

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Кабалык М.А., Суняйкин А.Б., 2017
УДК 616.72-018.3-002-07:612.018
DOI:10.23888/PAVLOVJ20173391-398

**КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ДИСЛИПИДЕМИИ
И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ОСТЕОАРТРИТА**

М.А. Кабалык, А.Б. Суняйкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пр-т Острякова, 2, 690002, г. Владивосток, Российская Федерация

Цель работы: анализ липидных параметров и маркеров воспаления при метаболическом фенотипе (МФ) остеоартрита (ОА) во взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания. Обследовано 90 пациентов с ОА коленных суставов (средний возраст $64,66 \pm 8,43$ года), из них 37 человек – с сахарным диабетом 2 типа (группа МФ ОА). Группа контроля – 25 добровольцев, сопоставимых с основной по возрасту. У всех пациентов определяли показатели липидного спектра крови, интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), васкуло-эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), атеросклеротические изменения общей сонной артерии по данным ультразвукового исследования. Показано, что при МФ ОА пациенты имеют более высокий индекс атерогенности (по сравнению как с группой контроля, так и с больными с ОА без МФ), бóльшую толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии и дисбаланс цитокинов в пользу увеличения провоспалительных молекул. При этом, при МФ ОА зарегистрирована корреляционная связь атерогенных липидов с уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 β , ФНО- α), маркера повреждения эндотелия (VEGF-A) и клинических проявлений ОА. Таким образом, результаты проведенного анализа подтверждают важную роль дислипидемии и атеросклероза в патогенезе МФ ОА, в частности указывают на возможность интеграция факторов кардиоваскулярной коморбидности через молекулярные паттерны IL-1 β , ФНО- α , VEGF-A.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, метаболический фенотип, воспаление, дислипидемия, атеросклероз.

**CLINICAL AND MOLECULAR INTERRELATIONS OF DISLIPIDEMIA
AND METABOLIC PHENOTYPE OF OSTEOARTHRITIS**

M.A. Kabalyk, A.B. Sunyaykin

Pacific State Medical University,
Ostryakova Av., 2, 690002, Vladivostok, Russian Federation

The work purpose: analysis of lipid parameters and inflammation markers in metabolic phenotype (MPH) osteoarthritis (OA) in correlation with the clinical manifestations of the disease. The study involved 90 patients with OA of the knee (average age of 64.66 ± 8.43

year), of which 37 patients were with Diabetes mellitus type 2 (group MPh OA). 25 comparable volunteers were a control group. Lipid levels, interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor α (TNF- α), vasculo-endothelial growth factor A (VEGF-A), atherosclerotic changes of the common carotid artery by ultrasound were determined for all patients. It is shown that when MPh OA patients have a higher atherogenic index (as compared with the control group and patients with OA without the MPh), a greater thickness of the intima-media complex of the common carotid artery and the imbalance of cytokines in favor of increased pro-inflammatory molecules. In MPh OA group there was correlation of atherogenic lipids with proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α), a marker of endothelial damage (VEGF-A) and clinical manifestations of OA. Thus, the results of the analysis confirm the important role of dyslipidemia and atherosclerosis in the pathogenesis of MPh OA, in particular indicate the possibility of integrating factors of cardiovascular comorbidity via molecular patterns IL-1 β , TNF- α , VEGF-A.

