

Метаболический синдром: перспективы использования ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типа для диагностики метаболических нарушений

В.А. Александров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4500-7172>, imlab@mail.ru

¹ Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76

Резюме

Метаболический синдром (МС) является одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. Общеизвестными и наиболее важными компонентами МС являются абдоминальный тип ожирения, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена и дислипидемия. Важным регулятором функций жировой ткани признана ангиопэтин-подобная система, включающая 8 известных к настоящему времени типов ангиопэтин-подобных белков. Наиболее изученными с точки зрения влияния на сердечно-сосудистые риски и представляющими интерес в плане функционирования при состояниях, сопряженных с клиникой МС, являются ангиопэтин-подобные белки 3-го и 4-го типа. В настоящем обзоре основное внимание уделено рассмотрению вклада ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типа в развитие каждого состояния из «созвездия аномалий», характеризующих МС. На основании проведенного анализа современных данных в информационной базе PubMed продемонстрирована ключевая роль данных гепатокинов в качестве модуляторов взаимодействия между печенью и жировой тканью. Детально рассмотрено их участие в гомеостазе липидов, глюкозы, сахарного диабета 2-го типа, гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени и апноэ во сне, т. е. в максимальном спектре состояний, определяющих МС. Показано, что ангиопэтин-подобные белки 3-го и 4-го типа могут действовать как независимые предикторы МС, демонстрируя потенциальную роль в качестве прогностических биомаркеров метаболических нарушений. Понимание особенностей функционирования белков ангиопэтин-подобной системы может предложить новые как диагностические, так и терапевтические подходы к заболеваниям, сопровождающимся нарушением обмена веществ. Пристальное нацеливание на ангиопэтин-подобные белки 3-го и 4-го типа и разработка инновационных терапевтических методов с участием блокаторов их действия способны в ближайшей перспективе оказать существенное влияние на эффективность лечения метаболических нарушений у людей.

Ключевые слова: дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, биомаркеры, гепатокины

Для цитирования: Александров ВА. Метаболический синдром: перспективы использования ангиопэтин-подобных белков 3-го и 4-го типа для диагностики метаболических нарушений. *Медицинский совет*. 2023;17(16):68–75. <https://doi.org/10.21518/ms2023-303>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic syndrome: prospects for the use of angiopoietin-like proteins type 3 and 4 for the diagnosis of metabolic disorders

Vladislav A. Aleksandrov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4500-7172>, imlab@mail.ru

¹ Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

² Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; imlab@mail.ru

Abstract

Metabolic syndrome (MetS) is a major global public health problem. Abdominal obesity, arterial hypertension, disorders of carbohydrate metabolism and dyslipidemia are widely recognized and the most important components of MetS. The angiopoietin-like system, which includes eight types of angiopoietin-like proteins (ANGPTLs), is recognized as an important regulator of adipose tissue function. Angiopoietin-like proteins types 3 and 4 (ANGPTL3/4) are the most studied in terms of their influence on cardiovascular risks and are of interest in terms of their function in conditions associated with MetS. This review focuses on considering the role of ANGPTL3/4 in the development of each condition from the constellation of abnormalities that characterize MetS. The key role of ANGPTL3/4 as modulators of the interaction between the liver and adipose tissue is demonstrated based on the analysis performed on the current data in the PubMed information. Their involvement in lipid homeostasis, glucose, type 2 diabetes, hypertension, non-alcoholic fatty liver disease and sleep apnea, i.e. in the maximum spectrum of conditions determining MetS, has been considered in detail. It's been proven that ANGPTL3/4 can act as indepen-

dent predictors of MetS, demonstrating a potential role as prognostic biomarkers of metabolic disorders. Understanding the peculiarities of ANGPTLs functioning can offer both new diagnostic and therapeutic approaches to diseases with MetS. Close targeting of ANGPTL3/4 and the development of innovative therapies involving blockers of their action have the potential to have a significant impact on the effectiveness of treatment of metabolic disorders in humans in future.

Keywords: dyslipidemia, obesity, arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders, biomarkers, hepatokines

For citation: Aleksandrov VA. Metabolic syndrome: prospects for the use of angiopoietin-like proteins type 3 and 4 for the diagnosis of metabolic disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-303>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) – одна из основных проблем глобального общественного здравоохранения [1]. Единая концепция МС, представляющая собой сложную структуру расстройств на основе общего патогенетического механизма – снижения чувствительности тканей к инсулину, была предложена G.M. Reaven в 1988 г. Термины «метаболический синдром» (наиболее распространенный), «синдром X» или «синдром инсулинорезистентности» встречаются в современной медицинской литературе с различной частотой, главным образом в зависимости от обозначения причинно-следственных связей между компонентами, представляющими совокупность факторов риска конкретных сердечно-сосудистых заболеваний (включая центральное ожирение, гипертензию, нарушения липидного и углеводного обмена). Недавно к сущности синдрома были добавлены другие аномалии, такие как протромботические состояния, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и апноэ во сне, что сделало его определение еще более сложным [2].

Распространенность МС в современном мире неуклонно увеличивается. Частота его встречаемости в мире варьирует от 10 до 60% и зависит прежде всего от критериев диагностики и уровня жизни населения. По данным национального исследования риска сердечно-сосудистых осложнений, МС в России встречается в популяции у 18–20%, а в старшей возрастной группе (50 лет и старше) – у 43%. Прогнозируется, что за ближайшие 25 лет заболеваемость МС увеличится в 2 раза. Отягощающий эффект от МС влияет на течение уже имеющихся болезней, способствует развитию новых заболеваний и фатальных катастроф от осложнений [3].

