Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 4, стр. 1009-1014

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 4, pp. 1009-1014

СВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНЫХ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 2-ГО, 3-ГО И 4-ГО ТИПОВ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ОСТЕОАРТРИТА

Александров В.А., Шилова Л.Н., Александров А.В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Резюме. Гиперфункция ангиопоэтин-подобных белков (АППБ), участвующих в поддержании хронического воспаления, может вести к прогрессированию артропатий различного генеза. Цель исследования – определение взаимосвязи сывороточного уровня ангиопоэтин-подобных белков 2-го, 3-го и 4-го типов с клинико-лабораторным характеристиками остеоартрита (ОА) и коморбидными состояниями. Было обследовано 42 больных ОА (женщин 78,6%, в возрасте 59,2±8,7 года и длительностью заболевания 8,9±5,5 года). Более выраженное поражение суставов (при оценке рентгенологической стадии) сопровождалось повышением уровня АППБ 4-го типа (p = 0,014). В группе больных ОА с наличием синовита были отмечены достоверно более высокие показатели АППБ 2-го и 4-го типов, чем у пациентов без явлений синовита (p = 0,039 и p = 0,021 соответственно). Содержание АППБ 4-го типа также было достоверно выше и у пациентов с высокими показателями СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) (p = 0,018). Коморбидный фон больных ОА в основном характеризовался ожирением (40,5%), артериальной гипертензией (АГ) (38%) и наличием метаболического синдрома (МС) (31%). Содержание АППБ 3-го типа у пациентов с МС было выше, чем у больных ОА без МС (p = 0.024). Содержание АППБ 4-го типа у пациентов с ожирением было выше, чем у больных ОА с нормальной массой тела (p = 0,027), а показатель АППБ 3-го типа в данной группе не достиг уровня статистической значимости (p = 0,052). Проведенный дисперсионный анализ также продемонстрировал значимое влияние степени ожирения на уровень АППБ 4-го типа (p = 0,034). Уровни АППБ 2-го, 3-го и 4-го типов в группах больных ОА с/без АГ не различались (p = 0,11, p = 0,055 и p = 0,09 соответственно), но при сравнении пациентов с различной степенью АГ разница в содержании АППБ 3-го типа достигла уровня статистической значимости (p = 0,049). Таким образом, АППБ демонстрируют различную зависимость от особенностей коморбидного фона у пациентов с ОА: АППБ 2-го типа ассоциируется с воспалительными процессами в суставах, АППБ 3-го типа с наличием МС и выраженностью АГ, а АППБ 4-го типа – с ожирением, воспалением и тяжестью поражения суставов.

Ключевые слова: остеоартрит, ангиопоэтин-подобные белки, синовит, ожирение, артериальная гипертензия, метаболический синдром

Адрес для переписки:
Александров Андрей Вячеславович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»
400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 76.
Тел.: 8 (8442) 78-90-98.
E-mail: imlab@mail.ru

Address for correspondence:
Andrey V. Aleksandrov
A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
76 Zemlyachki St
Volgograd
400138 Russian Federation
Phone: +7 (8442) 78-90-98.
E-mail: imlab@mail.ru

Образец цитирования:
В.А. Александров, Л.Н. Шилова, А.В. Александров «Связь сывороточных ангиопоэтин-подобных белков 2-го, 3-го и 4-го типов с клиническими проявлениями остеоартрита» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 1009-1014. doi: 10.46235/1028-7221-17240-AOS

© Александров В.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
V.A. Aleksandrov, L.N. Shilova, A.V. Aleksandrov "Association of serum angiopoietin-like proteins types 2, 3 and 4 with clinical manifestations of osteoarthritis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 1009-1014. doi: 10.46235/1028-7221-17240-AOS

© Aleksandrov V.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17240-AOS

ASSOCIATION OF SERUM ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEINS TYPES 2, 3 AND 4 WITH CLINICAL MANIFESTATIONS OF OSTEOARTHRITIS

