

Summary

OBESITY AND CIRCADIAN RHYTHM DISORDERS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Yemchenko Ya.A., Ishcheikin K.Ye., Kaidashev I.P.

Key words: psoriasis, obesity, circadian rhythm disorders.

Psoriasis is one of the most common dermatoses, which according to WHO world statistics affects from 2% to 4% of the world's population. The problem of psoriasis is quite relevant as it is associated with an increase in morbidity, chronic recurrence, an increase in the number of severe and disabling forms of dermatosis. Despite a large number of scientific studies, the aetiology and pathogenesis of this chronic dermatosis is still remaining unclear. Among the factors contributing to the development of psoriasis, psychosomatic disorders have been considered to play a significant role. Disruption of protective and adaptive mechanisms leads to structural and functional disorders at all levels, including the neuroendocrine and immune systems and this is regarded as the pathogenetic basis of psoriasis. Many individuals develop a hyperphagic way of responding to a stressful situation that is manifested by depression, anxiety, chronic stress, sleep disorders and changes in eating behaviour that in turn lead to weight gain and further development of obesity with a number of metabolic disorders and to changes in the circadian rhythm. The recent increase in comorbid psoriasis and obesity leading to severe, atypical, disabling, and treatment-resistant forms of dermatosis significantly impairs the quality of life of patients, reduces the efficiency and social activity of patients with psoriasis, therefore psoriasis is regarded as the social problem as well. Thus, further in-depth study of the relationship and pathogenesis of the comorbidity between psoriasis, obesity and circadian rhythm changes is promising and essential for the development of scientifically sound principles of early prevention and timely correction of comorbidities.

DOI 10.31718/2077-1096.21.1.165

УДК 616.72-002.77-085

Ждан В.М., Ткаченко М.В., Бабаніна М.Ю., Кітура Є.М., Волченко Г.В.

АДИПОЦИТОКИНИ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ: ПРИХОВАНИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЗАПАЛЕННЯМ ТА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

У статті узагальнено найсучасніші підходи до розробки методів лікування ревматоїдного артриту у пацієнтів з коморбідною патологією. Відомо, що деякі патогенні медіатори запалення при ревматоїдному артриті, такі як інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) та фактор некрозу пухлин можуть грати ключову роль в розвитку серцево-судинних захворювань. Цікаво, що різні доклінічні та клінічні дослідження показали, що біологічна терапія, яка широко використовується для лікування пацієнтів з ревматоїдним артритом, може бути ефективною у лікуванні серцево-судинних захворювань. В цьому контексті була запропонована до вивчення участь адипоцитокінів. Адипоцитокіни – це плейотропні молекули, які, головним чином, вивільняються з білої жирової тканини та імунних клітин. Адипоцитокіни модулюють функцію різних тканин та клітин, та, крім енергетичного гомеостазу та метаболізму, посилюють процес запалення, імунну відповідь та пошкодження тканин. Адипоцитокіни можуть сприяти прозапальному стану у хворих на ревматоїдний артрит та розвитку пошкодження кісткової тканини. Крім того, вони можуть бути пов'язані з розвитком серцево-судинних захворювань. Нещодавно, активний агоніст рецепторів адипонектину, який вводився у порожнину рота покращив інсулінорезистентність та порушення толерантності до глюкози у піддослідних мишей. Враховуючи те, що адипонектин має протизапальні властивості, можна припустити, що адипонектин чи агоністи адипонектинових рецепторів можуть бути у перспективі досліджені для розроблення терапевтичних препаратів для лікування інсулінорезистентних станів і можливих запальних процесів. Останнє десятиліття можливості терапії ревматоїдного артриту помітно покращились за рахунок використання синтетичних та біологічних хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів. У цьому дослідженні ми розглянули вже відомі дані про адипоцитокіни у патогенезі ревматоїдного артриту, зважаючи на те, що вони також беруть активну участь у патогенезі захворювань серцево-судинної системи та є можливими біомаркерами прогнозу результату лікування, а також, у зв'язку з їх потенціалом, в якості можливої нової терапевтичної мішені.

Ключові слова: інтерлейкін, адипоцитокіни, серцево-судинні захворювання.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (№ державної реєстрації: 0118U004461).