Общепризнанными и наиболее важными компонентами МС являются:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения;
- артериальная гипертензия (АГ);
- нарушения углеводного обмена;
- дислипидемия, сопровождающаяся:
 - высоким уровнем триглицеридов (ТГ);
 - снижением уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
 - повышением уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

В настоящее время все еще не согласованы единые критерии диагностики МС, поэтому в разных странах

используются те или иные критерии национальных медицинских сообществ: Всероссийского научного общества кардиологов, Международного института метаболического синдрома, AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), IDF (International Diabetes Federation), NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), WHO (World Health Organization). И хотя данные критерии включают, как правило, одни и те же компоненты МС, часто они не соотносятся между собой по степени важности и используемым интервалам данных параметров [1, 4]. Наиболее популярными и востребованными как в научных исследованиях, так и в практическом здравоохранении являются критерии IDF (2006) и NCEP ATP III (2005). По критериям IDF наличие МС диагностируется у женщин с талией более 80 см, у мужчин – более 94 см при наличии еще двух или более признаков:

- 1) уровень глюкозы в крови больше 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или диагностирован диабет;
- 2) ХС ЛПВП меньше 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, меньше 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или медикаментозное лечение низкого уровня ХС ЛПВП;
- 3) ТГ крови больше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозное лечение повышенного уровня ТГ;
- 4) артериальное давление выше 130/85 мм рт. ст. или медикаментозное лечение гипертензии.

Определение МС по критериям NCEP ATP III (2005) основывается на тех же признаках (3 или более) с единственным различием в параметрах талии (у мужчин – более 102 см, у женщин – более 88 см). В недавно опубликованном обзоре были представлены данные о распространенности МС в зависимости от пола, возраста, образования, территории проживания, уровня физической активности и многих других параметров [4].

На самом базовом уровне МС проявляется как нарушение регуляции липидного обмена, приводящее к избыточному накоплению в жировой ткани жирных кислот (в виде ТГ) на фоне снижения ЛПВП, а избыточное ожирение вызывает резистентность к инсулину (в основном в скелетных мышцах) и АГ [5].

Важным регулятором функций жировой ткани признана ангиопоэтин-подобная система [6–8]. Ангиопоэтин-подобные белки (в настоящее время идентифицировано 8 типов) представляют собой секретируемые вещества, структурно сходные с семейством белков ангиопоэтина, которые способны регулировать ангиогенез, а некоторые

из них могут ингибировать активность липопроteinаз (ЛПЛ), контролировать энергетический обмен и индукцию воспаления. Растущее количество данных литературы демонстрирует центральную роль этих белков в регуляции метаболизма липидов и глюкозы при различных состояниях. Наиболее изученными и представляющими интерес в плане функционирования при состояниях, сопряженных с клиникой МС, являются два последовательно открытых и описанных ангиопэтин-подобных белка 3-го и 4-го типа.

Ангиопэтин-подобный белок 3-го типа (Angiopoietin Like Protein 3 – ANGPTL3), представляющий собой гликопротеин из 460 аминокислот с характерной последовательностью N-концевого сигнального пептида, N-концевого спирально-спирального домена (предполагается, что он образует димерные или тримерные спиральные структуры), линкерной области и C-концевого фибриноген-подобного домена. N-концевой участок спирали (17–207 аа) влияет на уровни ТГ в плазме посредством обратимого ингибирования каталитической активности ЛПЛ, в то время как фибриноген-подобный домен (207–460 аа) связывается с рецептором интегрин $\alpha\beta 3$ и влияет на ангиогенез аналогично функции ангиопэтинов. Короткая линкерная область (221–222 и 224–225) между N- и C-концевыми доменами представляет собой особую зону, в которой ANGPTL3 подвергается расщеплению и гликозилированию. Внутриклеточное расщепление ANGPTL3 в гепатоцитах опосредуется главным образом фурином или пропротеинконвертазой субтилизин/кексин типа 3 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 3 – PCSK3), а внеклеточное расщепление – парным ферментом 4, расщепляющим основные аминокислоты (Paired Basic Amino Acid-Cleaving Enzyme 4 – PACE4 или PCSK6) [9]. ANGPTL3 секретируется преимущественно печенью, где его экспрессия активируется оксистерол-стимулируемым X-рецептором печени.

Ангиопэтин-подобный белок 4-го типа (ANGPTL4), также известный как активируемый пролифератором пероксисом- γ ангиопэтин-родственный белок или жировой фактор, индуцированный голоданием, экспрессируется в различных клетках по всему телу (в основном в жировой ткани и печени) и секретируется в кровоток. По своей структуре ANGPTL4 очень похож на ANGPTL3: имеет сигнальный пептид, линкерную область, C-концевой фибриноген-подобный домен и N-концевой домен. N-концевой участок ANGPTL4 взаимодействует с внеклеточным матриксом через гепарин-сульфатные протеогликаны и, как было показано, необратимо ингибирует ЛПЛ [10]. По сравнению с ANGPTL3, ANGPTL4 более активен в олигомерной форме, и расщепление под воздействием PCSK не снижает его способности ингибировать ЛПЛ [11]. Регуляция метаболизма липидов с участием ANGPTL4 приводит к повышению уровня ТГ и жирных кислот в плазме [12].

В настоящем обзоре основное внимание уделено рассмотрению вклада ANGPTL 3-го и 4-го типа в развитие каждого состояния из «созвездия аномалий», характеризующих МС.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА И ДИСЛИПИДЕМИИ

Метаболизм ТГ играет центральную роль в патогенезе МС. Синтез ТГ связан с метаболизмом глюкозы (через цикл трикарбоновых кислот), а повышение ТГ является фактором риска абдоминального ожирения [13]. Циркулирующий уровень ТГ связан со скоростью липолиза липопротеинов, богатых ТГ. Три ЛПЛ, включая ЛПЛ, эндотелиальную (ЭЛ) и печеночную липазу, ответственны за липолиз ТГ в липопротеинах. ЛПЛ является основным липолитическим ферментом, участвующим во внутрисосудистом метаболизме липопротеинов, богатых ТГ. Секретируемый адипоцитами и миоцитами димер ЛПЛ прикрепляется к эндотелию капилляров через белок GPIHBP-1 (Glycosylphosphatidylinositol-Anchored High Density Lipoprotein-Binding Protein 1) [14], который, обладая высокой аффинностью к ЛПЛ, способен стабилизировать фермент, сохранять его структуру и активность [15, 16]. Липолиз ТГ с помощью ЛПЛ является первым шагом в клиренсе хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), т. е. липопротеинов, наиболее богатых ТГ и находящихся в кровообращении [17]. Активность ЛПЛ в белой жировой ткани (БЖТ) увеличивается в состоянии питания и снижается натощак [18].