Aleksandrov V.A., Shilova L.N., Aleksandrov A.V.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation
A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Abstract. Hyperactivity of angiopoietin-like proteins (ANGPTL) involved in persistence of chronic inflammation may lead to progression of different arthropathies. The purpose of the study was to evaluate interrelations between serum angiopoietin-like proteins types 2, 3 and 4 with clinical and laboratory characteristics of osteoarthritis (OA) and comorbid conditions. We have examined 42 OA patients (females, 78.6%; aged 59.2±8.7 years; mean disease duration of 8.9±5.5 years) More severe joint damage (assessed as radiological stage) was accompanied by an increased levels of ANGPTL type 4 (p = 0.014). The group of OA patients with synovitis had significantly higher rates of type 2 and type 4 ANGPTL than patients without synovitis (p = 0.039 and p = 0.021, respectively). The content of type 4 ANGPTL was also significantly higher in patients with increased values of ESR and C-reactive protein (CRP) (p = 0.018). The associated co-morbidities in OA patients were as follows: obesity (40.5%), arterial hypertension (AH) (38%) and features of metabolic syndrome (MetS) (31%). The levels of type 3 ANGPTL in patients with MetS was higher than in OA patients without MetS (p = 0.024). The levels of type 4 ANGPTL in obese patients was higher than in OA patients with normal body weight (p = 0.027), and the contents of type 3 ANGPTL in this group did not reach the level of statistical significance (p = 0.052). The dispersion analysis also showed a significant effect of obesity degree on the level of type 4 ANGPTL (p = 0.034). The levels of ANGPTL types 2, 3 and 4 did not differ between the groups of OA patients with/without AH (p = 0.11, p = 0.055 and p = 0.09, respectively). However, when comparing patients with different degrees of AH, the difference in ANGPTL type 3 levels reached the level of statistical significance (p = 0.049). In summary, ANGPTLs showed different dependence on the comorbid background in patients with OA: type 2 ANGPTL is associated with inflammatory processes in joints; type 3 ANGPTL correlates with presence of MetS and severity of AH. Type 4 ANGPTL is associated with obesity, inflammation and severity of joint damage.

Keywords: osteoarthritis, angiopoietin-like proteins, synovitis, obesity, arterial hypertension, metabolic syndrome

Введение

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное дегенеративное заболевание опорно-двигательного аппарата, основными патологическими изменениями которого являются деформация и разрушение суставного хряща, ремоделирование субхондральной кости и умеренное воспаление синовиальной оболочки [5]. Неуклонный ежегодный рост заболеваемости ОА не только среди пожилого населения, но и в более молодых демографических группах, накладывает значительное бремя на общественное здравоохранение [2, 15].

Сложный этиопатогенез ОА включает старение, ожирение, биомеханические, иммунные и генетические факторы, а также изменения гормонального фона и провоспалительные медиаторы [7, 13]. Несколько клеточных и молекулярных процессов участвуют в патологических изменениях при ОА, однако основные молекулярные регуляторы этих процессов до сих пор неясны [12]. Известно, что ангиопоэтин-подобные белки (АППБ; известно восемь типов белков) участвуют в восстановлении и ремоделировании поврежденных тканей, но гиперфункция некоторых типов АППБ также может вызывать и/или поддерживать хроническое воспаление, приводящее к прогрессированию артропатий различного генеза. Действие АППБ 2-го типа (АППБ-2) часто выражено в процессах, связанных со старением, ожирением, хронической гипоксией, а также эндотелиальной дисфункцией и развитием атеросклероза [12], АППБ 3-го типа (АППБ-3) ингибирует гидролиз триглицеридов липопротеинлипазой и облегчает прогрессирование ангиогенеза через связь с рецептором интегрина $\alpha v\beta_3$ [4], а АППБ 4-го типа (АППБ-4) участвует в воспалении, процессах резорбции костной ткани и деградации хряща, ангиогенезе и проницаемости сосудов [1, 9].

На фоне слабовыраженного хронического воспаления при ОА чрезмерной деградации хряща способствует семейство матриксных металлопротеиназ (путем разрушения сети коллагена хряща II типа) [10], а прогрессирование заболе-

вания тесно связано с повышенной экспрессией воспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNFα) в хряще и суставной жидкости, причем активность данных процессов может регулироваться АППБ-2 через сигнальные пути NF-κB и p38 MAPK через интегрин $\alpha_5\beta_1$ [12]. И если негативная роль АППБ-2 и АППБ-4 в патогенезе ОА признается [16], то роль АППБ-3 в хондрогенезе или регенерации хряща в настоящий момент окончательно не определена.

Цель исследования – определение взаимосвязи сывороточного уровня ангиопоэтин-подобных белков 2-го, 3-го и 4-го типов с клинико-лабораторным характеристиками остеоартрита и коморбидными состояниями.