Keywords: *osteoarthritis, osteoarthritis, metabolic phenotype, inflammation, dyslipidemia, atherosclerosis.*

Остеоартрит (ОА) – заболевание с высокой степенью ассоциации с сердечно-сосудистой патологией [1]. Современное понимание роли кардиоваскулярных факторов привело к дискриминации пациентов с ОА по уровню коморбидности. Данный подход обусловлен возможным влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [2]. Кроме того, существенную роль в развитии и ОА, и сердечно-сосудистой патологии играют метаболические факторы, наиболее значимо реализующиеся у больных с сахарным диабетом, ожирением и артериальной гипертонией [3, 4]. Так, доказано, что лептин является фактором деградации суставного хряща [5, 6], инсулинорезистентность, – фактором повреждения хондроцитов [7, 8]. С клинической точки зрения, метаболические факторы влияют на тяжесть ОА вне зависимости от возраста и массы тела пациентов [9]. А.С. Tsezou соавт. (2010) показали, что липиды способны депонироваться в суставном хряще [10]. Другие данные свидетельствуют о прямом влиянии дислипидемии на ремоделирование субхондральной кости на начальных этапах ОА [11]. W. De Munter с соавт. (2016) высказали предположение, что коррекция дислипидемии способна влиять на прогрессирование ОА [12].

С целью выделения пациентов с ОА и наличием метаболических факторов

риска было внедрено понятие «метаболического фенотипа» (МФ) ОА [5]. Вместе с тем, молекулярные механизмы влияния дислипидемии на патогенез ОА остаются недостаточно изученными, а исследования в этой области могут способствовать не только пониманию роли кардиоваскулярной коморбидности, но и позволят разработать эффективные стратегии совместного управления ОА и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Целью работы стал анализ липидных параметров и маркеров воспаления при МФ ОА во взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания.

Материалы и методы

В условиях ревматологического кабинета Владивостокской поликлиники №3 было обследовано 90 пациентов с ОА коленных суставов I-IV стадий по Kellgren, средний возраст которых составил 64,66 \pm 8,43 года. Из обследованных больных была выделена группа лиц (n=37) с сахарным диабетом 2 типа, которые составили группу МФ ОА. В качестве группы сравнения в исследование были включены 25 добровольцев, сопоставимых с основной группой по возрасту (59,53 \pm 9,69 лет, p>0,05), не имевших клинических и рентгенологических проявлений ОА. Все включенные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения были следующие: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в предыдущие

24 месяца, переломы мышечков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета.

При включении в исследование всем пациентам проводилась клиническая и рентгенологическая оценка суставного и сердечно-сосудистого статуса, выполнялось исследование крови с определением С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Для самостоятельной

оценки больным выраженности боли в суставах (в покое и при ходьбе, 5 вопросов), скованности (длительность и выраженность, 2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов) использовался опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster University). Также использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ) – от 0 (нет симптомов/ограничений) до 10 (максимальная выраженность симптомов/ограничений). Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметры, ед. измерения	ОА		Контроль, n=25
	МФ, n=37	не МФ, n=53	
Возраст, годы (M±m)	63,81±6,37	66,14±10,72	59,53±9,69
Длительность ОА, годы (Me [25; 75])	5 [2; 10]	5 [3; 10]	-
Распределение пациентов по стадиям ОА (Kellgren), n			
I	6	14	
II	22	29	
III-IV	9	10	-

У всех, включенных в исследование больных, определяли концентрацию в крови общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), бета-липопротеидов (бета-ЛП, колориметрическим методом), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП, гомогенным энзиматическим колориметрическим методом), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, количественным фотометрическим методом). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле:

$$ИА = (общий ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП.$$

В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли уровень интерлейкина 1-бета (IL-1β), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), васкулоэндотелиальный фактор роста А (VEGF-A). Для этой цели использовали коммерческие наборы ELISA kit Cloud-Clod (США). Исследование общей сонной артерии (ОСА) осуществляли на ультразвуковом аппарате ALOCA-2000: измеряли толщину комплек-

са интима-медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек и степень стеноза (%). Все измерения проводили на уровне средней трети ОСА. Критерием наличия атеросклероза в сонных артериях согласно действующим клиническим Рекомендациям Российского кардиологического общества являлось локальное утолщение участка сонной артерии более 1,3 мм.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством среднего значения и его стандартного отклонения (M±m), ранговых показателей – с помощью медианы (Me) и 25-го, 75-го перцентилей. Статистическую значимость различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли с помощью непараметрического z-критерия Манна–Уитни. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия показателей при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

В рамках настоящего исследования

был выполнен анализ показателей липидного профиля у больных ОА (табл. 2).

