



# Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита (предварительные результаты)

Е.А. Таскина<sup>✉1</sup>, Л.И. Алексеева<sup>1</sup>, Н.Г. Кашеварова<sup>1</sup>, Е.А. Стребкова<sup>1</sup>, К.М. Михайлов<sup>1</sup>, Е.П. Шарапова<sup>1</sup>,  
Н.М. Савушкина<sup>1</sup>, О.Г. Алексеева<sup>1</sup>, Т.А. Раскина<sup>2</sup>, Ю.В. Аверкиева<sup>2</sup>, Е.В. Усова<sup>2</sup>, И.Б. Виноградова<sup>3</sup>,  
О.В. Сальникова<sup>3</sup>, А.С. Маркелова<sup>3</sup>, А.М. Лила<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

<sup>3</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия

## Аннотация

**Цель.** В многоцентровом одномоментном исследовании оценить взаимосвязь гиперхолестеринемии (ГХС) с клинико-инструментальными и лабораторными параметрами при остеоартрите (ОА).

**Материалы и методы.** В исследование включены 183 пациента в возрасте 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА (АКР) коленных суставов I–III стадии, подписавших информированное согласие. Средний возраст пациентов составил 55,6±10,7 года (от 40 до 75), индекс массы тела – 29,3±6,3 кг/м<sup>2</sup>, длительность заболевания – 5 [1; 10] лет. На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включающая в себя антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по ВАШ, WOMAC, KOOS и сопутствующие заболевания. Всем пациентам проводились стандартная рентгенография и ультразвуковое исследование коленных суставов, лабораторное обследование.

**Результаты.** ГХС выявлена в 59% случаев. В зависимости от ее наличия или отсутствия пациенты распределены в 2 группы. Больные являлись сопоставимыми по индексу массы тела, объему талии и бедер, длительности заболевания, но значительно различались по возрасту. У лиц с повышенными значениями общего холестерина отмечались более высокие показатели боли по ВАШ, суммарного WOMAC и его составляющих, общей оценки состояния здоровья пациента, хуже данные по индексу KOOS и при ультразвуковом обследовании – меньшие размеры хрящевой ткани. При лабораторном обследовании у лиц с ГХС выявлялись большие значения не только холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, но и СТХ-II, COMP ( $p<0,05$ ). Однако после стратификации по возрасту многие первоначальные межгрупповые отличия утратили свою значимость, сохранились различия по боли WOMAC.

**Заключение.** Результаты исследования подтвердили высокую частоту ГХС при ОА (59%). У пациентов с ОА при наличии повышенных значений общего холестерина отмечается более интенсивная боль в коленных суставах.

**Ключевые слова:** остеоартрит, гиперхолестеринемия, дислипидемия, статины

**Для цитирования:** Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Михайлов К.М., Шарапова Е.П., Савушкина Н.М., Алексеева О.Г., Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В., Усова Е.В., Виноградова И.Б., Сальникова О.В., Маркелова А.С., Лила А.М. Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита (предварительные результаты). Терапевтический архив. 2024;96(5):471–478.

DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202702

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Таскина Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: braell@mail.ru

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, нач. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Кашеварова Наталья Гавриловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Стребкова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Михайлов Кирилл Михайлович – аспирант, врач-ревматолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Шарапова Евгения Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Савушкина Наталья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Алексеева Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отд-ния функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Раскина Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ

Аверкиева Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ

<sup>✉</sup>Elena A. Taskina. E-mail: braell@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8218-3223

Liudmila I. Alekseeva. ORCID: 0000-0001-7017-0898

Natalia G. Kashevarova. ORCID: 0000-0001-8732-2720

Ekaterina A. Strebkova. ORCID: 0000-0001-8130-5081

Kirill M. Mikhaylov. ORCID: 0009-0000-1481-7749

Evgeniia P. Sharapova. ORCID: 0000-0003-4242-8278

Natalya M. Savushkina. ORCID: 0000-0001-8562-6077

Olga G. Alekseeva. ORCID: 0000-0003-1852-1798

Tatiana A. Raskina. ORCID: 0000-0002-5804-4298

Julia V. Averkieva. ORCID: 0000-0001-8020-4545

## Relationship between hypercholesterolemia and osteoarthritis (preliminary results)

Elena A. Taskina<sup>✉1</sup>, Liudmila I. Alekseeva<sup>1</sup>, Natalia G. Kashevarova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Strebkova<sup>1</sup>, Kirill M. Mikhaylov<sup>1</sup>, Evgeniia P. Sharapova<sup>1</sup>, Natalya M. Savushkina<sup>1</sup>, Olga G. Alekseeva<sup>1</sup>, Tatiana A. Raskina<sup>2</sup>, Julia V. Averkieva<sup>2</sup>, Ekaterina V. Usova<sup>2</sup>, Irina B. Vinogradova<sup>3</sup>, Oksana V. Salnikova<sup>3</sup>, Aleksandra S. Markelova<sup>3</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

<sup>3</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the relationship of hypercholesterolemia (HCE) with clinical, instrumental, and laboratory parameters in osteoarthritis (OA) in a multicenter, cross-sectional study.