Материалы и методы

В исследование были включены 42 больных ОА (женщин 78,6%, работающие 50%, с инвалидностью 14,3%). Средний возраст пациентов составлял 59,2±8,7 года, средняя длительность заболевания – 8,9±5,5 года. Генерализованная форма ОА отмечена у 76,2%; рентгенологическая стадия I – у 28,6%, II – у 33,3%, III – у 26,2%. Явления синовита были зарегистрированы у 28,6% больных ОА, наличие метаболического синдрома (МС) – у 31%, ожирение различной степени – у 40,5% (8 пациентов с I, 7 со II и 2 с III степенью ожирения). Диагностику МС проводили по критериям Международной Диабетической Федерации (IDF) 2006 года. Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан по формуле Кеттле (вес/рост^2). Образцы сыворотки крови пациентов с ОА были проанализированы с помощью иммуноферментного метода на содержание АППБ 2-го, 3-го, 4-го типов (использовали коммерческие тест-системы производства фирм RayBiotech, США и Cloud-Clone Corp., КНР). С-реактивный белок (СРБ) определяли методом латекс-агглютинации (норма – ≤ 6 мг/л), СОЭ (мм/ч) – по методу Вестергрена (норма для лиц старше 50 лет: мужчины – < 20 мм/ч, женщины – < 30 мм/ч). Стандартные методы биохимического исследования крови были использованы для определения активности аминотрансфераз, уровня холестерина (ХС), глюкозы крови (натощак), триглицеридов (ТГ), билирубина, креатинина общего белка и др.

Все статистические анализы проведены с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При представлении данных описательной статистики использовали M±SD (среднее значение ± стандартное отклонение). Категориальные переменные представлены в процентах (%). Использовали непараметрические методы анализа. Связь между количественными показателями рассчитывали с помощью корреляционного теста Спирмена (ρ). При определении межгрупповых различий использовали тест Манна–Уитни для независимых выборок, для множественных оценок содержания АППБ (≥ 3 групп) был применен непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса (Н-тест). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Средние показатели содержания АППБ в сыворотке крови пациентов с ОА составили: 3,63±1,92 нг/мл для АППБ-2, 466±272 нг/мл для АППБ-3 и 409±219 нг/мл для АППБ-4. Из всех представленных АППБ только АППБ-2 и АППБ-3 коррелировали между собой ($\rho = 0,32$, $p = 0,041$). АППБ-2 достоверно коррелировал с длительностью заболевания ($\rho = 0,35$, $p = 0,02$), уровнем глюкозы в крови ($\rho = 0,44$, $p = 0,003$), билирубином ($\rho = 0,27$, $p = 0,048$) и ИМТ ($\rho = 0,29$, $p = 0,043$); АППБ-3 коррелировал с уровнем глюкозы в крови ($\rho = 0,34$, $p = 0,025$), СРБ ($\rho = 0,29$, $p = 0,05$), креатинином ($\rho = 0,34$, $p = 0,028$), АСТ ($\rho = 0,29$, $p = 0,047$), общим холестерином ($\rho = 0,37$, $p = 0,019$) и ИМТ ($\rho = 0,38$, $p = 0,02$); АППБ-4 положительно коррелировал с СРБ ($\rho = 0,38$, $p = 0,013$), уровнем глюкозы в крови ($\rho = 0,29$, $p = 0,05$), ТГ ($\rho = 0,3$, $p = 0,027$), общим белком ($\rho = 0,32$, $p = 0,05$) и отрицательно с возрастом ($\rho = -0,33$, $p = 0,034$) и уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($\rho = 0,4$, $p = 0,009$).

Показатели АППБ у пациентов с ОА не различались в зависимости от формы заболевания ($p > 0,05$ для всех типов). У больных первичным генерализованным ОА наиболее часто отмечали поражение трех и более групп суставов (кисти, позвоночник, коленные и тазобедренные суставы). Более выраженное поражение суставов (при оценке рентгенологической стадии) сопровождалось повышением уровня АППБ-4 (Н-тест = 10,6, $p = 0,014$).