Ревматоїдний артрит – це хронічне аутоімунне захворювання, яке уражує синовіальну оболонку суглобів та призводить до прогресуючого пошкодження суглобів, інвалідності та зниження

якості життя. Ревматоїдний артрит пов'язаний з підвищеним рівнем супутніх захворювань, включаючи інфекції, злоякісні пухлини та серцево-судинні захворювання, що призводять до підви-

щеної смертності цих пацієнтів [1]. Відомо, що відзначають близький зв'язок між ревматоїдним артритом та прогресуючим атеросклерозом завдяки взаємодії між традиційними серцево-судинними факторами ризику та прозапальними патогенетичними механізмами. Крім того, може посилити атеросклеротичний процес той факт, що традиційні серцево-судинні фактори ризику недостатньо діагностуються та лікуються [2]. На додаток, деякі відомі патогенні прозапальні медіатори при ревматоїдному артриті, такі як інтерлейкін 1- β (ІЛ1- β) та фактор некрозу пухлин, можуть грати ключову роль у розвитку серцево-судинних захворювань. Фактично, були визначені загальні патогенетичні шляхи запалення між атеросклеротичним процесом та ревматичними захворюваннями [3]. У різних працях висловлювались припущення, що біологічні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, що зазвичай використовувались для лікування хворих на ревматоїдний артрит, можуть бути ефективні для покращення супутніх серцево-судинних захворювань. В цьому контексті був запропонований внесок адипоцитокінів. Адипоцитокіни – це плейотропні молекули, що головним чином вивільняються з білої жирової тканини та імунних клітин. Адипоцитокіни модулюють функцію різних тканин і клітин, посилюють процес запалення, імунну відповідь та пошкодження тканин. Під час захворювання на ревматоїдний артрит, адипоцитокіни можуть сприяти прозапальному стану, пошкодженню кісткової тканини та прискорювати супутній атеросклероз [4].

У цьому дослідженні ми розглянули вже відомі дані про адипоцитокіни у патогенезі ревматоїдного артриту, зважаючи на те, що вони також беруть активну участь у патогенезі захворювань серцево-судинної системи та є можливими біомаркерами прогнозу результату лікування, а також, у зв'язку з їх потенціалом, в якості можливої нової терапевтичної мішені.

Ми провели описовий аналіз літератури, спрямований на формування огляду про роль лептину, адипонектину, резистину та вісфатину в патогенезі ревматоїдного артриту, тому, що вони беруть участь у перебігу активності хвороби, супутніх кардіометаболічних захворюваннях та можуть бути біомаркерами в прогнозі та результатах лікування, а також, у зв'язку з їх потенціалом, в якості нових терапевтичних мішеней. Ми провели аналіз уже відомих даних, що пов'язують одну і ту ж саму молекулу з пошкодженням суглоба та кардіометаболічними супутніми захворюваннями не тільки з метою обговорення попередніх, але також для обґрунтування подальших досліджень. Пошук по MEDLINE (через PubMed) та бібліографії відповідних статей проводився вручну для виявлення інших потенційно відповідних досліджень.

Лептин – це неглікозилований адипоцитокін з 16 кДа з довгою спіральною структурою та одна з найбільш поширених молекул, отриманих з

адипоцитів. Лептин проявляє різні біологічні дії, які реалізуються активацією OB-Rb довгої форми ізоформ рецепторів, які кодується геном діабету. Впливаючи на ядра гіпоталамуса, лептин знижує споживання їжі та підвищує споживання енергії за рахунок індукції анорексигенних факторів та супресії орексигенних нейропептидів. Крім того, лептин бере участь як у вродженій, так і в адаптивній імунній відповіді, так як його синтез знаходиться під впливом прозапальних медіаторів. Безпосередньо цей адипоцитокін виявляє прозапальну дію, регулюючи вироблення фактору некрозу пухлин, ІЛ-6, ІЛ-1 β та ІЛ-12, який, в свою чергу, підвищує експресію лептину в жировій тканині. Лептин модулює активність вроджених імунних клітин шляхом посилення фагоцитарної активності моноцитів/макрофагів; стимулювання хемотаксису та вивільнення хімічно активних форм кисню нейтрофілами; та сприяння диференціації NK-клітин, проліферації, активації та цитотоксичності клітин. Стосовно дії на адаптивні імунні клітини, лептин здатний стимулювати проліферацію наївних Т-лімфоцитів та активувати В-клітини; змістити вироблення Т-клітинних цитокінів в бік Th1-фенотипу, підвищуючи вироблення інтерферону- γ та ІЛ-2; викликати регуляцію енергії Т-клітин та зниження чутливості їх рецепторів. Як показав останній мета-аналіз, рівень циркуляції лептину значно вищий у пацієнтів з ревматоїдним артритом, порівняно з контрольною групою. Крім того, виявлено, що пацієнти з ревматоїдним артритом, які мають надлишкову вагу, мають підвищену продукцію лептину відповідно до позитивності АЦЦП, таким чином вказуючи на те, що лептин може сприяти гуморальній відповіді проти цитрулінових білків. Також оцінили співвідношення між рівнем лептину сироватки крові та синовіальної рідини. Співвідношення синовіального та сироваткового лептину значно вище у хворих на ревматоїдний артрит, що пов'язано з тривалістю захворювання, з його активністю, прозапальними цитокінами та гострофазовими показниками. Однак, в літературі наявні суперечливі результати, і для подальшого вивчення патогенетичної ролі лептину при ревматоїдному артриті необхідні подальші дослідження. Незважаючи на те, що даний адипоцитокін вважається прозапальним, також повідомлялося, що він пов'язаний зі зниженням рентгенографічного ступеню пошкодження суглобів, цей ефект може бути пов'язаний з анаболічним ефектом лептину.