Было показано, что ANGPTL3 способствует притоку свободных жирных кислот (СЖК), полученных из липопротеинов, в БЖТ для хранения во время приема пищи за счет снижения активности ЛПЛ в мышцах и сердце [6]. ANGPTL4 действует как мощный переключатель гомеостаза ТГ, вызывая снижение поглощения жирных кислот из липопротеинов, богатых ТГ, в БЖТ во время голодания и физической активности [19]. Обобщенные данные свидетельствуют о координированной регуляции как ANGPTL3, так и ANGPTL4 с помощью СЖК [20]. Анализ белковой последовательности показал, что ANGPTL 3-го и 4-го типа (в отличие от других представителей семейства ANGPTL) имеют в своей структуре практически аналогичные домены, в которых происходит прямое связывание димера ЛПЛ [21].

Дефицит ANGPTL3 также приводит к увеличению активности ЭЛ, синтезирующей в эндотелиальных клетках и являющейся важным ферментом в физиологической регуляции метаболизма ЛПВП [20]. Вероятно, ТГ в составе аполипопротеина импортируются в бурую жировую ткань и мышцы вместо БЖТ, что свидетельствует о том, что ANGPTL3 может, очевидно, ингибировать активность ЭЛ и ЛПЛ, предотвращать гидролиз ТГ и затем ускорять удаление частиц, богатых ТГ [22]. Сообщений об усилении активности печеночной липазы при дефиците ANGPTL3 не было.

Вопрос о механизме между дефицитом ANGPTL3 и низким уровнем ХС ЛПНП был поставлен несколько лет назад. Поскольку ЛПЛ или ЭЛ не обладают функцией гидролиза сложных эфиров ХС, вопрос все еще остается нерешенным. Y. Wang et al. выявили, что мыши как дикого типа, так и с удаленным Ldlr, Lrp1 или ApoE имели почти равные уровни ЛПНП после лечения антителом ANGPTL3; кроме того, в каждой группе наблюдалось снижение

уровня ХС ЛПНП [6]. Таким образом, снижение ЛПНП у мышей с дефицитом ANGPTL3 не было вызвано повышенным клиренсом ХС через рецептор ЛПНП. Снижение синтеза ЛПОНП может быть правдоподобным объяснением. ЛПОНП могут синтезироваться в печени несколькими способами, основной – с помощью ТГ, синтезируемых из СЖК плазмы при липолизе адипоцитов [23], остатков ЛПОНП, хиломикронов и моносахарида, транспортируемого через воротную вену [24]. Исследование S. Lian et al. показало, что уровень ANGPTL3 в сыворотке имел положительную корреляцию с уровнем ТГ и ХС ЛПНП и отрицательную – с уровнем ХС ЛПВП [25]. Исследования W. Lang et al. показали, что ингибирование ANGPTL3 не способствует снижению ЛПНП за счет повышенного клиренса, в то время как этот эффект проявляется за счет снижения продукции ЛПНП вследствие снижения ЛПОНП ТГ [26].

Кроме того, результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что ингибирующему эффекту ANGPTL4 на ЛПЛ противодействует ANGPTL8, уровни которого в жировой ткани снижаются во время голодания [27]. На организменном уровне активация ANGPTL4 во время голодания способствует направлению ТГ в нежировые ткани для использования в качестве топлива, а не для хранения энергии. Важность ANGPTL4 в регуляции метаболизма ТГ в плазме человека подтверждается генетическими исследованиями на людях, которые показали, что носители мутации *E40K* и других инактивирующих вариантов имеют пониженные концентрации ТГ в плазме и снижают риск ишемической болезни сердца (ИБС) [28].

Следует отметить важный момент участия ANGPTL 3-го и 4-го типа в метаболизме липидов при их взаимодействии с еще одним гепатокином, индуцированным приемом пищи. ANGPTL8 (ранее известный как бетатрофин) продуцируется в основном в печени и БЖТ, имеет радикальные структурные различия с ANGPTL3 и ANGPTL4 (отсутствует фибриноген-подобный домен) и не способен напрямую связываться с ЛПЛ. Однако после прямого взаимодействия ANGPTL8 с ANGPTL3 наблюдается усиленный ингибирующий эффект на ЛПЛ в мышцах и сердце [29]. ANGPTL8 способен индуцировать сильную непрямую инактивацию ЛПЛ в составе комплексов с ANGPTL3 и ANGPTL4, тем самым действуя как критический переключатель метаболических процессов [21, 27]. По результатам исследования Y. Chen et al. комплексы ANGPTL3/8 и ANGPTL4/8 в сыворотке человека увеличивались после приема пищи, отрицательно коррелировали с ЛПВП и положительно – со всеми другими маркерами МС [5]. Все больше данных свидетельствует о том, что модуляция ангиопоэтин-подобных белков 3, 4 и 8-го типа является многообещающей для снижения уровня циркулирующих липопротеинов [21].

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА И ОЖИРЕНИЯ

Типичной аномалией, обнаруживаемой при МС, является дисфункция БЖТ, связанная с чрезмерным потреблением пищи. Замечено, что дисфункция БЖТ обычно

сопровождается дисбалансом адипокинов и, как правило, снижением чувствительности к инсулину [30]. Поскольку в ряде ранее опубликованных работ была продемонстрирована тесная связь ANGPTL с физиологическими функциями жировой ткани, то нарушение гомеостаза ANGPTL3 и ANGPTL4, возможно, может привести к дисфункции жировой ткани [31, 32].