Посредством различных воспалительных цитокинов и медиаторов воспаление способно играть значимую роль в патогенезе ОА. АППБ различных типов и в различной степени могут способствовать хроническому воспалению суставного хряща и деградации хрящевого матрикса [12]. При оценке активности воспалительного процесса у больных ОА, включенных в исследование, ориентировались, в первую очередь, на наличие синовита и лабораторные показатели, характеризующие воспаление, такие как СОЭ и СРБ. В группе больных ОА с наличием синовита были отмечены достоверно более высокие показатели АППБ-2 и АППБ-4, чем у пациентов без явлений синовита ($p = 0,039$ и $p = 0,021$ соответственно). Содержание АППБ-4 также было достоверно выше и у пациентов с высокими показателями СОЭ и СРБ ($p = 0,018$) (табл. 1). Про-

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 2-ГО, 3-ГО И 4-ГО ТИПОВ (НГ/МЛ) В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ ОА

TABLE 1. LEVELS OF ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEINS TYPES 2, 3 AND 4 (NG/ML) IN GROUPS OF PATIENTS WITH OA

Показатели Parameters	**АППБ-2** ANGPTL2	**АППБ-3** ANGPTL3	**АППБ-4** ANGPTL4
ОА с синовитом OA with synovitis (n = 12)	4,65±2,09	594±310	588±295
ОА без синовита OA without synovitis (n = 30)	3,22±1,71*	415±242	337±128*
ОА с высокими значениями СОЭ/СРБ OA with high ESR/CRP values (n = 8)	5,01±2,42	650±313	632±310
ОА со значениями СОЭ/СРБ в пределах нормы OA with ESR/CRP values within normal limits (n = 34)	3,31±1,66	422±246	356±156*
ОА с МС OA with MetS (n = 13)	4,16±1,56	574±205	427±242
ОА без МС OA without MetS (n = 29)	3,39±0,04	418±268*	401±213
ОА с ожирением OA with obesity (n = 17)	3,76±1,25	513±229	487±238
ОА без ожирения OA without obesity (n = 25)	3,76±1,25	434±297*	356±193*
ОА с АГ OA with AH (n = 16)	4,35±2,26	592±319	496±277
ОА без АГ OA without AH (n = 26)	3,18±1,55	388±208*	354±158

Примечание. ОА – остеоартрит, АППБ – ангиопоэтин-подобный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, МС – метаболический синдром, АГ – артериальная гипертензия. M±SD – среднее и стандартное отклонение, * – статистически значимые различия в подгруппах.

Note. OA, osteoarthritis; ANGPTL, angiopoietin-like protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; MetS – metabolic syndrome; AH, arterial hypertension. M±SD, mean and standard deviation; *, statistically significant differences in subgroups.

верка наличия нелинейной зависимости между АППБ и маркерами воспаления (метод наименьших квадратов) показала только влияние СРБ на АППБ-2 (p = 0,04).

Ранее было показано, что на фоне хронического воспаления гиперхолестеринемия может способствовать развитию ОА через окислительный стресс и апоптоз хондроцитов, поэтому снижение уровня ХС показано пациентам с ОА, у которых наблюдается как дислипидемия, так и воспаление [17]. Данные корреляционного анализа продемонстрировали у больных ОА связь изучаемых АППБ с лабораторными показателями, характеризующими МС (глюкоза крови, ТГ, ХС). При оценке коэффициентов уравнения нелинейной зависимости из всех представленных маркеров МС только глюкоза крови оказывала значимое влияние на содержание АППБ-3 и АППБ-4 (p = 0,026 и p = 0,01 соответственно). МС был диагностирован у 31% больных ОА. Содержание АППБ-3 у пациентов с МС было выше, чем у больных ОА без МС (p = 0.024), уровни АППБ-2 имели тенденцию к росту при наличии МС (p = 0,07), а показатели АППБ-4 значимо не различались в данных группах (p > 0,05) (табл. 1).

В 40,5% случаев у больных ОА было выявлено ожирение. Содержание АППБ-4 у пациентов с ожирением было выше, чем у больных ОА с нормальной массой тела (p = 0,027), показатель АППБ-3 не достиг уровня статистической значимости (p = 0,052) (табл. 1). Проведенный дисперсионный анализ также продемонстрировал зна-

чимое влияние ожирения на уровень АППБ-4. Были получены данные о достоверных различиях показателей АППБ-4 у пациентов с ОА без ожирения (n = 25), первой (n = 8), второй (n = 7) и третьей (n = 2) степенью ожирения (Н-тест = 8,66, p = 0,034). Уровни АППБ-2 и АППБ-3 в данных группах не различались (p > 0,05).

