J., Kaplan L.D., Best T.M. et al. Infrapatellar Fat Pad/Synovium Complex in Early-Stage Knee Osteoarthritis: Potential New Target and Source of Therapeutic Mesenchymal Stem/Stromal Cells. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:860. doi: 10.3389/fbioe.2020.00860.
26. Wiegertjes R., van de Loo F.A.J., Blaney Davidson E.N. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(10):2681-2694. doi: 10.1093/rheumatology/keaa248.
27. Zhang Z., Xing X., Hensley G., Chang L.W., Liao W., Abu-Amer Y. et al. Resistin induces expression of proinflammatory cytokines and chemokines in human articular chondrocytes via transcription and messenger RNA stabilization. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):1993-2003. doi: 10.1002/art.27473.
28. Zhang Y., Ruan G., Zheng P., Huang S., Zhou X., Liu X. et al. Efficacy and safety of Glucocorticoid injections into Infrapatellar fat pad in patients with knee osteoarthritis: protocol for the GLITTERS randomized controlled trial. *Trials.* 2023;24(1):6. doi: 10.1186/s13063-022-06993-4.
29. Fontanella C.G., Belluzzi E., Pozzuoli A., Scioni M., Olivotto E., Reale D. et al. Exploring Anatomic-Morphometric Characteristics of Infrapatellar, Suprapatellar Fat Pad, and Knee Ligaments in Osteoarthritis Compared to Post-Traumatic Lesions. *Biomedicines.* 2022;10(6):1369. doi: 10.3390/biomedicines10061369.
30. Kitagawa T., Kawahata H., Aoki M., Kudo S. Inhibitory effect of low intensity pulsed ultrasound on the fibrosis of the infrapatellar fat pad through the regulation of HIF 1 α in a carrageenan induced knee osteoarthritis rat model. *Biomed Rep.* 2022;17(4):79. doi: 10.3892/br.2022.1562.
31. Favero M., El-Hadi H., Belluzzi E., Granzotto M., Porzionato A., Sarasin G. et al. Infrapatellar fat pad features in osteoarthritis: a histopathological and molecular study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1784-1793. doi: 10.1093/rheumatology/kex287.
32. Magarinos N.J., Bryant K.J., Fosang A.J., Adachi R., Stevens R.L., McNeil H.P. Mast cell-restricted, tetramer-forming tryptases induce aggrecanolytic metalloproteinase-3 and -13 zymogens. *J Immunol.* 2013;191(3):1404-1412. doi: 10.4049/jimmunol.1300856.
33. Martel-Pelletier J., Tardif G., Pelletier J.P. An Open Debate on the Morphological Measurement Methodologies of the Infrapatellar Fat Pad to Determine Its Association with the Osteoarthritis Process. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(3):76-80. doi: 10.1007/s11926-022-01057-7.
34. Yu K., Ying J., Zhao T., Lei L., Zhong L., Hu J. et al. Prediction model for knee osteoarthritis using magnetic resonance-based radiomic features from the infrapatellar fat pad: data from the osteoarthritis initiative. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(1):352-369. doi: 10.21037/qims-22-368.
35. Fischer M.A. From Morphology to Biomarker: Quantitative Texture Analysis of the Infrapatellar Fat Pad Reliably Predicts Knee Osteoarthritis. *Radiology.* 2022;304(3):622-623. doi: 10.1148/radiol.221094.
36. Hunter D.J., Guermazi A., Lo G.H., Grainger A.J., Conaghan P.G., Boudreau R.M. et al. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:990-1002. doi: 10.1016/j.joca.2011.05.004.
37. Tan H., Kang W., Fan Q., Wang B., Yu Y., Yu N. et al. Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted MR Imaging Findings of Infrapatellar Fat Pad Signal Abnormalities: Comparison Between Symptomatic and Asymptomatic Knee Osteoarthritis. *Acad Radiol.* 2023;30(7):1374-1383. doi: 10.1016/j.acra.2022.11.010.
38. Buckley C.T., Vinardell T., Kelly D.J. Oxygen tension differentially regulates the functional properties of cartilaginous tissues engineered from infrapatellar fat pad derived MSCs and articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(10):1345-1354. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.004.
39. Koh Y.G., Jo S.B., Kwon O.R., Suh D.S., Lee S.W., Park S.H. et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2013;29(4):748-755. doi: 10.1016/j.arthro.2012.11.017.
40. Segawa Y., Muneta T., Makino H., Nimura A., Mochizuki T., Ju Y.J. et al. Mesenchymal stem cells derived from synovium, meniscus, anterior cruciate ligament, and articular chondrocytes share similar gene expression profiles. *J Orthop Res.* 2009;27(4):435-441. doi: 10.1002/jor.20786.
41. Luo L., O'Reilly A.R., Thorpe S.D., Buckley C.T., Kelly D.J. Engineering zonal cartilaginous tissue by modulating oxygen levels and mechanical cues through the depth of infrapatellar fat pad stem cell laden hydrogels. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017;11(9):2613-2628. doi: 10.1002/term.2162.

42. Prabhakar A., Lynch A.P., Ahearne M. Self-Assembled Infrapatellar Fat-Pad Progenitor Cells on a Poly-ε-Caprolactone Film For Cartilage Regeneration. *Artif Organs*. 2016;40(4):376-384. doi: 10.1111/aor.12565.
43. Mesallati T., Sheehy E.J., Vinardell T., Buckley C.T., Kelly D.J. Tissue engineering scaled-up, anatomically shaped osteochondral constructs for joint resurfacing. *Eur Cell Mater*. 2015;30:163-185; discussion 185-186. doi: 10.22203/ecm.v030a12.
44. Mesallati T., Buckley C.T., Kelly D.J. Engineering cartilaginous grafts using chondrocyte-laden hydrogels supported by a superficial layer of stem cells. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(5):1343-1353. doi: 10.1002/term.2033.
45. Wu J., Kuang L., Chen C., Yang J., Zeng W.N., Li T. et al. miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis. *Biomaterials*. 2019;206:87-100. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.03.022.

Сведения об авторах

✉ Корнева Юлия Сергеевна — канд. мед. наук
Адрес: Россия, 191015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, д. 41
<https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>
e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Борисенко Марина Владимировна
<https://orcid.org/0000-0002-2684-2017>
e-mail: marina-borisenko-2000@mail.ru

Authors' information

✉ Yulia S. Korneva — Cand. Sci. (Med.)
Address: 41, Kirochnaya st., St. Petersburg, 191015,
Russia
<https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>
e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Marina V. Borisenko
<https://orcid.org/0000-0002-2684-2017>
e-mail: marina-borisenko-2000@mail.ru