**Materials and methods.** The study included 183 patients aged 40–75 years, with a confirmed diagnosis of stage I–III OA (ACR) of the knee joints, who signed an informed consent. The mean age was 55.6±10.7 years (40 to 75), body mass index was 29.3±6.3 kg/m<sup>2</sup>, and disease duration was 5 [1; 10] years. For each patient, a case record form was filled out, including anthropometric indicators, medical history, clinical examination data, an assessment of knee joint pain according to VAS, WOMAC, KOOS and comorbidities. All patients underwent standard radiography and ultrasound examination of the knee joints and laboratory tests.

**Results.** HCE was detected in 59% of patients. Depending on its presence or absence, patients were divided into two groups. Patients were comparable in body mass index, waist and hip measurement, and disease duration but differed significantly in age. Individuals with elevated total cholesterol levels had higher VAS pain scores, total WOMAC and its components, an overall assessment of the patient's health, a worse KOOS index, and ultrasound findings (reduced cartilage tissue). HCE patients showed high levels of cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, STX-II, and COMP ( $p<0.05$ ). However, after stratification by age, many initial intergroup differences became insignificant, and differences in the WOMAC pain score persisted.

**Conclusion.** The results of the study confirmed the high prevalence of HCE in OA patients (59%). Patients with OA and increased total cholesterol have more intense pain in the knee joints.

**Keywords:** osteoarthritis, hypercholesterolemia, dyslipidemia, statins

**For citation:** Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Strebkova EA, Mikhaylov KM, Sharapova EP, Savushkina NM, Alekseeva OG, Raskina TA, Averkieva JuV, Usova EV, Vinogradova IB, Salnikova OV, Markelova AS, Lila AM. Relationship between hypercholesterolemia and osteoarthritis (preliminary results). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):471–478. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202702

Достижения современной медицины, ее интеграция с другими науками, доступность высокотехнологичных методов терапии привели к увеличению продолжительности жизни населения во многих странах мира. Данные демографические трансформации внесли изменения в эпидемиологию заболеваемости и распространенности возраст-ассоциированных заболеваний. В частности, согласно данным глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Diseases) [1], проводившегося Всемирной организацией здравоохранения, с 1990 по 2019 г. распространенность остеоартрита (ОА) в мире повысилась на 113,25%. Увеличение числа пациентов с ОА становится все более серьезной проблемой общественного здоровья, определяющей серьезные страдания, потерю трудоспособности и снижение качества жизни миллионов жителей Земли [2, 3]. ОА относится к числу заболеваний, которые необходимо рассматривать как изначально коморбидные.

В настоящее время накапливается все больше доказательств о более высоких рисках развития сердечно-сосудистой патологии и летальности от кардиоваскулярных катастроф в сравнении с общей популяцией у лиц с ОА [4–6].

Подтверждению этому служит недавно опубликованный обзор метаанализов (2020 г.) [7], где показано, что при ОА независимо от локализации поражения на 21–53% повышается риск летальных исходов от сердечно-сосудистых причин (коэффициент риска – 1,21–1,53).

По данным крупномасштабной работы (оценка 5 метаанализов) N. Veronese и соавт. [8], наличие ОА коленного сустава значительно повышает шанс не только сердечно-сосудистой летальности (отношение шансов – ОШ 1,17, 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,34), но и субклинического атеросклероза (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,003–2,05). Недавно (2022 г.) вышедший систематический обзор (включено 49 исследований: 552 857 человек с ОА и 688 820 – группа контроля) и метаанализ (33 исследования) [5] еще раз доказали полученные ранее данные. Так, при ОА коленных или тазобедренных суставов шанс субклинического атеросклероза возрастал в 1,15 раза (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,01–1,31), при поражении суставов кистей – в 1,18 (ОШ 1,18, 95% ДИ 1,02–1,36). Авторы делают вывод о том, что ОА любой локализации ассоциируется с субклиническим атеросклерозом.

### Информация об авторах / Information about the authors

Усова Екатерина Владимировна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ

Виноградова Ирина Борисовна – канд. мед. наук, зав. ревматологическим центром ГУЗ УОКБ

Салникова Оксана Владимировна – врач-ревматолог ГУЗ УОКБ

Маркелова Александра Станиславовна – ревматолог ГУЗ УОКБ

Лила Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Ekaterina V. Usova. ORCID: 0000-0002-2988-1652

Irina B. Vinogradova. ORCID: 0000-0001-5052-912X

Oksana V. Salnikova. ORCID: 0000-0003-4068-6337

Aleksandra S. Markelova. ORCID: 0000-0002-3845-6498

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Именно гиперхолестеринемия (ГХС) является одним из основных предикторов развития и прогрессирования атеросклероза; значения общего холестерина (ОХС) входят в рекомендации для определения стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и прогнозирования риска основных осложнений, так как атерогенные сдвиги в липидном профиле часто сопровождаются ГХС. Метаанализ 2017 г. (14 843 лица с ОА, контроль – 196 168 человек) [9] показал, что дислипидемия (состояние, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы) статистически значимо чаще регистрируется при ОА (соответственно в 30% случаев в основной группе и только в 8% у лиц без ОА). При этом шанс выявления дислипидемии почти в 2,3 раза увеличивался при ОА коленных суставов (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,33–3,89;  $p=0,003$ ) и в 2 раза – при ОА суставов кистей (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,46–3,07;  $p<0,0001$ ).