Практически каждый второй больной ОА имеет сочетанную патологию, в структуре которой лидирующее положение наряду с ожирением занимают артериальная гипертензия, атеросклероз и ассоциированные с ними состояния [2]. В 38% случаев у пациентов с ОА отмечалось наличие артериальной гипертензии (АГ) различной степени выраженности. Уровни АППБ 2-го, 3-го и 4-го типов в группах больных ОА с/без АГ не различались (p = 0,11, p = 0,055 и p = 0,09 соответственно), но при сравнении пациентов с различной степенью АГ (легкая – 7, средняя – 6 и тяжелая – 3 человека) различия в содержании АППБ-3 достигли уровня статистической значимости (Н-тест = 7,83, p = 0,049).

В целом, АППБ демонстрируют различную зависимость от особенностей коморбидного фона у пациентов с ОА: АППБ-2 ассоциируется с воспалительными процессами в суставах, АППБ-3 с наличием МС и выраженностью АГ, а АППБ-4 – с ожирением, воспалением и тяжестью поражения суставов. АППБ-4 представляет собой многогранный секреторный белок с преимущественной экспрессией в жировой ткани и печени, способный не только играть важную роль в воспалении [3], метаболизме липидов и глюкозы, но и демонстрирующий связь с тяжестью ОА [11]. Было обнаружено существенное различие в экспрессии АППБ-4 в хондроцитах больных ОА по сравнению со здоровыми лицами [6]. Установлено, что подавление АППБ-4 (в моделях на животных) снижает воспаление и апоптоз хондроцитов, вызванные TNFα, а также снижает прогрессирование ОА посредством подавления сигнального пути сиртуина 1/NF-κB [8]. Более того, подавление АППБ-4 может предотвратить ожирение, вызванное диетой, уменьшить эктопическое накопление липидов и повысить чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе [14].

Продемонстрированные результаты исследований в совокупности предполагают, что АППБ-4, обладая способностью влиять на экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и других значимых для развития ОА медиаторов, может играть роль в прогрессировании воспаления и характеризовать различные фенотипические варианты данного заболевания. Точное определение роли АППБ-4 в развитии ОА имеет значение для поиска возможностей замедления прогрессирования заболевания, в том числе посредством разработки целевых терапевтических вмешательств.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ОА на содержание АППБ значимое влияние оказывают ожирение и наличие синовита, причем у больных с явлениями синовита на фоне выраженного воспаления (высокие показатели СОЭ и СРБ) отмечаются наиболее высокие показатели АППБ 4-го типа.

Список литературы / References

1. Османова Г.Я., Александров В.А., Александров А.В., Шилова Л.Н., Черкесова Е.Г., Александрова Н.В., Зборовская И.А. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и ангиопоэтиноподобный белок 4 типа как маркеры иммунного воспаления и остеопоротических процессов у больных ревматоидным артритом // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2. С. 393-400. [Osmanova G.Ya., Aleksandrov V.A., Aleksandrov A.V., Shilova L.N., Cherkesova E.G., Aleksandrova N.V., Zborovskaya I.A. Antibodies to cyclic citrullinated peptide and angiopoietin-like protein type 4 as markers of immune inflammation and osteoporotic processes in rheumatoid arthritis patients. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2024, Vol. 26, no. 2, pp. 393-400.* (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-ATC-2862.

2. Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н., Портянникова О.О. Частота остеоартрита и особенности коморбидного фона у пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу болей в суставах // Профилактическая медицина, 2021. Т. 24, № 1. С. 67-72. [Zwinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N., Portyannikova O.O. The incidence of osteoarthritis and features of the comorbid background in patients seeking medical help for joint pain. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 67-72.* (In Russ.)]

3. Aleksandrov V.A., Shilova L.N., Alekhina I.Y., Aleksandrova N.V., Nikitina N.V., Aleksandrov A.V. The role of angiopoethin-like protein 4 type in progression of inflammatory changes in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis., 2019, Vol. 78, s2, pp. 2022-2023.*

4. Biterova E., Esmaeeli M., Alanen H.I., Saaranen M., Ruddock L.W. Structures of Angptl3 and Angptl4, modulators of triglyceride levels and coronary artery disease. *Sci. Rep., 2018, Vol. 8, no. 1, 6752.* doi:10.1038/s41598-018-25237-7.