Таблица 2

Показатели липидного спектра и толщины КИМ ОСА в исследуемых группах

Параметры, ед. измерения	ОА		Контроль, n=25
	МФ, n=37	не МФ, n=53	
ОХ, ммоль/л	6,01±1,14	5,72±1,05	5,70±1,10
Бета-ЛП, ед.	48,00±12,00	48,00±2,00	46,00±9,00
ЛПВП, ммоль/л	1,48±0,14*	1,44±0,16*	1,79±0,10
ЛПНП, ммоль/л	4,13±0,09**	3,38±0,09	3,72±0,11
ЛПОНП, ммоль/л	0,46±0,03*	0,45±0,03*	0,28±0,01
ТГ, ммоль/л	1,36±0,08**	1,01±0,06*	0,54±0,06
ИА, абс.	3,89±0,51**	3,15±0,19	3,06±0,16
Толщина КИМ ОСА, мм	1,45±0,15**	1,40±0,17	1,06±0,10

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с группой контроля, p<0,05;

- различия статистически значимы по сравнению с группой ОА без МФ, p<0,05

Уровень общего ХС не имел статистически значимых различий в исследуемых группах больных с ОА (z=1,15, p=0,3) и в сравнении с контролем (z=1,16, p=0,3). Уровень ЛПВП у больных ОА не зависел от фенотипа (z=1,02, p=0,5), но был ниже в сравнении с контрольной группой (z=2,16, p=0,03). Концентрация ЛПНП оказалась выше у больных с МФ ОА, как по сравнению с больными ОА без МФ (z=2,20, p=0,03), так и по сравнению с контрольной группой (z=2,09, p=0,04). ЛПОНП были значимо выше у больных ОА относительно контроля (z=2,18, p=0,03), но не имели внутригрупповых различий в зависимости от наличия МФ (z=0,91, p=0,7). Уровень бета-ЛП в плазме крови не имел статистически значимых различий в исследуемых группах больных ОА (z=1,23, p=0,2), а также в сравнении с группой контроля (z=1,18, p=0,3). Максимальное содержание ТГ в плазме крови было зарегистрировано у больных ОА с МФ (по сравнению с группой без МФ и с группой контроля, z=2,56, p=0,02 и z=3,06, p=0,004 соответственно).

ИА также был выше у больных с МФ ОА (по сравнению с больными без МФ и контрольной группой, z=2,56, p=0,02 и z=3,06, p=0,004 соответственно). Также было выявлено, что толщина КИМ ОСА выше у больных ОА по сравнению с пациентами без данного заболевания (z=4,21, p=0,0003), при этом зависимости от фенотипа ОА зарегистрировано не было (z=1,09, p=0,5).

Исследование провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (табл. 3) показало, что концентрация ФНО-α выше у больных с МФ ОА по сравнению с группой ОА без МФ и группой контроля (z=2,44, p=0,02 и z=3,15, p=0,004 соответственно). При этом, содержание ФНО-α не имело значимых различий между группой ОА без МФ и группой контроля (z=1,18, p=0,3). Уровни IL-1β и VEGF-A были значимо выше у больных ОА по сравнению с контрольной группой (z=2,48, p=0,02 и z=3,92, p=0,001 соответственно), при этом максимально высокими они были у больных МФ ОА (относительно группы ОА без МФ: z=2,16, p=0,03 для IL-1β; z=3,01, p=0,01 для VEGF-A).