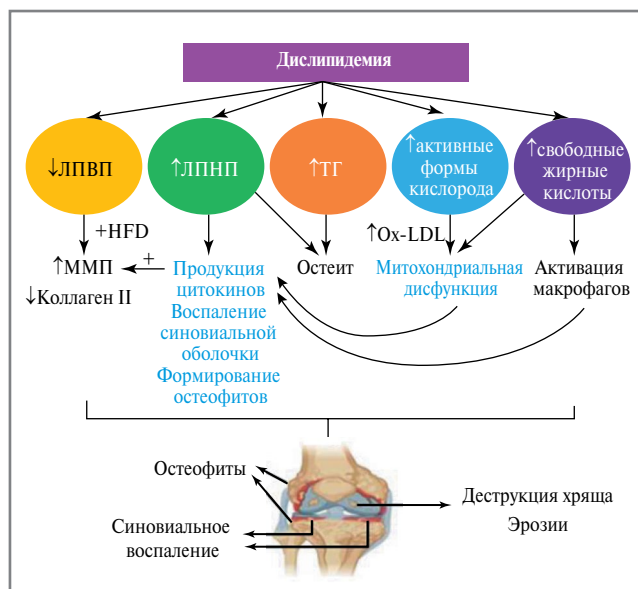
В литературе появляется все больше работ, свидетельствующих о том, что повышение ОХС, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови ассоциировано не только с развитием ОА, но и с его прогрессированием (рис. 1) [10–12]. Согласно данным J. Xiong и соавт. [13], которые провели метаанализ (53 955 участников, включая 22 501 пациента с ОА, из них 19 733 лица с поражением суставов кистей, 2679 – коленных и 89 – тазобедренных суставов), наличие дислипидемии значительно увеличивало шанс развития заболевания (для исследований «случай-контроль»: ОШ 1,37, 95% ДИ 1,27–1,46; одномоментных: ОШ 1,33, 95% ДИ 1,21–1,46). В крупномасштабной работе корейских коллег (2021 г.) [14] продемонстрировано повышение вероятности симптоматического ОА при ГХС (ОШ 1,24, 95% ДИ 1,02–1,52;  $p=0,033$ ). Однако в некоторых исследованиях не выявлены данные ассоциации [15–17]. В частности, Y. Xie и соавт. [18] анализировали взаимосвязь между метаболическим синдромом (МС) и его компонентами (ожирение, артериальная гипертензия – АГ, дислипидемия и гипергликемия) с ОА коленных суставов по материалам 40 статей. Результаты показали, что шанс рентгенологического ОА значимо повышается при МС, АГ и гипергликемии; симптоматического – при МС и АГ. Не установлено влияние дислипидемии на риски развития как рентгенологических, так и симптоматических признаков ОА (соответственно ОШ 1,22, 95% ДИ 0,97–1,53 и ОШ 1,05, 95% ДИ 0,96–1,15).

Таким образом, информация о влиянии нарушенного липидного обмена на течение ОА остается противоречивой. В связи с этим на первоначальном этапе мы решили в многоцентровой программе изучить взаимосвязь между ОА и ГХС.

**Цель работы** – в многоцентровом одномоментном исследовании оценить взаимосвязь ГХС с клинико-инструментальными и лабораторными параметрами при ОА.

### Материалы и методы

Данное многоцентровое одномоментное исследование выполнено в рамках проспективной научной программы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» и основано на изучении популяции больных первичным ОА различной локализации с обязательным вовлечением коленных суставов. В данной программе участвует несколько исследовательских центров: ФГБОУ ВО КемГМУ, ГУЗ УОКБ и ФГБНУ «НИИ ревматоло-



**Рис. 1.** Возможное влияние дислипидемии на ОА.

Адаптировано [10].

**Fig. 1.** Possible effect of dyslipidemia on osteoarthritis.

Adapted from [10].

логии им. В.А. Насоновой» (выполняет роль координирующего центра).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины 40–75 лет с первичным тибιοфemorальным ОА коленных суставов, соответствующие критериям ACR (1986 г.), с любой интенсивностью боли при ходьбе, I–III рентгенологических стадиями по Келлгрeну–Лоуренсу, подписавшие информированное согласие.

Критерии невключения: вторичный ОА коленных суставов, IV рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Келлгрeну–Лоуренсу, другие ревматические заболевания.