Более ранние исследования по измерению концентрации циркулирующих ANGPTL3 и ANGPTL4 при ожирении демонстрировали противоречивые результаты, что могло объясняться существенными различиями в метаболических характеристиках пациентов, включенных в исследования. Позже было продемонстрировано, что значительное повышение ANGPTL3 и ANGPTL4 связано, помимо ожирения как такового, с наличием и выраженностью других метаболических нарушений (гиперлипидемия, хроническая гиперинсулинемия, сахарный диабет 2-го типа (СД2), эндотелиальная дисфункция (ЭД) и др.) [33]. M. Abu-Farha et al. показали повышение уровня ANGPTL 3-го и 4-го типа у лиц с ожирением (в соответствии с индексом массы тела (ИМТ)) по сравнению с пациентами без ожирения. При этом повышенные уровни ANGPTL3 были отмечены только у пациентов с ожирением, не страдающих диабетом (по сравнению со здоровыми людьми с нормальной массой тела), тогда как у пациентов с диабетом ожирение не влияло на концентрации ANGPTL3. С другой стороны, ANGPTL4 был положительно связан с ожирением как без диабета ($r = 0,33$, $p = 0,031$), так и на фоне СД2 ($r = 0,31$, $p = 0,021$) [34]. По данным A. Cinkajzlová et al. уровни сывороточного ANGPTL4 были выше у лиц с ожирением без СД2 и с ним ($p < 0,001$), в то время как уровень ANGPTL3 имел обратную тенденцию. Кроме того, множественный регрессионный анализ определил ИМТ как независимый предиктор ANGPTL3, а в качестве независимых предикторов ANGPTL4 обозначил ИМТ и гликированный гемоглобин (Hb_{A1c}) [35]. В работах Z. Sadeghabadi et al. было показано, что дети и подростки с ожирением сталкиваются с более высокими уровнями ANGPTL3 в кровотоке по сравнению с детьми с нормальной массой тела, что может быть связано с МС и ЭД [36], а уровни ANGPTL4 в сыворотке были значительно ниже в группе с ожирением (по сравнению со здоровыми детьми), что приводит к накоплению избыточной энергии [37].

В целом следует отметить, что концентрации циркулирующих ANGPTL3 и ANGPTL4 претерпевают изменения у пациентов с ожирением в соответствии с их различными метаболическими фенотипами. Так, по данным F. Schinzari et al., ANGPTL3 в плазме был значительно повышен только у пациентов с ожирением и другими метаболическими нарушениями, определяющими МС в соответствии с критериями NCEP ATP III, а увеличение циркулирующего ANGPTL4, напротив, наблюдалось при всех фенотипах ожирения независимо от наличия или отсутствия метаболических нарушений [33]. Представленные данные свидетельствуют о различных механизмах, участвующих в нарушении регуляции ANGPTL3 и ANGPTL4 у пациентов с ожирением.

Таким образом, ангиопоэтин-подобные белки, в первую очередь 3-го и 4-го типа, выполняя роль регуляторов энергетического метаболизма организма в целом, способны оказывать влияние на дисфункцию жировой ткани [8], сосредоточенной на изыскание возможностей для хранения максимального количества энергии, что приводит к гиперсекреции ANGPTL3 и ANGPTL4 с последующим развитием метаболических нарушений.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА И ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Взаимосвязь метаболизма липидов и глюкозы очень сложна: дислипидемия может являться не только следствием, но и причиной нарушения метаболизма глюкозы [38]. Являясь гепатокинами, ANGPTL3 и ANGPTL4 благодаря взаимодействию между печенью и жировой тканью способны играть существенную роль в метаболизме не только липидов, но и глюкозы [39].

Хотя роль ANGPTL3 в метаболизме липидов относительно ясна, взаимосвязь между ANGPTL3 и чувствительностью к инсулину остается неопределенной. Лишь несколько исследований продемонстрировали роль ANGPTL3 в регуляции чувствительности к инсулину и метаболизма глюкозы. Так, M.R. Robciuc et al. обнаружили, что более высокая чувствительность к инсулину и более низкие уровни глюкозы и инсулина в плазме наблюдались у людей с гомозиготными мутациями потери функции в ANGPTL3 по сравнению с гетерозиготными субъектами и людьми, не являющимися носителями [39, 40]. Эти данные показали, что ANGPTL3 может влиять на чувствительность к инсулину и играть роль в модуляции метаболизма глюкозы у людей. Кроме того, Y. Wang et al. обнаружили, что концентрации глюкозы и инсулина в плазме сравнимы между ANGPTL3 (–/–) и генотипами дикого типа у мышей, а ANGPTL3 (–/–) мыши демонстрируют более высокую скорость поглощения дезоксиглюкозы [6]. В исследованиях *in vitro* авторы обнаружили, что дефицит ANGPTL3, очевидно, может увеличивать поглощение дезоксиглюкозы. Интересно, что эффект ANGPTL3 на метаболизм инсулина и глюкозы был взаимным. Данные A. Tikka et al. показали, что и инсулин, и розиглитазон могут снижать секрецию ANGPTL3 дозозависимым образом, а подавление ANGPTL3 улучшает захват глюкозы гепатоцитами примерно на 45% [24]. Основываясь на факте взаимодействия ANGPTL3 и инсулина [41], можно предположить дополнительное косвенное влияние ANGPTL3 на метаболизм липидов через нарушение чувствительности к инсулину. Таким образом, повышенный уровень циркулирующего ANGPTL3, вызывая нарушение толерантности к глюкозе и повышая резистентность к инсулину у здоровых людей, участвует в патофизиологии МС. Исходя из этого, подавление ANGPTL3 может улучшить чувствительность к инсулину и увеличить поглощение и утилизацию глюкозы периферическими органами.

Однако у пациентов с диабетом, как правило, не регистрируется значительная корреляция между уровнями

ANGPTL3 и маркерами метаболизма глюкозы [42]. Существует вероятность отрицательной регуляции инсулином экспрессии ANGPTL3. Наряду с работами, демонстрирующими снижение уровней ANGPTL3 в крови у пациентов с СД2 (по сравнению с лицами без диабета) [35, 43, 44], исследование, проведенное M. Harada et al., не выявило четкой связи между ANGPTL3 и маркерами метаболизма глюкозы [42]. У пациентов с недавно диагностированным СД2 (без применения гиполипидемических и сахароснижающих препаратов в анамнезе) концентрация ANGPTL3 в плазме была значительно снижена по сравнению с контрольной группой (лица без СД2), причем корреляции между уровнями ANGPTL3 в плазме и Hb_{A1c}, уровнем глюкозы в крови, антропометрическими индексами, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и показателями инсулина также не наблюдалось [44]. Продemonстрированное довольно слабое влияние ANGPTL3 на метаболизм глюкозы у пациентов с СД2 может быть связано с высокой концентрацией инсулина (при сохраненной функции бета-клеток), которая способна ингибировать экспрессию ANGPTL3 в печени [41], снижая его концентрацию в сыворотке крови. Таким образом, при СД2 ANGPTL3 в плазме может ингибироваться реактивной гиперинсулинемией для противодействия дислипидемии [44]. В совокупности компенсаторная гиперинсулинемия, связанная с резистентностью к инсулину, способна играть центральную роль в МС [45], а взаимосвязь метаболизма инсулина с ANGPTL3 [41] предполагает, что повышенный уровень циркулирующего ANGPTL3 можно рассматривать в качестве маркера метаболических осложнений [25].