Останнім часом, в багатьох дослідженнях оцінювався вплив біологічних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів на лептин при ревматоїдному артриті, розглядалась зміна структури даної молекули після лікування. У пацієнтів з ревматоїдним артритом, які лікувалися інгібіторами фактору некрозу пухлини, досліджувався вміст лептину, оцінювався його рівень в сироватці крові до та після такого лікування [5]. Цікаво, що рівень лептину не змінився, що свід-

чить про те, що позитивний вплив терапії інгібіторами фактору некрозу пухлин на лікування серцево-судинної патології при ревматоїдному артриті не може бути пов'язаним із зниженням рівня лептину. Отже, під час оцінки рівня лептину протягом лікування адалімумабом, етанерцептом та інфліксимабом суттєві зміни рівня лептину не спостерігалися. Однак, ці дослідження необхідно трактувати з обережністю, бо число охоплених пацієнтів було відносно невеликим [6].

Адипонектин – це 244-рецептурний білок, відомий як GBP28, арM1, Acrp30 або AdipoQ; головним чином синтезується жировою тканиною. Цей адипоцитокін підвищує окиснення жирних кислот та поглинання глюкози м'язами, знижує синтез глюкози в печінці, діючи через 2 рецептори AdipoR1 та AdipoR2, які було виявлено в скелетних м'язах та печінці, відповідно. Абляція гену адипонектину має вражаючий вплив на піддослідних мишей, які були на дієті з високим вмістом жиру та сахарози, викликаючи інсуліно-резистентність та накопичення ліпідів у м'язах [7]. У дзеркальних моделях на тваринах, рівень адипонектину нижчий у пацієнтів з ожирінням та вищий у пацієнтів, які втрачають вагу. Навпаки, вміст адипонектину та рецепторів до нього підвищуються під час фізичних навантажень. Крім того, секрецію адипонектину гальмують прозапальні цитокіни, що свідчить про те, що запалення може сприяти гіпоадипонектинемії при інсулінорезистентності та ожирінні [8].

При ревматичних захворюваннях адипонектин може виступати прозапальним медіатором в суглобах та приймати участь у деградації матриксу. Під час ревматоїдного артриту в синовіальній рідині та тканині рівень адипонектину та AdipoR1 був порівняно вищим, ніж у контрольній групі. В даному дослідженні багато клітин, отриманих із синовіальної рідини та тканин при ревматоїдному артриті, включаючи синовіальні фіброblastи, які містили адипонектин, AdipoR1 та AdipoR2 [9]. Цікаво, що при додаванні адипонектину до культури синовіальних фіброblastів підвищувалась продукція прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6 та ІЛ-8. Стимуляція адипонектином також сприяла виробленню металопротеїнази, як MMP-1 та MMP-13 синовіальними фіброblastами при ревматоїдному артриті. Крім того, адипонектин може з'єднуватися з ІЛ-1 β , що підвищує продукцію прозапальних медіаторів синовіальними фіброblastами при ревматоїдному артриті. Адипонектин посилює ерозію кісток шляхом сприяння вироблення остеопоетину в синовіальній тканині при ревматоїдному артриті, що свідчить про те, що адипонектин індукував експресію остеопоетину, який в свою чергу активував остеобласти [10]. Недавно була проведена оцінка впливу адипонектину на похідні мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини, які отримали з інфрпателлярної жирової подушечки хворих на ревматоїдний артрит. Мезенхіма-

льні стовбурові клітини жирової тканини стимулювались як низькомолекулярними, так і високо/середньомолекулярними ізоформами адипонектину [11]. Автори відмічали, що секреція прозапальних медіаторів активувалася високо/середньомолекулярними ізоформами, але не низькомолекулярними ізоформами адипонектину. Крім того, вони відмітили, що стимуляція високо/середньомолекулярними ізоформами адипонектину знижує проліферативні ефекти мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини, отриманих з розчинних факторів синовіальних фіброblastів під час ревматоїдного артриту. Склавши разом ці результати, можна припустити, що адипонектин відіграє прозапальний та деструктивний вплив на суглоб під час ревматоїдного артриту [12].