Таблица 3

Уровни ФНО-α, IL-1β, VEGF-A в исследуемых группах

Параметры, ед. измерения	ОА		Контроль, n=25
	МФ, n=37	не МФ, n=53	
ФНО-α, пг/мл	43,7±6,15**	35,6±3,88	31,5±4,13
IL-1β, пг/мл	129,4±19,42**	113,8±16,54*	63,4±10,09
VEGF-A, пг/мл	309,87±25,51**	244,44±26,07*	181,63±19,32

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с группой контроля, p<0,05;

- различия статистически значимы по сравнению с группой ОА без МФ, p<0,05

Далее были рассмотрены взаимосвязи клинических проявлений МФ ОА с содержанием липидов в сыворотке крови. Было выявлено, что уровень общего ХС имеет прямую корреляционную связь с уровнем боли по ВАШ ($r=0,41$, $p<0,05$), выраженностью дисфункции коленных суставов по WOMAC ($r=0,44$, $p<0,05$) и суммарным баллом по WOMAC ($r=0,55$, $p<0,05$). ЛПВП продемонстрировали обратную корреляционную связь с уровнем боли по ВАШ ($r=-0,55$, $p<0,05$), а также показателями скованности, боли и суставной дисфункции по версии WOMAC ($r=0,46$, $p<0,05$; $r=0,64$, $p<0,05$; $r=0,58$, $p<0,05$ соответственно), тогда как ЛПНП – прямую корреляционную связь с уровнем боли по ВАШ ($r=0,35$, $p<0,05$), но не показали статистически значимых связей с клиническими характеристиками по анкете WOMAC. Концентрация ЛПОНП статистически значимо коррелировала с уровнем боли по ВАШ ($r=0,35$, $p<0,05$) и следующими характеристиками по WOMAC: скованностью, дисфункцией суставов, болью и суммарным баллом ($r=0,35$, $p<0,05$; $r=0,44$, $p<0,05$; $r=0,35$, $p<0,05$; $r=0,40$, $p<0,05$ соответственно).

Также проанализированы взаимосвязи уровней липидов и провоспалительных цитокинов в группе больных МФ ОА. ФНО- α продемонстрировал прямую корреляционную связь с уровнем ЛПОНП ($r=0,46$, $p<0,05$) и обратную – с уровнем ЛПВП ($r=-0,52$, $p<0,05$), а IL-1 β – прямую корреляционную связь и с ЛПОНП, и с ЛПВП ($r=0,35$, $p<0,05$; $r=0,31$, $p<0,05$ соответственно). Уровень VEGF-A, как и ФНО- α , имеет прямую корреляционную связь с уровнем ЛПОНП ($r=0,39$, $p<0,05$) и обратную – с уровнем ЛПВП ($r=-0,35$, $p<0,05$). Кроме того, концентрация IL-1 β имеет прямую корреляционную связь с наличием атеросклеротических бляшек в ОСА ($r=0,77$, $p<0,05$), а VEGF-A – с толщиной КИМ и наличием атеросклеротических бляшек в ОСА ($r=0,35$, $p<0,05$; $r=0,74$, $p<0,05$ соответственно). Уровень боли, измеренный по ВАШ, прямо коррелировал с толщиной КИМ ОСА и наличием атеро-

склеротических бляшек там же ($r=0,58$, $p<0,05$; $r=0,88$, $p<0,05$ соответственно). Уровень боли и уровень скованности (по WOMAC) у пациентов с МФ ОА показали прямую корреляционную связь с наличием атеросклеротической бляшки в ОСА ($r=0,40$, $p<0,05$; $r=0,49$, $p<0,05$ соответственно). Уровень дисфункции суставов прямо коррелировал и с толщиной КИМ, и со степенью атеросклеротического стеноза ОСА ($r=0,62$, $p<0,05$; $r=0,51$, $p<0,05$ соответственно).