Потенциальная роль ANGPTL4 в развитии СД2 и его осложнений находится в процессе постоянного обсуждения, однако точные механизмы, ответственные за эти отношения, все еще остаются в значительной степени неустановленными. Высокие уровни ANGPTL4, как было показано, связаны с ухудшением липидного профиля (снижением ЛПВП и повышением ТГ). В то же время результаты ряда исследований показывают, что сверхэкспрессия ANGPTL4 сопровождается нарушением толерантности к глюкозе, а дефицит ANGPTL4 ведет к снижению уровня глюкозы в крови и улучшению толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину [35, 46]. Хотя, как сообщается, ANGPTL4 повышен у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и ожирением, а также при СД2, значительной корреляции между ANGPTL4 и маркерами метаболизма глюкозы пока не установлено [42, 47]. Кроме того, более важным фактором повышения уровня ANGPTL4 при СД2 и МС может являться наличие и выраженность воспалительной реакции [35, 48]. Так, по данным I. Barchetta et al., сверхэкспрессия ANGPTL4 связана с наличием признаков воспаления в жировой ткани. Авторы также обнаружили слабую корреляцию между ANGPTL4 в плазме и печени, но выявили связь между нарушением метаболизма глюкозы и экспрессией ANGPTL4 в БЖТ, что указывает на центральную роль пути ANGPTL4/ЛПЛ в жировой ткани в контроле гомеостаза глюкозы у людей [49].

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АГ является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде исследований была продемонстрирована связь ANGPTL3 и ANGPTL4 с сердечно-сосудистыми событиями, что повлияло на рассмотрение данных белков в кандидаты для эффективной терапевтической стратегии снижения сердечно-сосудистого риска [50, 51].

Непосредственная связь ANGPTL3/4 с артериальным давлением изучалась в меньшем количестве исследований. Сообщалось, что ANGPTL4 участвует в регуляции кровяного давления, так как уровни ANGPTL4 как в плазме, так и в жировых тканях были повышены у лиц с гипертензией [52]. У детей и подростков с ожирением ANGPTL3 показал значительную корреляцию с артериальным давлением (систолическим и диастолическим) независимо от ИМТ [36]. У пациентов с АГ, по данным F. Xu et al., циркулирующие уровни ANGPTL3 были значительно ниже у пациентов с СД2 ($p < 0,001$ по сравнению с пациентами с АГ без диабета) и значительно выше у пациентов с гиперлипидемией ($p = 0,047$ по сравнению с пациентами с АГ без гиперлипидемии), тогда как не было существенной разницы в уровнях ANGPTL4 внутри рассматриваемых групп ($p = 0,80$ и $p = 0,36$ соответственно). Обнаруженная связь циркулирующего ANGPTL3 с состоянием гиперлипидемии в контексте гипертензии, по мнению авторов, может быть использована в новых терапевтических стратегиях у пациентов с гипертонической болезнью с избыточной массой тела / ожирением или гиперлипидемией для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [53].

Весь ряд сердечно-сосудистых событий, варьирующих от АГ до развития атеросклероза и ИБС, характеризуется ЭД. Эндотелий является как мишенью, так и модулятором различных состояний, связанных с артериальным давлением. ANGPTL3, помимо воздействия на липиды, может оказывать прямое влияние на эндотелиальные клетки и, вероятно, на атеросклероз. Липидопосредованные и возможные прямые эффекты ингибиторов ANGPTL3 на функцию эндотелия были обобщены в работе F. Fortini et al. и представлены в следующем виде: ЭД характеризуется усилением апоптоза, экспрессией молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и нарушением синтеза оксида азота (NO); ингибиторы ANGPTL3 снижают уровень циркулирующих ЛПНП и ТГ, тем самым противодействуя липидопосредованной ЭД; кроме того, ингибиторы ANGPTL3 могут непосредственно защищать от развития ЭД, препятствуя связыванию ANGPTL3 с эндотелиальным интегрином $\alpha v \beta 3$, тем самым ингибируя передачу сигналов Wnt/ β -катенина и восстанавливая защитный путь передачи сигналов Notch [54].

В недавно проведенном исследовании F. Ali et al. идентифицировали ген *ANGPTL4* как один из семи наиболее вероятных генов-кандидатов гипертензии. Результаты исследования продемонстрировали, что нарушение регуляции экспрессии селективных генов (экспрессия гена *ANGPTL4* повышена) коррелирует с их патофизиологи-

ческой ролью при гипертензии, что позволяет рассматривать *ANGPTL4* в том числе и как потенциальную мишень для новых лекарственных средств при лечении гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [55].

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ 3-ГО И 4-ГО ТИПА С ДРУГИМИ КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И АПНОЭ ВО СНЕ

НАЖБП, переименованная в 2020 г. в метаболически связанную жировую болезнь печени (Metabolic-Associated Fatty Liver Disease – MAFLD) [56], является чувствительным и важным индикатором метаболической дисфункции [57].

По результатам недавно проведенного метаанализа (с охватом клинических исследований за последние 15 лет) не было обнаружено существенной разницы в содержании ANGPTL4 (стандартизированная разница средних (SMD) 0,11 нг/мл, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,54) и ANGPTL3 (SMD –0,95 нг/мл, 95% ДИ –4,38...2,48) между группами пациентов с НАЖБП и без нее, в отличие от уровня циркулирующего ANGPTL8, который был значительно выше в группе пациентов с НАЖБП, чем в группе здорового контроля (SMD 0,97 пг/мл, 95% ДИ 0,77–1,18) [58]. В целом был сделан вывод о потенциальной связи ANGPTL с MAFLD, причем ANGPTL могут выступать в качестве индикаторов прогрессирования заболевания. Было установлено, что ANGPTL3, как ингибитор ЛПЛ и ЭЛ, имеет повышенный уровень экспрессии в печени пациентов с НАЖБП и способствует увеличению циркулирующего ANGPTL3 [59]. Для лечения НАЖБП X. Hu et al. разработали антитело с тяжелой цепью нанотела (VHH-Fc), блокирующее ANGPTL3, применение которого продемонстрировало эффективность в ингибировании ANGPTL3-опосредованной активности ЛПЛ *in vitro*, гиполипидемической функции у мышей с гиперхолестеринемией, а также улучшение эффективности терапевтического эффекта у мышей с НАЖБП [60].