Вісфатин – це білок з 471 амінокислоти та з 52 кДа, що виробляється печінкою, кістковим мозком, м'язами, макрофагами та вісцеральною жировою тканиною. Вміст цього адипоцитокіну підвищується під час ожиріння. Вісфатин регулюється прозапальними цитокінами що, в свою чергу, індукує хемотаксис та продукцію запальних цитокінів, таких, як ІЛ-1 β , ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин в лімфоцитах у пацієнтів з ожирінням, що передбачає залучення його у прозапальне середовище [13]. Крім того, прозапальна дія вісфатину спостерігалася в експериментальних моделях артриту, в яких для моделювання прозапального процесу та деструкції суглобів були запропоновані високі рівні вісфатину [14].

Під час ревматоїдного артриту рівень вісфатину в сироватці крові у пацієнтів був вищим та відповідав рентгенографічному пошкодженню суглобів. Незважаючи на зв'язок з рентгенографічним висновком, взаємозв'язок з активністю захворювання показав суперечливі результати. Фактично, зв'язок з активністю захворювання, про який повідомлялось в деяких дослідженнях, в інших дослідженнях не був підтверджений [15]. Відносно невеликий розмір вибірки та різні експериментальні умови можуть частково пояснити ці результати. Аналогічно, аналіз результатів, отриманих в клінічних дослідженнях, у яких досліджувалась зміна структури вісфатину після лікування інгібіторами факторами некрозу пухлин альфа, показав сумнівні результати. Рівень вісфатину в сироватці крові аналізувався у хворих на ревматоїдний артрит, які отримували різне лікування: після 16-тижневого прийому адалімумабу, 2-тижневого прийому високодозованого преднізолону, після 22-тижнів лікування комбінованим вузьким режимом високодозованого преднізолону та синтетичними хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами [16]. Лікування адалімумабом супроводжувалось зниженням рівня вісфатину, тоді як в інших групах пацієнтів спостерігалася протилежна дія на його рівень. Навпаки, інші автори відмітили, що рівень вісфатину після введення інфліксимабу не змінювався [17].

Резистин – це білок 12,5 кДа, що входить до сімейства резистин-подібних молекул та виробляється в основному неадипоцитарними резидентними запальними клітинами, в основному макрофагами. Резистин підвищується під час ожиріння та спричиняє інсулінорезистентність, що вказує на взаємозв'язок між ожирінням та цукровим діабетом [18].

Хоча між рівнем сироваткового резистину між пацієнтами у основній групі та контрольній групі не було виявлено значної різниці, його патогенна роль при ревматоїдному артриті була імовірною.

Фактично, внутрішньосуглобові ін'єкції рекомбінантного резистину в колінні суглоби піддослідних мишей викликали артрит та збільшували продукцію декількох прозапальних цитокінів, таких як підвищена експресія деяких прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12 та фактор некрозу пухлин [19]. Крім того, високий рівень адипоцитокінів спостерігався в зразках синовіальної рідини хворих на ревматоїдний артрит та був пов'язаний з активністю захворювання і пошкодженням суглобів. Ці дані могли свідчити про продукцію та участь резистину в запаленні суглоба, незважаючи на відсутність взаємозв'язку з маркерами запалення в периферичній крові [20].

Що стосується зміни його структури після лікування, то інгібітори фактор некрозу пухлин знижували рівень сироваткового резистину. Після введення інфліксимабу, рівень сироваткового резистину у хворих на ревматоїдний артрит значно знизився. В цій когорті рівні резистину також корелювали з маркерами запалення, що дозволяє припустити можливу його роль у запальному процесі під час ревматоїдного артриту [21].