На каждого больного заполнялась унифицированная индивидуальная карта, включавшая антропометрические данные (рост, масса тела, объем талии – ОТ и бедер – ОБ, индекс массы тела – ИМТ), анамнез заболевания, данные клинического обследования, в том числе оценку боли в коленных суставах по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показатели опросников: индекс, оценивающий состояние больных ОА (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC), шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни (Knee Injury&Osteoarthritis Outcome Score – KOOS), общую оценку состояния здоровья пациента (ОСЗП), а также сопутствующие заболевания и их терапию. Большинству (96%) пациентов проведено биохимическое исследование: глюкоза, гликированный гемоглобин, ОХС, ЛПНП, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ТГ, мочевая кислота, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин. Пациентам из центра ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» выполнено иммунологическое исследование: С-реактивный белок, олигомерный матриксный белок хряща (COMP) в сыворотке крови и Cartilaps в моче (СТХ-II). Всем больным проводились рентгенография коленных суставов в положении стоя при фиксированном сгибании (в задне-передней проекции) и ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов, где определялись: наличие жидкости в заворотах сустава и остеофитов на краях суставных по-

**Таблица 1. Характеристика больных ОА, включенных в исследование****Table 1. Characteristics of OA patients included in the study**

Параметр	Пациенты с ОА (n=183)
Возраст, лет, <i>M±SD</i>	55,6±10,7
Длительность ОА, лет, <i>Me</i>	5 [1; 10]
Генерализованная форма ОА, %	29,2
ОТ, см, <i>M±SD</i>	91,1±13,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , <i>M±SD</i>	29,3±6,3
Стадия ОА, %	
I	44,5
II	39,4
III	16,1
Боль по ВАШ, мм, <i>Me</i>	42 [20; 57]
Боль по WOMAC, мм, <i>Me</i>	145 [69; 210]
Скованность по WOMAC, мм, <i>Me</i>	57 [25; 90]
ФН по WOMAC, мм, <i>Me</i>	570 [165; 210]
Суммарный WOMAC, мм, <i>Me</i>	754 [307; 1090]
Суммарный KOOS, б, <i>Me</i>	55,5 [42; 74]
ОСЗП, мм, <i>Me</i>	57 [25; 90]
Синовит клинически, %	35,9

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: *Me* – интерквартильный размах [25; 75-й перцентили]

верхностей костей, толщина синовиальной оболочки и суставного хряща на мышечках бедренных костей в передних и задних отделах.

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Используются методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного размаха (*Me* [25; 75-й перцентили]), а также параметрические (*t*-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Уилкоксона,  $\chi^2$ ) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% ДИ. Для выявления взаимной зависимости между переменными использовался корреляционный анализ, взаимосвязь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Предварительные данные представлены на 183 пациента (из них женщин – 95,3%, мужчин – 4,7%) из 3 исследовательских центров на территории Российской Федерации (Москва – 148 человек, Кемерово – 25 и Ульяновск – 10). Возраст пациентов варьировал от 40 до 75 лет, длительность заболевания – от 2 мес до 34 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. При оценке значимой сопутствующей патологии МС ( $n=180$ ) диагностирован у 93 (51,7%) пациентов, АГ ( $n=172$ ) – 54,1%, сахарный диабет ( $n=172$ ) – 12,2%, ишемическая болезнь сердца ( $n=171$ ) – 12,3%, нарушения ритма сердца ( $n=169$ ) – 15,4%, инфаркт миокарда в анамнезе ( $n=169$ ) – 0,6%, острое на-

**Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ОА, имевших и не имевших ГХС****Table 2. Comparative characteristics of OA patients with and without hypercholesterolemia (HCE)**

Параметр	Пациенты с ГХС (n=108)	Пациенты без ГХС (n=75)	<i>p</i>
Возраст, лет, <i>Me</i>	59,5 [52; 66]	51 [43; 61]	<b>0,001</b>
Длительность ОА, лет, <i>Me</i>	6 [2; 10]	3 [1; 10]	0,07
ОТ, см, <i>Me</i>	90 [84; 100]	88 [79; 97]	0,15
ОБ, см, <i>Me</i>	109 [102; 117]	104 [99; 115]	0,09
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , <i>Me</i>	29,4 [26; 32,8]	27,3 [23,1; 33,2]	0,15
Стадия ОА, %			Н.з.
I	38,5	53,1	
II	45,1	31,3	
III	16,5	15,6	
Размер хряща по передне-медиальной поверхности, мм, <i>Me</i>	1,5 [1; 1,6]	1,6 [1,4; 1,8]	<b>0,005</b>
Размер хряща по передне-латеральной поверхности, мм, <i>Me</i>	1,6 [1,4; 1,7]	1,7 [1,5; 1,8]	<b>0,007</b>
Боль по ВАШ, мм, <i>Me</i>	45 [30; 58]	34,5 [10; 55]	<b>0,02</b>
Боль по WOMAC, мм, <i>Me</i>	165 [110; 230]	127 [32,5; 152]	<b>0,0002</b>
Скованность по WOMAC, мм, <i>Me</i>	70 [40; 100]	36,5 [12,5; 75]	<b>0,0005</b>
ФН по WOMAC, мм, <i>Me</i>	610 [397; 811]	340 [75; 603]	<b>0,0007</b>
Суммарный WOMAC, мм, <i>Me</i>	861 [560; 1108]	502,5 [135; 804,5]	<b>0,0003</b>
Суммарный KOOS, б, <i>Me</i>	45 [30; 54]	34 [15; 45]	<b>0,006</b>

Примечание. Н.з. – не значимые различия ( $p > 0,05$ ).