Таким образом, проведенный анализ липидного профиля у пациентов с ОА (МФ и без такового) в сравнении с пациентами без признаков ОА показал, что у больных ОА в целом наблюдается дисбаланс между липопротеидами низкой и высокой плотности, при этом больные с МФ ОА имели более высокий ИА. Также было продемонстрировано, что при МФ ОА наблюдается значимый дисбаланс цитокинов в сторону увеличения концентрации провоспалительных молекул. Эти данные согласуются с результатами других авторов, показавших усиление интенсивности маркеров воспаления при других метаболических нарушениях, например, при сахарном диабете [13, 14]. Увеличение маркеров воспаления в сочетании с эндотелиальной дисфункцией также является мощным фактором повреждения тканей суставов при ОА, в частности IL-1 β в суставном хряще инициирует активацию факторов эндотелиальной дисфункции и апоптоза [15].

Как показали результаты данного исследования, у больных МФ ОА наблюдается связь уровня провоспалительных цитокинов и маркера повреждения эндотелия с уровнем липидов: высокий уровень атерогенных липопротеидов (ЛПНП и ЛПОНП) ассоциирован с более высоким уровнем воспаления (ФНО- α , IL-1 β) и эндотелиального повреждения (VEGF-A). Наоборот, при высоких значениях ЛПВП наблюдаются значимо низкие уровни провоспалительных цитокинов и фактора эндотелиального повреждения. Близкие данные были получены в исследовании о влиянии атерогенной диеты и метаболиче-

ских факторов на повреждение хряща (Rao Z. с соавт., 2017). Авторы продемонстрировали, что метаболические факторы способны индуцировать интерлейкин-1-зависимую активацию матриксных металлопротеиназ и белков класса COL10, которые совместно приводят к деградации суставного хряща [15].

Также результаты нашего исследования показали связь уровня липидов плазмы крови с клиническими проявлениями ОА при его МФ. Выявлено, что высокоатерогенные фракции липидов (ЛПНП и ЛПОНП) ассоциируются с более высоким уровнем боли, скованности и функционального дефицита в суставах, в то время как антиатерогенные липиды (ЛПВП), наоборот, – с более низким уровнем клинических проявлений ОА. Объяснить этот факт следует тем, что метаболические факторы реализуются главным образом в субхондральной кости, которая обеспечивает рецепторные и трофические взаимодействия с суставным хрящом [16]. Ремоделирование субхондральной кости определяет при этом не только степень деградации суставного хряща за счёт утраты ключевых трофических паттернов, но и интенсивность боли и функционального дефицита при ОА. Можно предположить, что по мере прогрессирования заболевания происходит интеграция в суставной хрящ сосудов и нервов под влиянием ишемии и оксидативного стресса [15, 16], что в совокупности определяет выраженность клинических проявлений суставного синдрома при ОА.

Было также показано, что степень и выраженность атеросклеротических изменений сосудов в анализируемой категории пациентов с ОА связана, с одной стороны, с уровнем IL-1 β и VEGF-A, а с другой стороны, – с выраженностью функционального дефицита коленных суставов. Эти данные согласуются с результатами других исследований о роли сосудистого ремоделирова-

ния в патогенезе ОА [17], т.е. можно говорить о том, что атеросклероз, формирующийся в рамках кардиоваскулярного континуума, реализуется повсеместно; нарушение кровообращения в субхондральной кости приводит к ишемии и внутрикостной гипертензии, которая в свою очередь, приводит к ремоделированию тканей сустава.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного анализа продемонстрировали тесную взаимосвязь дислипидемии и атеросклероза с одной стороны и патогенеза, клинических проявлений метаболического фенотипа остеоартрита – с другой. Роль дислипидемии и атеросклероза при метаболическом фенотипе остеоартрита представляется сложной и многофакторной, реализующейся через молекулярные паттерны IL-1 β , ФНО- α , VEGF-A, путём импрегнации липидов в тканях суставов, а также ремоделирования сосудов, кровоснабжающих субхондральную кость [10, 18]. Депонирование липидов в субхондральной кости и суставном хряще, вероятно, приводит к активации макрофагов и выработке провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, ФНО- α) [19, 20], провоспалительные влияния которых, в свою очередь, способствуют экспрессии матриксных металлопротеиназ, факторов апоптоза и оксидативного стресса. Вторичное привлечение эндотелий-зависимых факторов тканевого повреждения потенциально может осуществляться через систему оксида азота и VEGF-A [15], что поддерживает процессы деградации и ремоделирования, способствует неоваскуляризации и неoinнервации тканей суставов.