Дислипидемия, ожирение и диабет тесно связаны с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). A. Al-Terki et al. провели анализ, показавший значительное повышение уровней ANGPTL4 у субъектов с СОАС по сравнению со здоровыми лицами и предложили использовать ANGPTL4 в качестве раннего маркера СОАС [61]. Исследование J. Li et al. продемонстрировало повышение уровня циркулирующего ANGPTL3 у пациентов с СОАС и ИБС по сравнению с пациентами только с СОАС, как и независимую корреляцию ANGPTL3 с наличием ИБС у пациентов с СОАС, что частично может объяснить высокий риск ИБС у пациентов с СОАС [62]. Проспективное исследование Q. Lv et al. показало, что уровень ANGPTL3 независимо связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом (особенно у пациентов при наличии СОАС), а более высокий уровень ANGPTL3 у пациентов с острым коронарным синдромом и наличием СОАС может отражать дислипидемию, инсулинорезистентность и воспаление, которые могут быть связаны с гипоксией [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента открытия в 1999 г. первого члена семейства ангиопоэтин-подобных белков ANGPTL 3-го и 4-го типа быстро стали одними из наиболее изученных факторов, регулирующих липидный профиль, в первую очередь с точки зрения влияния на сердечно-сосудистые риски. Актуальная задача состоит в том, чтобы лучше прояснить роль данных белков в гомеостазе глюкозы, СД2, гипертензии и др., т. е. в остальном спектре состояний, определяющих МС [21]. Доказано, что ANGPTL3/4 могут играть ключевую роль в метаболизме не только липидов, но и глюкозы, в чувствительности к инсулину, что подчеркивает роль данных гепатокинов в качестве модуляторов взаимодействия между печенью и жировой тканью. Уровни циркулирующего ANGPTL3 повышены у лиц с МС или некоторыми его компонентами, и это увеличение, как правило, совпадает с увеличением уровня ANGPTL4, где оба белка могут действовать как независимые предикторы МС, демонстрируя потенциальную роль в качестве прогностических биомаркеров метаболических нарушений в будущем [64].

Борьба с заболеваемостью и снижение числа осложнений МС является актуальной задачей во всем мире. Текущие рекомендации по диагностике и лечению МС рекомендуют проведение мероприятий, в основном основанных на вмешательстве в образ жизни (включая прекращение курения, средиземноморскую диету, физические упражнения и постановку цели потери массы тела не менее 5% для пациентов с ожирением) [65], так как пока не существует конкретного препарата для лечения МС, даже несмотря на активное развитие генно-таргетной терапии различных заболеваний. Инновационные терапевтические подходы с участием блокаторов ANGPTL 3-го и 4-го типа для лечения различных нарушений обмена веществ находятся в начале своего развития, но уже в ближайшее время пристальное нацеливание на ANGPTL3, ANGPTL4, а также на их комплексы с ANGPTL8 имеет все шансы продемонстрировать надлежащий уровень эффективности и безопасности для применения у людей с кардиометаболическими нарушениями.



Поступила / Received 17.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.08.2023