рушение мозгового кровообращения в анамнезе ( $n=164$ ) – 3,7%, стеатоз печени ( $n=167$ ) – 15,6%, гиперурикемия ( $n=174$ ) – 28,2%. Курили на момент обследования ( $n=169$ ) – 11,2%.

## Результаты

ГХС (уровень ОХС  $\geq 5,0$  ммоль/л) зарегистрирована у 59% лиц ( $n=108$ ). В зависимости от наличия или отсутствия ГХС пациенты распределены в 2 группы (**табл. 2**). У лиц с повышенными значениями ОХС отмечались более высокие показатели боли по ВАШ, суммарного WOMAC и его составляющих (боль и функциональная недостаточность – ФН), ОСЗП, хуже данные по индексу KOOS и при УЗИ – меньшие размеры хрящевой ткани. При этом пациенты являлись сопоставимыми по ИМТ, ОТ, ОБ и длительности заболевания, но значимо различались по возрасту.



**Таблица 3. Лабораторные показатели и сопутствующие заболевания в зависимости от наличия или отсутствия ГХС**  
**Table 3. Laboratory tests and comorbidities, depending on the presence or absence of HCE**

Параметр	Пациенты с ГХС (n=108)	Пациенты без ГХС (n=75)	p
ЛПНП, ммоль/л, Me	4,05 [3,4; 4,6]	2,5 [2,1; 2,9]	<0,0001
ТГ, ммоль/л, Me	1,25 [0,8; 2,2]	1,1 [0,7; 1,4]	0,006
СТХ-II (n=148), нг/мл, Me	3,1 [2,3; 4,0]	2,4 [0,9; 3,1]	0,02
СОМР (n=148), нг/мл, Me	21,8 [14,4; 30,4]	15,6 [9,5; 22,6]	0,009
Стеатоз печени, %	22,8	4,5	0,002
АГ, %	60,2	44,1	0,04
Гиперурикемия, %	30,2	25	0,29

**Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с ОА, имевших и не имевших ГХС, сопоставимых по основным антропометрическим и клиническим параметрам**

**Table 4. Comparative characteristics of OA patients with and without HCE, comparable in basic anthropometric and clinical parameters**

Параметр	Пациенты с ГХС (n=104)	Пациенты без ГХС (n=55)	p
Возраст, лет, M±SD	57,2±9,4	57,4±8,8	0,9
Длительность ОА, лет, Me	6 [2; 10]	6 [2; 12]	0,49
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	29,8±5,8	30,5±7	0,48
Боль по WOMAC, мм, Me	166 [108; 230]	135 [78,5; 165]	0,02

При лабораторном обследовании (табл. 3) у лиц с ГХС выявлялось увеличение не только уровней ОХС, ЛПНП, ТГ, но и маркеров деградации хрящевой ткани (СТХ-II и СОМР); меньше – ЛПВП ( $p < 0,05$ ). Не выявлено отличий по другим параметрам, в том числе по С-реактивному белку и мочевиной кислоте. При наличии повышенных значений ОХС значимо чаще регистрировались АГ (ОР 1,36, 95% ДИ 1,01–1,86;  $p = 0,04$ ) и стеатоз печени (ОР 4,78, 95% ДИ 1,54–14,8;  $p = 0,002$ ).

В корреляционном анализе по Спирмену подтверждены позитивные взаимосвязи ( $p < 0,05$  для всех значений) между ГХС и возрастом ( $r = 0,25$ ), болью по ВАШ ( $r = 0,2$ ), суммарным индексом WOMAC ( $r = 0,28$ ) и его составляющими (боль  $r = 0,29$ , скованность  $r = 0,27$ , ФН  $r = 0,26$ ), ОСЗП ( $r = 0,21$ ), СТХ-II ( $r = 0,23$ ), СОМР ( $r = 0,32$ ); отрицательные – с толщиной хрящевой ткани (УЗИ;  $r = -0,26$ ).

Таким образом, впервые в многоцентровой программе показаны более тяжелые проявления ОА у лиц с повышенными значениями ХС. Однако пациенты с ГХС оказались старше, что не исключает влияние возраста на полученные

результаты, в связи с чем мы дополнительно провели статистические расчеты с поправкой на возраст. Для этого из общей выборки отобраны больные, которые сопоставимы по возрасту, а также по ОТ, ИМТ, длительности заболевания и рентгенологическим стадиям. При сопоставлении данных групп (табл. 4) многие первоначальные межгрупповые отличия утратили свою значимость, однако различия по боли WOMAC сохранили свою актуальность, позволяя судить о том, что у пациентов при наличии ГХС отмечается более интенсивная боль в коленных суставах. В корреляционном анализе подтверждена слабая связь между данными показателями ( $r = 0,21$ ).