Для пацієнтів з ревматоїдним артритом характерний підвищений ризик серцево-судинних ускладнень, які виникають в результаті синергії між традиційними кардіоваскулярними факторами ризику та самим процесом запалення. В цьому контексті, була запропонована роль адипоцитокінів, які мають можливий зв'язок з ожирінням, запаленням та кардіометаболічними захворюваннями. Для оцінки імовірності впливу адипоцитокінів на інсулінорезистентність та коронарний атеросклероз у хворих на ревматоїдний артрит було проведено попереднє дослідження [22]. В даному дослідженні автори оцінили показник відкладення кальцію у коронарних судинах за даними КТ судин, гомеостатичну модель інсулінорезистентності (НОМА-IR) та рівень адипоцитокінів в сироватці крові (лептину, адипонектину, резистину та вісфатину) у 169 пацієнтів з ревматоїдним артритом. На сьогоднішній день високий рівень лептину корелює з індексом інсулінорезистентності (НОМА-IR), навіть після корегування можливих клінічних ускладнень, віку, статі, індексу маси тіла, традиційних серцево-судинних факторів ризику та медіаторів запалення [23]. Навпаки, вісфатин, адипонектин та резистин не були пов'язані з індексом НОМА-

IR. Жодного зв'язку не знайдено між рівнем показника відкладення у коронарних судинах кальцію та оцінюваними адипоцитокінами [24]. Останнім часом, адипоцитокіни були додатково досліджені на зв'язок із запаленням, інсулінорезистентністю та атеросклерозом при ревматоїдному артриті, що пов'язане з патогенними механізмами цих захворювань [25]. Дослідження оцінювало індекс НОМА-IR, товщину комплексу інтима-медіа, індекс резистивності сонної артерії та бляшки сонної артерії у 192 пацієнтів з ревматоїдним артритом. Ці дані були співвіднесені з рівнями адипонектину, лептину та резистину. Автори зауважили, що лептин та співвідношення лептин/адипонектин (Л/А) корелювало з індексом НОМА-IR та з товщиною комплексу інтима-медіа після урахування серцево-судинних факторів ризику, що вказувало на можливу незалежну роль лептину в прогнозуванні серцево-судинних захворювань при ревматоїдному артриті [26]. Хоча, ці кореляції не спостерігались в іншому дослідженні, тому можна припустити, що лептин має зв'язок з інсулінорезистентністю при ревматоїдному артриті. Різноманітні дані показали вплив лептину на метаболізм глюкози, патогенез інсулінорезистентності та діабет [27]. Інсулінорезистентність у діабетичних лептинових рецептор-дефіцитних або генетичних лептино-дефіцитних моделей тварин не може бути повністю віднесена до їх ожиріння та гіперфагії; обмеження в споживанні калорій не змогло покращити або відновити чутливість до інсуліну в цих моделях. Крім того, введення лептину в цих моделях знизило рівень інсуліну та глюкози в крові. На додаток, лептин міг впливати на метаболізм глюкози через модуляцію глікогону α -клітинами підшлункової залози [28]. Більше того, лептин може забезпечити функціональний зв'язок між ожирінням та серцево-судинними захворюваннями. Зв'язок між жировою масою та атерогенезом підтверджується у висновках на моделях ожиріння тварин. Рівень лептину асоціювався з проатерогенною дією ендотеліальної дисфункції, посиленням окислювального процесу в ендотеліальних клітинах, проліферацією гладком'язових клітин та судинною кальцифікацією [29].

Що стосується адипонектину, то у 210 хворих на ревматоїдний артрит була проведена кореляція між сумарними та високомолекулярними концентраціями адипонектину, кардіометаболічним ризиком та маркерами посиленого раннього атерогенезу [30]. Концентрація сумарного та високомолекулярного адипонектину пов'язана з високим систолічним, діастолічним та середнім артеріальним тиском, та концентрацією ЛПВЩ, низьким загальним співвідношенням ЛПВЩ та ТГ, та співвідношенням ТГ, ЛПВЩ та концентрації глюкози [31]. Ці результати відобразили те, що спостерігалось у моделі ліпоатрофії мишей з дефіцитом адипонектину. В цих моделях заміна адипонектину покращила інсулінорезистент-

ність, окислення жирних кислот та споживання енергії, що призвело до зниження рівня тригліцеридів у м'язовій тканині та печінці. Крім того, у мишей, які були на дієті з високим вмістом жиру, визначалось зниження рівня адипонектину, і це покращило дієт-індуковану гіпертригліцеридемію [32]. На сьогоднішній день запропонована можлива роль адипонектину в регулюванні рівня артеріального тиску. В перехресному дослідженні, в якому досліджували пацієнтів з високим артеріальним тиском, високий рівень адипонектину в сироватці крові корелював з низьким рівнем циркуляції карбокси-термінального пропептиду проколагену I типу, молекула якого, як повідомили, була пов'язана з процесом ущільнення артерій. Крім того, адипонектин показав здатність підвищувати експресію гену та активувати синтез ендотеліального оксиду азоту шляхом активації АМФ-активованої протеїнкінази [33]. Нарешті, було повідомлено, що адипонектин інгібує шкідливий вплив ренін-ангіотензинової системи на судини [34].