Полагаем, что необходимо дальнейшее изучение интегративной теории патогенеза остеоартрита, которая позволит расшифровать механизмы развития и прогрессирования данного заболевания и определить оптимальные терапевтические стратегии с учётом его фенотипических особенностей.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Laskarin G., Persic V., Kukic S.R. Can pain intensity in osteoarthritis joint be indicator

of the impairment of endothelial function? // Med. Hypotheses. 2016. Vol. 94. P. 15-19.

2. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Vol. 22, №3. P. 363-388.

3. Стребкова Е.А., Соловьева И.В., Шарাপова Е.П. Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела // *Научно-практическая ревматология*. 2015. Т. 53, №4. С. 391-396.

4. Кабалык М.А. Клинико-патогенетическое значение артериальной гипертензии при остеоартрите // *Успехи современной науки*. 2017. Т. 2, №3. С. 112-116.

5. Onuora S. Osteoarthritis: metabolic syndrome and risk of knee OA // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2017. Vol. 13, №5. P. 257.

6. Sekar S., Shafie S.R., Prasadam I., Crawford R., Panchal S.K., Brown L. et al. Saturated fatty acids induce development of both metabolic syndrome and osteoarthritis in rats // *Sci. Rep*. 2017. №7. P. 46-57.

7. Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: the weight of waist circumference // *Ann. Phys. Rehabil. Med*. 2016. Vol. 59, №3. P. 157-160.

8. Ribeiro M., López de Figueroa P., Blanco F.J., Mendes A.F., Caramés B. Insulin decreases autophagy and leads to cartilage degradation // *Osteoarthritis Cartilage*. 2016. Vol. 24, №4. P. 731-739.

9. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36, №2. P. 403-409.

10. Tsezou A., Iliopoulos D., Malizos K.N., Simopoulou T. Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes // *J. Orthop. Res*. 2010. Vol. 28, №8. P. 1033-1039.

11. Hashimoto K., Mori S., Oda Y. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis // *Scand. J. Rheumatol*. 2016. Vol. 45, №5. P. 412-422.

12. De Munter W., van der Kraan P.M., van den Berg W.B., van Lent P.L. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammato-

ry osteoarthritis? // *Rheumatology (Oxford)*. 2016. Vol. 55, №1. P. 16-24.

13. Wang X., Hunter D., Xu J., Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. Vol. 23, №1. P. 22-30.

14. Le Clanche S., Bonnefont-Rousselot D., Sari-Ali E., Rannou F., Borderie D. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: a common link? // *Biochimie*. 2016. Vol. 121. P. 238-252.

15. Rao Z., Wang S., Wang J. Peroxiredoxin 4 inhibits IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis via PI3K/AKT signaling // *Biomed. Pharmacother*. 2017. Vol. 90. P. 414-420.

16. Jaiprakash A., Prasadam I., Feng J.Q., Liu Y., Crawford R., Xiao Y. Phenotypic characterization of osteoarthritic osteocytes from the sclerotic zones: a possible pathological role in subchondral bone sclerosis // *Int. J. Biol. Sci*. 2012. Vol. 8, №3. P. 406-417.

17. Кабалык М.А. Роль сосудистых факторов в патогенезе остеоартрита // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. №2. С. 50-55.

18. Chim S.M., Tickner J., Chow S.T., Kuek V., Guo B., Zhang G. et al. Angiogenic factors in bone local environment // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013. Vol. 24, №3. P. 297-310.