## Обсуждение

Результаты нашего исследования подтвердили высокую частоту ГХС при ОА (59%). Однако следует отметить достаточно большую ее распространенность не только среди пациентов с ОА, но и в общей популяции в нашей стране. В частности, в крупномасштабном многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ (включены 21 048 участников в возрасте от 25 до 64 лет) распространенность ГХС (уровень ОХС  $\geq 5,0$  ммоль/л) в среднем составляла  $58,4 \pm 0,34\%$  [19]. В рамках исследования АЙСБЕРГ среди амбулаторных пациентов ( $n = 18 489$ ) старше 30 лет, имеющих АГ, сахарный диабет и/или ишемическую болезнь сердца, ГХС отмечена более чем у 80% участников [20]. Эти данные согласуются с результатами работы АРГО, включившей 18 273 лица высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска из различных федеральных округов РФ, где продемонстрировано повышение ОХС в 81,3% случаев у женщин и в 78,9% – у мужчин [21].

Распространенность ГХС может существенно варьировать по результатам различных исследований и зависит от контингента обследованных. В Китае при включении 11 953 пациентов в возрасте  $\geq 35$  лет в рамках национальной образовательной программы (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) повышение ОХС выявлено только в 16,4%, а один из типов дислипидемий – в 36,9% [22]. В недавно опубликованной работе (2022 г.) N. Hong и соавт. ( $n = 2631$  участник в возрасте от 18 до 85 лет) распространенность ГХС составила 26,3%, дислипидемии – 28,5% [23]. Данные Национального обследования состояния здоровья и питания в течение последних десятилетий свидетельствуют о неуклонном снижении числа лиц с уровнем ОХС  $\geq 240$  мг/дл (6,2 ммоль/л): менее чем у 17% взрослого населения США [24].

В настоящее время в мире не существует однозначно принятых разными профессиональными сообществами рекомендаций по ведению пациентов с ГХС, особенно при коморбидности. В частности, связь между ОА и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ГХС – как частный и прогностически важный предиктор) недостаточно хорошо изучена, и скрининг не рекомендуется для этой популяции ни в кардиологических руководствах, ни в рекомендациях по ОА.

Вместе с тем наши предварительные результаты могут свидетельствовать о более тяжелом клиническом течении (больше интенсивности боли) ОА при повышении ОХС. Недавно в одномоментной работе ( $n = 7438$  лиц в возрасте 60 лет и выше) с использованием данных Корейского национального исследования здоровья и питания (KNHANES-V, VI-1; 2010–2013) [14] продемонстрировано, что среди всех компонентов МС лишь ГХС значимо взаимосвязана с болью при ОА коленных суставов (ОШ 1,24, 95% ДИ 1,02–1,52;  $p = 0,033$ ). Полученные выводы согласуются с результатами ранее опубликованного исследования M. Zhou и соавт. [25] ( $n = 13 906$  лиц среднего и пожилого возраста), согласно кото-

рым боль в коленных суставах и симптоматический ОА значимо чаще встречались у пациентов с ГХС по сравнению с группой контроля (соответственно скорректированное ОШ 1,36–1,43 для боли и 1,49–1,57 – для симптоматического ОА). Причем повышение значений ОХС на 1 единицу способствовало увеличению риска боли на 8%. Интересные результаты представлены К. Zhang и соавт. [26], изучавшими тяжесть ОА в зависимости от концентрации различных типов липидов в сыворотке крови и синовиальной жидкости. В исследование включены 184 пациента с ОА, перенесших артроскопическое оперативное вмешательство или тотальное эндопротезирование коленных суставов, и 180 лиц контроля. У больных ОА в сыворотке крови регистрировались значимо более высокие уровни ОХС, ЛПНП и низкие – ЛПВП ( $p < 0,05$ ). Кроме того, авторами показано, что ЛПВП и аполипопротеин А1 (основной белок носителя «хорошего» ХС) в синовиальной жидкости отрицательно взаимосвязаны с повреждением хряща по данным патогистологического обследования, рентгенологической стадией и тяжестью симптомов, определяемых по WOMAC.