Потенційний вплив вісфатину на серцево-судинні захворювання оцінили у 232 пацієнтів з ревматоїдним артритом. Концентрація вісфатину була пов'язана з підвищеним діастолічним артеріальним тиском та наявністю цукрового діабету. В цьому контексті було повідомлено, що вісфатин може представляти собою прозапальний цитокін, на який впливає інсулін та/або чутливість до інсуліну через фактор транскрипції NF-κB та c-Jun N-термінальні кінази. Також досліджена роль вісфатину в порушенні метаболізму інсуліну внаслідок впливу фактору некрозу пухлини альфа на адипоцити [35]. В даному дослідженні, автори показали, що вісфатин бере участь у формуванні інсулінорезистентності адипоцитів, опосередкованої фактором некрозу пухлин через механізми NAD(+)/Sirt1/PTP1B. Крім того, у гетерозиготних мишей з мутацією в гені вісфатину були більш високі рівні глюкози в плазмі крові, порушення толерантності до глюкози та зниження секреції інсуліну, що стимулюється глюкозою, порівняно з контролем. На додаток, високий рівень вісфатину може сприяти пошкодженню судин, викликаючи експресію молекул адгезії через окислювальну стрес-залежну активацію фактору транскрипції NF-κB, що призводить до запалення ендотелію та дестабілізації бляшки. Однак, наявні спірні результати відносно ролі вісфатину, тому необхідні подальші дослідження аби повністю пояснити його роль в розвитку кардіометаболічних захворювань [36].

Нарешті, була вивчена роль резистину при кардіометаболічних захворюваннях. Слід зазначити, що була відмічена певна ступінь перехресного зв'язку між резистином та іншими адипоцитокинами [37]. Фактично, експресії генів на ендотеліальних клітинах VCAM-1 та ICAM-1 резистином перешкоджає адипонектин. Був вивчений також подальший зв'язок між лептином та резистином, що показало, що експресія резистину

пригнічується введенням лептину на моделях тварин з наступним зниженням рівня глюкози та інсуліну. Крім того, була припущена патогенна роль резистину в атерогенезі [38].

Останнє десятиліття можливості терапії ревматоїдного артриту помітно покращились за рахунок використання синтетичних та біологічних хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів. Останнім часом приділялась увага пошуку найкращої терапевтичної стратегії боротьби з супутніми захворюваннями при ревматоїдному артриті [39]. В цьому контексті було припущено, що ефект блокування прозапальних цитокінів розповсюджується не тільки на уражені суглоби, а і на коморбідну патологію, що покращує можливості для ведення таких пацієнтів. Аналізуючи разом ці дослідження, можна припустити, чи вплив на адипоцитокіни, може бути ефективним при ревматоїдному артриті та при супутніх захворюваннях. В даний час для лікування метаболічних порушень вже розроблені антагоністи лептину. Потрібно перевірити, чи мають вони також протизапальну дію *in vivo*. Цікаво, що моноклональне антитіло проти лептинового рецептора блокує вироблення фактору некрозу пухлини альфа людини, що продукується моноцитами, виступаючи в ролі антагоніста. Нещодавно, активний агоніст рецепторів адипонектину, який вводився у порожнину рота покращив інсулінорезистентність та порушення толерантності до глюкози у піддослідних мишей. Враховуючи те, що адипонектин має протизапальні властивості, можна припустити, що адипонектин чи агоністи адипонектинових рецепторів можуть бути у перспективі досліджені для розроблення терапевтичних препаратів для лікування інсулінорезистентних станів і можливих запальних процесів [40].

Висновки

Ревматоїдний артрит – це хронічне аутоімунне захворювання з підвищеною смертністю, переважно внаслідок серцево-судинних захворювань. Як докладено, адипоцитокіни відіграють важливу роль у патогенезі ревматоїдного артриту та пов'язаних з ним супутніх патологіях. Необхідні подальші дослідження для виявлення нових механізмів дії адипоцитокінів та з'ясування, чи можуть ці молекули стати новими можливими терапевтичними мішенями, що покращує тим самим ведення хворих на ревматоїдний артрит.

Література

1. McInnes IB and Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2017;389(10086):2328-2337.
2. Giacomelli R, Gorla R, Trotta F et al. Quality of life and unmet needs in patients with inflammatory arthropathies: results from the multicentre, observational RAPSODIA study. *Rheumatology* (Oxford, England). 2015;54(5):792-797.
3. Ruscitti P, Cipriani P, Carubbi F et al. The role of IL-1β in the bone loss during rheumatic diseases. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:10.