5. Goldring S.R., Goldring M.B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: Structure, function and cartilage-bone crosstalk. *Nat. Rev. Rheumatol., 2016, Vol. 12, pp. 632-644.*

6. He M., Yu Q., Xiao H., Dong H., Li D., Gu W. Screening and validation of key genes associated with osteoarthritis. *BMC Musculoskelet. Disord., 2024, Vol. 25, no. 1, 954.* doi: 10.1186/s12891-024-08015-7.

7. Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet, 2019, Vol. 393, pp. 1745-1759.*

8. Jia C., Li X., Pan J., Ma H., Wu D., Lu H., Wang W., Zhang X., Yi X. Silencing of angiopoietin-like protein 4 (Angptl4) decreases inflammation, extracellular matrix degradation, and apoptosis in osteoarthritis via the sirtuin 1/NF-kappaB pathway. *Oxid. Med. Cell. Longev., 2022, 1135827.* doi: 10.1155/2022/1135827.

9. Knowles H.J. Multiple roles of angiopoietin-like 4 in osteolytic disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne), 2017, Vol. 8, 80.* doi: 10.3389/fendo.2017.00080.

10. Ma C.H., Wu C.H., Jou I.M., Tu Y.K., Hung C.H., Hsieh P.L., Tsai K.L. PKR activation causes inflammation and MMP-13 secretion in human degenerated articular chondrocytes. *Redox Biol., 2018, Vol. 14, pp. 72-81.*

11. Mao G., Xu W., Wan L., Wang H., Xu S., Zhang L., Li S., Zhang J., Lai Z., Lan Y., Liu J. Unveiling the bioinformatic genes and their involved regulatory mechanisms in type 2 diabetes combined with osteoarthritis. *Front. Immunol., 2024, Vol. 15, 1353915.* doi: 10.3389/fimmu.2024.1353915.

12. Shan W., Cheng C., Huang W., Ding Z., Luo S., Cui G., Lu W., Liu F., Xu J., He W., Yin Z. Angiopoietin-like 2 upregulation promotes human chondrocyte injury via NF-κB and p38/MAPK signaling pathway. *J. Bone Miner. Metab., 2019, Vol. 37, no. 6, pp. 976-986.*

13. Sharma L. Osteoarthritis of the knee. *N Engl. J. Med., 2021, Vol. 384, pp. 51-59.*

14. Singh A.K., Chaube B., Zhang X., Sun J., Citrin K.M., Canfran-Duque A., Aryal B., Rotllan N., Varela L., Lee R.G., Horvath T.L., Price N., Suárez Y., Fernandez-Hernando C. Hepatocyte-specific suppression of ANGPTL4 improves obesity-associated diabetes and mitigates atherosclerosis in mice. *J. Clin. Invest., 2021, Vol. 131, e140989.* doi: 10.1172/JCI140989.

15. Sun A.R., Udduttula A., Li J., Liu Y., Ren P.G., Zhang P. Cartilage tissue engineering for obesity-induced osteoarthritis: physiology, challenges, and future prospects. *J. Orthop. Translat., 2021, Vol. 26, pp. 3-15.*

16. Thorin-Trescases N., Thorin E. Angiopoietin-like-2: a multifaceted protein with physiological and pathophysiological properties. *Expert. Rev. Mol. Med., 2014, Vol. 16, e17.* doi: 10.1017/erm.2014.19.

17. van Gemert Y., Kozijn A.E., Pouwer M.G., Kruisbergen N.N.L., van den Bosch M.H.J., Blom A.B., Pieterman E.J., Weinans H., Stoop R., Princen H.M.G., van Lent P.L.E.M. Novel high-intensive cholesterol-lowering therapies do not ameliorate knee OA development in humanized dyslipidemic mice. *Osteoarthritis Cartilage, 2021, Vol. 29, no. 9, pp. 1314-1323.*

Авторы:

Александров В.А. *— ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия*

Шилова Л.Н. *— д.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия*

Александров А.В. *— д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующий лабораторией функциональных методов исследования, ультразвуковой диагностики и восстановительной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия*

Authors:

Aleksandrov V.A., *Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; Junior Research Associate, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation*

Shilova L.N., *PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; Senior Researcher, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation*

Aleksandrov A.V., *PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Volgograd State Medical University; Head, Laboratory of Functional Research Methods, Ultrasound Diagnostics and Rehabilitation Therapy, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation*

Поступила 26.04.2025
Отправлена на доработку 15.05.2025
Принята к печати 22.06.2025

Received 26.04.2025
Revision received 15.05.2025
Accepted 22.06.2025