Потенциальные патофизиологические механизмы, объясняющие эти данные, до конца не известны. В экспериментальных моделях на мышах показано увеличение экспрессии матриксной металлопротеиназы (ММР)-3 (медиатор деградации коллагена) и дезинтегрина и металлопротеиназы с мотивами тромбоспондина (агреканаза суставного хряща – A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs-5 – ADAMTS-5) в синовиальной оболочке при гиперлипидемии [27]. Известно, что семейство ММР (группа из более чем 20 протеолитических ферментов) и агреканазы (подмножество дезинтегринов семейства ADAMTS) ответственны за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

В исследованиях на животных как *in vitro*, так и *in vivo* выявлена взаимосвязь между экспрессией ММР-1 и уровнями ХС [28, 29]. ММР-1 обладает уникальной способностью расщеплять тройную спираль коллагена (позволяет цепям «разматываться», делая их восприимчивыми к другим ММР), тем самым способствуя дальнейшей деградации хряща [30]. М. Куоко и соавт. [31] продемонстрировали, что уровни мРНК ММР-1 и ADAMTS-5 значительно выше в синовиальной оболочке плечевого сустава при повышенных значениях ОХС, чем в группе контроля ( $p = 0,023$  и  $0,025$  соответственно). Именно ADAMTS-5 считается наиболее «активной» – ответственной за патологическое расщепление агрекана (доказательства, полученные *in vitro*) [32].

В работах *in vitro* повышенный уровень окисленных ЛПНП тоже способствовал активации синовиальных клеток, таких как макрофаги, эндотелиальные клетки и синовиальные фибробласты, что приводило к высвобождению не только ММР, но и факторов роста и дифференцировки клеток, провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге вызывает воспаление и гибель хондроцитов [33]. Также на бычьих хондроцитах показано, что через лектиноповодный окислительный рецептор-1, который активно связывается с ЛПНП, происходит активация транскрипционного фактора и усиление продукции внутриклеточных уровней реактивных форм кислорода [28, 30]. Реактивные формы кислорода повреждают многие компоненты клетки, что может приводить к окислительному стрессу и преждевременному старению хондроцитов [34].

Отложения липидов в тканях суставов наблюдаются уже на ранних стадиях ОА до появления гистологических

изменений [35, 36]. Они обладают способностью воздействия на многие ткани суставов, вызывая митохондриальную дисфункцию, запуская процессы ангиопротекции и эктопического образования кости [36, 37]. Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования улучшили наше понимание связи между нарушенным липидным обменом и ОА, вместе с тем многие механизмы, лежащие в основе их сложного взаимодействия, остаются неясными, что требует дальнейшего изучения.

Подтверждение клинической значимости этой взаимосвязи в дальнейших наблюдениях, в том числе с акцентом на атерогенные липопротеиды, позволит рекомендовать внедрение в практику обследования пациентов с ОА изучения липидного профиля (в частности ОХС). Действительно назрела необходимость клинических исследований, проведенных в РФ, которые смогут ответить на некоторые вопросы: целесообразно ли в стратегию ведения пациента с ОА включать скрининг на липидный профиль, позволит ли нормализация жирового обмена улучшить течение этого заболевания? В настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих, что нормализация жирового обмена будет способствовать уменьшению рисков развития и прогрессирования ОА.

## Заключение

В многоцентровом одномоментном исследовании подтверждена высокая частота ГХС при ОА (59%).

Показана большая интенсивность боли в коленных суставах у пациентов с повышенными значениями ОХС.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Источник финансирования.** Исследование было поддержано правительством. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Государственное задание №1021051403074-2.

**Funding source.** The study was supported by the Government. The article was prepared as part of the research project of the Nasonova Research Institute of Rheumatology. State Assignment No. 1021051403074-2.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
 ВАШ – Визуальная аналоговая шкала  
 ГХС – гиперхолестеринемия  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
 МС – метаболический синдром  
 ОА – остеоартрит  
 ОБ – объем бедра  
 ОР – относительный риск  
 ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента  
 ОТ – объем талии  
 ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ТГ – триглицериды  
 ФН – функциональная недостаточность  
 ADAMTS-5 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) – агреганаза суставного хряща  
 COMP – олигомерный матриксный белок хряща  
 CTX-II – Cartilaps в моче  
 KOOS (Knee Injury&Osteoarthritis Outcome Score) – шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни  
 MMP – матриксная металлопротеиназа  
 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – индекс, оценивающий состояние больных остеоартритом