19. Alvarez-Garcia O., Rogers N.H., Smith R.G., Lotz M.K. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1 // *Arthritis Rheumatol*. 2014. Vol. 66, №7. P. 1779-1788.

20. Кабалык М.А. Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите // *Научно-практическая ревматология*. 2017. №2. С. 187-191.

References

1. Laskarin G, Persic V, Kukic SR. Can pain intensity in osteoarthritis joint be indicator of the impairment of endothelial function? *Med. Hypotheses*. 2016; 94: 15-9.

2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22 (3): 363-88.

3. Strebkova EA, Solovyeva IV, Shara-pova EP. Ocenka vlijanija medikamentoznoj terapii ozhirenija na klinicheskie projavlenija

osteoartroza kolennyh sustavov u zhenshin s izbytochnoj massoj tela [Evaluation of the impact of drug therapy for obesity on the clinical manifestation of knee osteoarthritis in overweight women]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija [Rheumatology Science and Practice]*. 2015; 53 (4): 391-6. (in Russian)

4. Kabalyk MA. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie arterial'noj gipertonii pri osteoartrite [Clinical and pathogenetical value of arterial hypertension in osteoarthritis]. *Uspehi sovremennoj nauki [Advances in modern science]*. 2017; 2 (3): 112-6. (in Russian)

5. Onuora S. Osteoarthritis: metabolic syndrome and risk of knee OA. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13 (5): 257.

6. Sekar S, Shafie SR, Prasadam I, Crawford R, Panchal SK, Brown L et al. Saturated fatty acids induce development of both metabolic syndrome and osteoarthritis in rats. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46-57.

7. Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: the weight of waist circumference. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016; 59 (3): 157-60.

8. Ribeiro M, López de Figueroa P, Blanco FJ, Mendes AF, Caramés B. Insulin decreases autophagy and leads to cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24 (4): 731-9.

9. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* 2013; 36 (2): 403-9.

10. Tsezou A, Iliopoulos D, Malizos KN, Simopoulou T. Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes. *J. Orthop. Res.* 2010; 28 (8): 1033-9.

11. Hashimoto K, Mori S, Oda Y. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2016; 45 (5): 412-22.

12. De Munter W, van der Kraan PM, van den Berg WB, van Lent PL. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55 (1): 16-24.

13. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (1): 22-30.

14. Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Sari-Ali E, Rannou F, Borderie D. Interrelations between osteoarthritis and metabolic syndrome: a common link? *Biochimie.* 2016; 121: 238-52.

15. Rao Z, Wang S, Wang J. Peroxiredoxin 4 inhibits IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis via PI3K/AKT signaling. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 90: 414-20.

16. Jaiprakash A, Prasadam I, Feng JQ, Liu Y, Crawford R, Xiao Y. Phenotypic characterization of osteoarthritic osteocytes from the sclerotic zones: a possible pathological role in subchondral bone sclerosis. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (3): 406-17.

17. Kabalyk MA. Rol' sosudistykh faktorov v patogeneze osteoartrita [The role of vascular factors in the pathogenesis of osteoarthritis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2017; 2: 50-5. (in Russian)

18. Chim SM, Tickner J, Chow ST, Kuek V, Guo B, Zhang G et al. Angiogenic factors in bone local environment. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013; 24 (3): 297-310.

19. Alvarez-Garcia O, Rogers NH, Smith RG, Lotz MK. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (7): 1779-88.

20. Kabalyk MA. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie belkov teplovogo shoka s massoj 70 i 27 kDa pri osteoartrite [Clinical and pathogenetic significance of heat shock proteins with a mass of 70 and 27 kD in osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija [Scientific and Practical Rheumatology]*. 2017; 2: 187-91. (in Russian)

Кабалык М.А. – к.м.н., ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток.

E-mail: maxi_maxim@mail.ru

Сунайкин А.Б. – лаборант Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, г. Владивосток.