Принята в печать / Accepted 23.08.2023

Список литературы / References

- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.
- Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, Dietert RR, Will Y, La Merrill MA et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci.* 2018;162(1):36–42. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx233>.
- Алексеева НС. Влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациентов. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014;(6):9–13. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1826>. Alekseeva NS. Influence of components of metabolic syndrome on the patients' life quality. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014;(6):9–13. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1826>.
- Кыткова ОЮ, Антонюк МВ, Кантур ТА, Новгородцева ТП, Денисенко ЮК. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):302–312. <https://doi.org/10.14341/omet12704>. Kytikova OYu, Antonyuk MV, Kantur TA, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(3):302–312. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12704>.
- Chen YQ, Pottanat TG, Siegel RW, Ehsani M, Qian YW, Zhen EY et al. Angiotensin-like protein 8 differentially regulates ANGPTL3 and ANGPTL4 during postprandial partitioning of fatty acids. *J Lipid Res.* 2020;61(8):1203–1220. <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120000781>.
- Wang Y, McNutt MC, Banfi S, Levin MG, Holland WL, Gusarova V et al. Hepatic ANGPTL3 regulates adipose tissue energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(37):11630–11635. <https://doi.org/10.1073/pnas.1515374112>.
- Dijk W, Heine M, Vergnes L, Boon MR, Schaart G, Hesselink MK et al. ANGPTL4 mediates shuttling of lipid fuel to brown adipose tissue during sustained cold exposure. *Elife.* 2015;4:e08428. <https://doi.org/10.7554/eLife.08428>.
- Bini S, D'Erasmo L, Di Costanzo A, Minicocci I, Pecce V, Arca M. The Interplay between Angiotensin-Like Proteins and Adipose Tissue: Another Piece of the Relationship between Adiposopathy and Cardiometabolic Diseases? *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):742. <https://doi.org/10.3390/ijms22020742>.
- Fazio S, Minnier J, Shapiro MD, Tsimikas S, Tarugi P, Averna MR et al. Threshold Effects of Circulating Angiotensin-Like 3 Levels on Plasma Lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3340–3348. <https://doi.org/10.1210/clinem.2016-4043>.
- Mattijssen F, Kersten S. Regulation of triglyceride metabolism by Angiotensin-like proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1821(5):782–789. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.10.010>.
- Yin W, Romeo S, Chang S, Grishin NV, Hobbs HH, Cohen JC. Genetic variation in ANGPTL4 provides insights into protein processing and function. *J Biol Chem.* 2009;284(19):13213–13222. <https://doi.org/10.1074/jbc.M900553200>.
- Oteng AB, Ruppert PMM, Boutens L, Dijk W, van Dierendonck XAMH, Olivecrona G et al. Characterization of ANGPTL4 function in macrophages and adipocytes using Angptl4-knockout and Angptl4-hypomorphic mice. *J Lipid Res.* 2019;60(10):1741–1754. <https://doi.org/10.1194/jlr.M094128>.
- Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, Alghanem AF, Ahmed G. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(5):427–433. <https://doi.org/10.2174/1573399813666170705161039>.
- Allan CM, Larsson M, Jung RS, Ploug M, Bensadoun A, Beigneux AP et al. Mobility of "HSPG-bound" LPL explains how LPL is able to reach GPIHBP1 on capillaries. *J Lipid Res.* 2017;58(1):216–225. <https://doi.org/10.1194/jlr.M072520>.
- Beigneux AP, Allan CM, Sandoval NP, Cho GW, Heizer PJ, Jung RS et al. Lipoprotein lipase is active as a monomer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(13):6319–6328. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900983116>.
- Kristensen KK, Midtgaard SR, Mysling S, Kovrov O, Hansen LB, Skar-Gislinge N et al. A disordered acidic domain in GPIHBP1 harboring a sulfated tyrosine regulates lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(26):E6020–E6029. <https://doi.org/10.1073/pnas.1806774115>.
- Li Y, He PP, Zhang DW, Zheng XL, Cayabyab FS, Yin WD, Tang CK. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):597–608. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.016>.
- Sato K, Okajima F, Miyashita K, Imamura S, Kobayashi J, Stanhope KL et al. The majority of lipoprotein lipase in plasma is bound to remnant lipoproteins: A new definition of remnant lipoproteins. *Clin Chim Acta.* 2016;461:114–125. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.020>.
- Aryal B, Singh AK, Zhang X, Varela L, Rotllan N, Goedeke L et al. Absence of ANGPTL4 in adipose tissue improves glucose tolerance and attenuates atherosclerosis. *JCI Insight.* 2018;3(6):e97918. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97918>.
- Hassan M. ANGPTL3: A novel modulator of lipid metabolism. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017;(1):e201706. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2017.6>.
- Morelli MB, Chavez C, Santulli G. Angiotensin-like proteins as therapeutic targets for cardiovascular disease: focus on lipid disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(1):79–88. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1707806>.
- Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res.* 2015;56(7):1296–1307. <https://doi.org/10.1194/jlr.M054882>.
- Zhu WF, Wang CL, Liang L, Shen Z, Fu JF, Liu PN et al. Triglyceride-raising APOA5 genetic variants are associated with obesity and non-HDL-C in Chinese children and adolescents. *Lipids Health Dis.* 2014;13:93. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-93>.
- Tikka A, Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine.* 2016;52(2):187–193. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0838-9>.
- Lian SH, Hsu BG, Wang JH, Chen MC. Positive correlation of serum angiotensin-like protein 3 levels with metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Tzu Chi Med J.* 2021;34(1):75–81. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_49_21.
- Lang W, Frishman WH. Angiotensin-Like 3 Protein Inhibition: A New Frontier in Lipid-Lowering Treatment. *Cardiol Rev.* 2019;27(4):211–217. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000258>.
- Kovrov O, Kristensen KK, Larsson E, Ploug M, Olivecrona G. On the mechanism of angiotensin-like protein 8 for control of lipoprotein lipase activity. *J Lipid Res.* 2019;60(4):783–793. <https://doi.org/10.1194/jlr.M088807>.
- Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1123–1133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510926>.