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1172-83. DOI:10.1002/art.42089
- Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия.* 2022;5:119-28 [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya.* 2022;5:119-28 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
- Лиля А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. *Современная ревматология.* 2022;16(2):99-106 [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(2):99-106 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-2-99-106
- Ching K, Houard X, Berenbaum F, Wen C. Hypertension meets osteoarthritis – revisiting the vascular aetiology hypothesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):533-49. DOI:10.1038/s41584-021-00650-x
- Macêdo MB, Santos VMOS, Pereira RMR, Fuller R. Association between osteoarthritis and atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2022;161:111734. DOI:10.1016/j.exger.2022.111734
- Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res.* 2020;72:991-1000. DOI:10.1002/acr.24008
- Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20981219. DOI:10.1177/1759720X20981219
- Veronese N, Honvo G, Bruyère O, et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res.* 2022;35(2):245-52. DOI:10.1007/s40520-022-02289-4
- Baudart P, Louati K, Marcelli C, et al. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2017;3:e000442. DOI:10.1136/rmdopen-2017-000442
- Sobieh BH, El-Mesallamy HO, Kassem DH. Beyond mechanical loading: The metabolic contribution of obesity in osteoarthritis unveils novel therapeutic targets. *Heliyon.* 2023;9(5):e15700. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e15700
- de Munter W, Blom AB, Helsen MM, et al. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R178. DOI:10.1186/ar4367
- Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):588-600. DOI:10.1093/rheumatology/keu464
- Xiong J, Long J, Chen X, et al. Dyslipidemia Might Be Associated with an Increased Risk of Osteoarthritis. *Biomed Res Int.* 2020;15:3105248. DOI:10.1155/2020/3105248
- Byung WC, Du SK, Hyuck MK, et al. Cross-sectional Association between Hypercholesterolemia and Knee Pain in the Elderly with Radiographic Knee Osteoarthritis: Data from the Korean National Health and Nutritional Examination Survey. *J Clin Med.* 2021;10:933. DOI:10.3390/jcm10050933
- Engstrom G, Gerhardsson M, Roloff J, et al. C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study. *Osteoarthr Cartilage.* 2009;17(2):168-73. DOI:10.1016/j.joca.2008.07.003
- Han CD, Yang IH, Lee WS, et al. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *BMC Public Health.* 2013;13(1):603. DOI:10.1186/1471-2458-13-603
- Hussain SM, Wang Y, Cicuttini FM, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2014;43(4):429-36. DOI:10.1016/j.semarthrit.2013.07.013
- Xie Y, Zhou W, Zhong Z, et al. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperglycemia were positively associated with knee osteoarthritis, while dyslipidemia showed no association with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(2):711-24. DOI:10.1007/s10067-020-05216-y
- Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):15-23 [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2016;19(1):15-23 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201619115-23
- Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью

- улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2017;4(29):5-17 [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;4(29):5-17 (in Russian)].
21. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности ГХС в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть 1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):253-60 [Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of prevalence of HCV in outpatient practice (According to ARGO research): Part 1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253-60 (in Russian)].
22. Sun GZ, Li Z, Guo L, et al. High prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among rural Chinese adults. *Lipids Health Dis*. 2014;13:189. DOI:10.1186/1476-511X-13-189
23. Hong N, Lin Y, Ye Z, et al. The relationship between dyslipidemia and inflammation among adults in east coast China: A cross-sectional study. *Front Immunol*. 2022;13:937201. DOI:10.3389/fimmu.2022.937201
24. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40(1):195-211. DOI:10.1016/j.pop.2012.11.003
25. Zhou M, Guo Y, Wang D, et al. The cross-sectional and longitudinal effect of hyperlipidemia on knee osteoarthritis: Results from the Dongfeng-Tongji cohort in China. *Sci Rep*. 2017;7(1):9739. DOI:10.1038/s41598-017-10158-8
26. Zhang K, Ji Y, Dai H, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein A1 in Synovial Fluid: Potential Predictors of Disease Severity of Primary Knee Osteoarthritis. *Cartilage*. 2021;13(1\_suppl.):1465S-73S. DOI:10.1177/19476035211007919
27. Uchida K, Satoh M, Inoue G, et al. CD11c(+) macrophages and levels of TNF-alpha and MMP-3 are increased in synovial and adipose tissues of osteoarthritic mice with hyperlipidaemia. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):551-9. DOI:10.1111/cei.12607
28. Corr EM, Cunningham CC, Dunne A. Cholesterol crystals activate Syk and PI3 kinase in human macrophages and dendritic cells. *Atherosclerosis*. 2016;251:197-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.035
29. Ishikawa M, Ito H, Akiyoshi M, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 signal is a potent biomarker and therapeutic target for human rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1024-34. DOI:10.1002/art.33452
30. Vincenti MP, Brinckerhof CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res*. 2002;4(3):157-64. DOI:10.1186/ar401
31. Kyoko M, Kentaro U, Tomonori K, et al. Elevation of MMP1 and ADAMTS5 mRNA expression in glenohumeral synovia of patients with hypercholesterolemia. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):97. DOI:10.1186/s13018-022-02998-6
32. Su Z, Zong Z, Deng J, et al. Lipid Metabolism in Cartilage Development, Degeneration, and Regeneration. *Nutrients*. 2022;14(19):3984. DOI:10.3390/nu14193984
33. de Munter W, van der Kraan PM, van den Berg WB, et al. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):16-24. DOI:10.1093/rheumatology/kev270
34. Zushi S, Akagi M, Kishimoto H, et al. Induction of bovine articular chondrocyte senescence with oxidized low-density lipoprotein through lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):3007-16. DOI:10.1002/art.24816
35. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2011;50(2):133-40. DOI:10.1016/j.plipres.2010.11.001
36. Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasadam I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(2):131-40. DOI:10.1111/1756-185X.13061
37. Farnaghi S, Prasadam I, Cai G, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *FASEB J*. 2017;31(1):356-67. DOI:10.1096/fj.201600600R

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024