4. Barile A, Arrigoni F, Bruno F et al. Computed tomography and MR imaging in rheumatoid arthritis. *Radiologic Clinics of North America*. 2017;55(5):997-1007.
5. Cipriani P, Berardicurti O, Masedu F et al. Biologic therapies and infections in the daily practice of three Italian rheumatologic units: a prospective, observational study. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(2):251-260.
6. Ursini F, Russo E, Mauro D et al. Complement C3 and fatty liver disease in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *European Journal of Clinical Investigation*. 2017;47(10):728-735.
7. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F et al. Increased cardiovascular events and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients: 1 year prospective single centre study. *PLoS One*. 2017;12(1):7.
8. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P et al. Poor clinical response in rheumatoid arthritis is the main risk factor for diabetes development in the short-term: A 1-year, single-centre, longitudinal study. *PLoS One*. 2017;12(7):10.
9. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis: results from a cross-sectional study. *Medicine*. 2017;96(34):10.
10. Ruscitti P, Margiotta DPE, Macaluso F et al. Subclinical atherosclerosis and history of cardiovascular events in Italian patients with rheumatoid arthritis: results from a cross-sectional, multicenter GIRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Medicine*. 2017;96(42):8.
11. Zou K, Xiao FK, Li HY et al. Risk of cardiovascular disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study based on hospital medical records in 10 years. *PLoS One*. 2017;12(7):9.
12. Ursini F, D'Angelo S, Russo E et al. Serum complement C3 strongly correlates with whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017;35(1):18-23.
13. Ursini F, D'Angelo S, Russo E et al. Complement C3 is the strongest predictor of whole-body insulin sensitivity in psoriatic arthritis. *PLoS One*. 2016;11(9):11.
14. Arts EEA, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(6):998-1003.
15. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V et al. The emerging role of IL-1 inhibition in patients affected by rheumatoid arthritis and diabetes. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2018;13(3):210-214.
16. Popa C, Netea MG, van Riel PLCM, van der Meer JWM, Stalenhoef AFH. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research*. 2007;48(4):751-762.
17. Ruscitti P, Cipriani P, di Benedetto P et al. Monocytes from patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes mellitus display an increased production of interleukin (IL)-1 β via the nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family pyrin 3 (NLRP3)-inflammasome activation: a possible implication for therapeutic decision in these patients. *Clinical and Experimental Immunology*. 2015;182(1):35-44.
18. Lee KS, Kronbichler A, Eisenhut M, Lee KH, Shin JI. Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: an integrated view for the treating physicians. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(3):201-214.
19. Suci CF, Prete M, Ruscitti P, Favoino E, Giacomelli R, Perosa F. Oxidized low density lipoproteins: the bridge between atherosclerosis and autoimmunity. Possible implications in accelerated atherosclerosis and for immune intervention in autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(4):366-375.
20. Ursini F, Leporini C, Bene F et al. Anti-TNF-alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):5346.
21. Abella V, Scotece M, Conde J et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *Journal of Immunology Research*. 2014;(2014):14.
22. Keustermans G, van der Heijden LB, Boer B et al. Differential adipokine receptor expression on circulating leukocyte subsets in lean and obese children. *PLoS One*. 2017;12(10):12.
23. Neumann E, Junker S, Schett G, Frommer K, Müller-Ladner U. Adipokines in bone disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(5):296-302.
24. Scotece M, Conde J, Gómez R et al. Role of adipokines in atherosclerosis: interferences with cardiovascular complications in rheumatic diseases. *Mediators of Inflammation*. 2012;2012:14.
25. Lago F, Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Cardiometabolic comorbidities and rheumatic diseases: focus on the role of fat mass and adipokines. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(8):1083-1090.
26. Toussiroit É, Michel F, Binda D, Dumoulin G. The role of leptin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Life Sciences*. 2015;140:29-36.
27. Abella V, Scotece M, Conde J et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(2):100-109.
28. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996;382(6588):250-252.
29. Gajewski M, Gajewska J, Rzodkiewicz P, Wojtecka-Lukasik E. Influence of exogenous leptin on redox homeostasis in neutrophils and lymphocytes cultured in synovial fluid isolated from patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2016;54(3):103-107.
30. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cellular Immunology*. 1999;194(1):6-11.
31. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJM. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF- α . *Journal of Immunology*. 2004;172(3):1809-1814.
32. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Fukazawa Y, Kishioka S. Leptin enhances CC-chemokine ligand expression in cultured murine macrophage. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;384(3):311-315.
33. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394(6696):897-901.
34. Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cellular Immunology*. 2000;199(1):15-24.
35. Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clinical and Experimental Immunology*. 2003;133(1):11-19.
36. Lee YH, Bae SC. Circulating leptin level in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity: a meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2016;75(10):1021-1027.
37. Gómez-Bañuelos E, Navarro-Hernández R E, CoronaMeraz F et al. Serum leptin and serum leptin/serum leptin receptor ratio imbalance in obese rheumatoid arthritis patients positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1):335.
38. Olama S M, Senna M K, Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. *Rheumatology International*. 2012;32(3):683-690.
39. Najafizadeh SR, Farahmand G, Roudsari AT et al. Absence of a positive correlation between CRP and leptin in rheumatoid arthritis. *Heliyon*. 2016;2(1):2-11.
40. Oner SY, Volkan O, Oner C, Mengi A, Direskeneli H, Tasan DA. Serum leptin levels do not correlate with disease activity in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2015;40(1):50-54.