29. Chi X, Britt EC, Shows HW, Hjelmaas AJ, Shetty SK, Cushing EM et al. ANGPTL8 promotes the ability of ANGPTL3 to bind and inhibit lipoprotein lipase. *Mol Metab*. 2017;6(10):1137–1149. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.014>.
30. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest*. 2017;127(1):74–82. <https://doi.org/10.1172/JCI88883>.
31. Dijk W, Kersten S. Regulation of lipid metabolism by angiopoietin-like proteins. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(3):249–256. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000290>.
32. Tikkanen E, Minicocci I, Hällfors J, Di Costanzo A, D'Erasmo L, Poggiogalle E et al. Metabolomic Signature of Angiopoietin-Like Protein 3 Deficiency in Fasting and Postprandial State. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):665–674. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312021>.
33. Schinzari F, Vizioli G, Campia U, Tesaro M, Cardillo C. Variable Changes of Circulating ANGPTL3 and ANGPTL4 in Different Obese Phenotypes: Relationship with Vasodilator Dysfunction. *Biomedicines*. 2021;9(8):1037. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9081037>.
34. Abu-Farha M, Al-Khairi I, Cherian P, Chandy B, Sriraman D, Alhubbail A et al. Increased ANGPTL3, 4 and ANGPTL8/betatrophin expression levels in obesity and T2D. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):181. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0337-x>.
35. Cinkajzlová A, Mráz M, Lacinová Z, Kloučková J, Kaválková P, Kratochvílová H et al. Angiopoietin-like protein 3 and 4 in obesity, type 2 diabetes mellitus, and malnutrition: the effect of weight reduction and realimentation. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):21. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0032-2>.
36. Sadeghabadi ZA, Nourbakhsh M, Alaei M, Nourbakhsh M, Ghorbanhosseini SS, Sharifi R, Razzaghy-Azar M. Angiopoietin-Like Proteins 2 and 3 in Children and Adolescents with Obesity and Their Relationship with Hypertension and Metabolic Syndrome. *Int J Hypertens*. 2021;6748515. <https://doi.org/10.1155/2021/6748515>.
37. Sadeghabadi ZA, Nourbakhsh M, Alaei M, Larijani B, Razzaghy-Azar M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in peripheral blood mononuclear cells and angiopoietin-like protein 4 levels in obese children and adolescents. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(2):241–247. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0730-y>.
38. Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J*. 2015;39(5):353–362. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.5.353>.
39. Robciuc MR, Maranghi M, Lahikainen A, Rader D, Bensadoun A, Öörni K et al. Angptl3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(7):1706–1713. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301397>.
40. Robciuc MR, Tahvanainen E, Jauhainen M, Ehnholm C. Quantitation of serum angiopoietin-like proteins 3 and 4 in a Finnish population sample. *J Lipid Res*. 2010;51(4):824–831. <https://doi.org/10.1194/jlr.M002618>.
41. Nidhina Haridas PA, Soronen J, Sädevirta S, Mysore R, Quagliarini F, Pasternack A et al. Regulation of Angiopoietin-Like Proteins (ANGPTLs) 3 and 8 by Insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):E1299–1307. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1254>.
42. Harada M, Yamakawa T, Kashiwagi R, Ohira A, Sugiyama M, Sugiyama Y et al. Association between ANGPTL3, 4, and 8 and lipid and glucose metabolism markers in patients with diabetes. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0255147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255147>.
43. Zhao D, Yang LY, Wang XH, Yuan SS, Yu CG, Wang ZW et al. Different relationship between ANGPTL3 and HDL components in female non-diabetic subjects and type-2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):132. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0450-1>.
44. Hoang Thi M, Dang Thanh C, Huynh Quang T. The Correlation Between Angiopoietin-Like 3 and Metabolic Markers of Some Lipid and Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at the First Diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:3329–3337. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S38234>.
45. Chen MC, Hsu BG, Lee CJ, Yang CF, Wang JH. High serum adipocyte fatty acid binding protein level as a potential biomarker of aortic arterial stiffness in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*. 2017;473:166–172. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.08.030>.
46. Janssen AWF, Katiraei S, Bartosinska B, Eberhard D, Willems van Dijk K, Kersten S. Loss of angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) in mice with diet-induced obesity uncouples visceral obesity from glucose intolerance partly via the gut microbiota. *Diabetologia*. 2018;61(6):1447–1458. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4583-5>.
47. Barja-Fernandez S, Moreno-Navarrete JM, Folgueira C, Xifra G, Sabater M, Castela C et al. Plasma ANGPTL-4 is Associated with Obesity and Glucose Tolerance: Cross-Sectional and Longitudinal Findings. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(10):e1800060. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800060>.
48. Tjeerdema N, Georgiadi A, Jonker JT, van Glabbeek M, Alizadeh Dehnavi R, Tamsma JT et al. Inflammation increases plasma angiopoietin-like protein 4 in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000034. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2014-000034>.
49. Barchetta I, Chiappetta C, Ceccarelli V, Cimini FA, Bertocchini L, Gaggini M et al. Angiopoietin-Like Protein 4 Overexpression in Visceral Adipose Tissue from Obese Subjects with Impaired Glucose Metabolism and Relationship with Lipoprotein Lipase. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7197. <https://doi.org/10.3390/ijms21197197>.
50. Chen MC, Hsu BG, Lee CJ, Wang JH. High-Serum Angiopoietin-Like Protein 3 Levels Associated with Cardiovascular Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Hypertens*. 2020;2980954. <https://doi.org/10.1155/2020/2980954>.
51. Hussain A, Sun C, Selvin E, Nambi V, Coresh J, Jia X et al. Triglyceride-rich lipoproteins, apolipoprotein C-III, angiopoietin-like protein 3, and cardiovascular events in older adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(2):e53–e64. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa152>.
52. Abu-Farha M, Cherian P, Qaddoumi MG, AlKhairi I, Sriraman D, Alanbaei M, Abubaker J. Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/Betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0681-0>.
53. Xu F, Shen L, Yang Y, Kong L, Zu W, Tian D et al. Association Between Plasma Levels of ANGPTL3, 4, 8 and the Most Common Additional Cardiovascular Risk Factors in Patients with Hypertension. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:1647–1655. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S411483>.
54. Fortini F, Vieceli Dalla Sega F, Marracino L, Severi P, Rapezzi C, Rizzo P, Ferrari R. Well-Known and Novel Players in Endothelial Dysfunction: Updates on a Notch(ed) Landscape. *Biomedicines*. 2021;9(8):997. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080997>.
55. Ali F, Khan A, Muhammad SA, Hassan SSU. Quantitative Real-Time Analysis of Differentially Expressed Genes in Peripheral Blood Samples of Hypertension Patients. *Genes (Basel)*. 2022;13(2):187. <https://doi.org/10.3390/genes13020187>.
56. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
57. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
58. Ke Y, Liu S, Zhang Z, Hu J. Circulating angiopoietin-like proteins in metabolic-associated fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01481-1>.
59. Barchetta I, Cimini FA, Chiappetta C, Bertocchini L, Ceccarelli V, Capocchia D et al. Relationship between hepatic and systemic angiopoietin-like 3, hepatic Vitamin D receptor expression and NAFLD in obesity. *Liver Int*. 2020;40(9):2139–2147. <https://doi.org/10.1111/liv.14554>.
60. Hu X, Fan J, Ma Q, Han L, Cao Z, Xu C et al. A novel nanobody-heavy chain antibody against Angiopoietin-like protein 3 reduces plasma lipids and relieves nonalcoholic fatty liver disease. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):237. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01456-z>.
61. Al-Terki A, Abu-Farha M, AlKhairi I, Cherian PT, Sriraman D, Shyamsundar A et al. Increased Level of Angiopoietin Like Proteins 4 and 8 in People With Sleep Apnea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:651. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00651>.
62. Li J, Yang Y, Jiao X, Yu H, Du Y, Zhang M et al. The Clinical Role of Angiopoietin-Like Protein 3 in Evaluating Coronary Artery Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):773–780. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06991-1>.
63. Lv Q, Jiao X, Yu H, Sun Q, Li F, Wang Y et al. ANGPTL3 and Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(18):e025955. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025955>.
64. Aryal B, Price NL, Suarez Y, Fernández-Hernando C. ANGPTL4 in Metabolic and Cardiovascular Disease. *Trends Mol Med*. 2019;25(8):723–734. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.05.010>.
65. Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017;75(5):307–326. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux014>.

Информация об авторе:

Александров Владислав Андреевич, ассистент кафедры госпитальной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. им. Землячки, д. 76; imlab@mail.ru

Information about the author:

Vladislav A. Aleksandrov, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; Junior Researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; imlab@mail.ru