Реферат

АДИПОЦИТОКИНЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СКРЫТАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ВОСПАЛЕНИЕМ И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

Ждан В.Н., Ткаченко М.В., Бабанина М.Ю., Китуря Е.М., Волченко Г.В.

Ключевые слова: интерлейкин, адипоцитокіны, серцево-сосудистые заболевания.

Ревматоидный артрит - это хроническое аутоиммунное заболевание, которое поражает синовиальную оболочку суставов и приводит к прогрессирующему повреждению суставов, инвалидности и снижению качества жизни. Несмотря на появление более инновационных терапевтических стратегий, которые улучшили продолжительность ремиссии, ревматоидный артрит ассоциируется с высоким уровнем сопутствующих заболеваний, инфекций, злокачественных новообразований и сердечно-сосудистой патологией. Известно, что некоторые известные патогенные медиаторы воспаления при ревматоидном артрите, такие как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухолей могут играть ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Интересно, что разные доклинические

и клинические исследования показали, что биологическая терапия, которая широко используется для лечения пациентов с ревматоидным артритом, может быть эффективной в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В этом контексте было предложено к изучению участие адипоцитокинов. Адипоцитокины - это плеiotропные молекулы, которые, главным образом, высвобождаются из белой жировой ткани и иммунных клеток. Адипоцитокины модулируют функцию различных тканей и клеток, и, кроме энергетического гомеостаза и метаболизма, усиливают процесс воспаления, иммунный ответ и повреждение тканей. Адипоцитокины могут способствовать провоспалительному состоянию у больных ревматоидным артритом и развитию повреждения костной ткани. Кроме того, они могут быть связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В этом исследовании мы рассмотрели уже известные данные о роли адипоцитокинов в патогенезе ревматоидного артрита, несмотря на то, что они также активно участвуют в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и являются возможными биомаркерами прогноза результата лечения, а также в связи с их потенциалом, в качестве возможной новой терапевтической мишени.

Summary

ADIPOCYTOKINES IN RHEUMATOID ARTHRITIS: LATENT RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATION AND CARDIOMETABOLIC COMORBIDITIES

Zhdan V.M., Tkachenko M.V., Babanina M.Yu., Kitura Ye.M., Volchenko G.V.

Keywords: interleukin, adipocytokines, cardiovascular disease.

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease that affects the synovial membrane of the joints and leads to progressive articular damage, disability and reduced quality of life. Despite the emergence of more innovative therapeutic strategies that have improved the duration of remission, rheumatoid arthritis is associated with high levels of comorbidities, infections, malignancies and cardiovascular disease. It is known that some pathogenic proinflammatory mediators in rheumatoid arthritis, such as interleukin-1 β (IL-1 β) and tumour necrosis factor, may play a central role in the development of cardiovascular disease. Interestingly, various preclinical and clinical studies have shown that biologic agents, who are widely used in the therapy of patients with rheumatoid arthritis, may be effective in the therapy of cardiovascular diseases as well. For this purpose we have studied adipocytokines. Adipocytokines are pleiotropic molecules that are mainly released by white adipose tissue and immune cells. Adipocytokines modulate the function of different tissues and cells, and, in addition to energy homeostasis and metabolism, enhance inflammation, immune response and tissue damage. Adipocytokines may contribute to the proinflammatory conditions in patients with rheumatoid arthritis and the development of bone damage. In addition, they may be associated with the development of cardiovascular disease. In this study, we considered the already known evidence about adipocytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, because they are also actively involved in the pathogenesis of cardiovascular disease and are possible biomarkers of prognosis and treatment outcomes, because of their potential, as a possible new therapeutic target.