

Адипоцитокины при раннем ревматоидном артрите: взаимосвязь с про- и противовоспалительными маркерами

Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Горбунова Ю.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Контакты: Любовь Валерьевна Кондратьева; kondratyeva.liubov@yandex.ru

Contact: Lyubov Kondratyeva; kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 06.12.17

Цель исследования — уточнить взаимосвязь адипонектина и лептина с показателями активности заболевания и уровнями про- и противовоспалительных цитокинов у больных с ранним ревматоидным артритом (РА). **Материал и методы.** В исследование включены 27 больных РА, соответствующих критериям ACR/EULAR 2010 г., никогда не получавших глюкокортикоиды (ГК) или базисные противовоспалительные препараты. Медиана возраста пациентов составила 56 [46; 64] лет, длительности заболевания — 8 [6; 15] мес. Все больные имели умеренную или высокую активность РА по индексу DAS28. Большинство были серопозитивными по ревматоидному фактору — 88,9% и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду — 96,3%. В контрольную группу вошли 30 человек без воспалительных заболеваний суставов, сходных по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ) с больными РА. Концентрации адипонектина и лептина определяли с помощью иммуноферментного анализа, для измерения концентрации интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17 и макрофагальных белков воспаления (MIP) — MIP1 α , MIP1 β — применялась мультиплексная технология X-MAP.

Результаты и обсуждение. У больных РА концентрация адипонектина оказалась выше ($p < 0,001$), а содержание лептина и соотношение лептин/адипонектин (Л/А) — ниже, чем в контроле ($p = 0,04$ и $p < 0,001$ соответственно). При РА обнаружены прямые корреляции уровня лептина с ИЛ17 ($r = 0,4$; $p = 0,03$), ИЛ4 ($r = 0,39$; $p = 0,04$) и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ($r = 0,3$; $p = 0,05$), а также отношения Л/А с СОЭ ($r = 0,38$; $p = 0,05$), уровнями СРБ ($r = 0,4$; $p = 0,04$) и MIP1 β ($r = 0,55$; $p = 0,03$). Нарастание концентрации адипонектина ассоциировалось со снижением содержания MIP1 β ($r = -0,63$; $p < 0,01$). У лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м² концентрации лептина при РА и в контроле оказались сопоставимы ($p = 0,1$), различия в содержании адипонектина и в отношении Л/А сохранялись ($p < 0,001$ в обоих случаях). В данной подгруппе у пациентов с РА оставались значимыми корреляции между уровнями лептина и ИЛ17 ($r = 0,52$; $p = 0,03$), концентрациями адипонектина и MIP1 β ($r = -0,59$; $p = 0,01$), отношением Л/А и содержанием MIP1 β ($r = 0,55$; $p = 0,02$).

Заключение. При раннем РА снижается синтез лептина и увеличивается продукция адипонектина. Корреляции между уровнями адипоцитокінов и ИЛ17, MIP1 β , с одной стороны, свидетельствуют о влиянии жировой ткани на системное воспаление, с другой — подтверждают участие провоспалительных цитокинов в развитии инсулинорезистентности и ожирения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; адипонектин; лептин; инсулинорезистентность; интерлейкин 17; макрофагальный белок воспаления 1 β .

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Горбунова ЮН. Адипоцитокіны при раннем ревматоидном артрите: взаимосвязь с про- и противовоспалительными маркерами. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):697-702.

ADIPOCYTOKINES IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATIONSHIP TO PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY MARKERS Kondratyeva L.V., Popkova T.V., Gorbunova Yu.N.

Objective: to clarify the relationship of adiponectin and leptin to the signs of disease activity and the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with early rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 27 RA patients who met the 2010 ACR/EULAR classification criteria and had never received glucocorticoids (GCs) or disease-modifying antirheumatic drugs. The median age of the patients was 56 [46; 64] years; the duration of the disease was 8 [6; 15] months. All the patients had moderate or high RA activity according to DAS28. The majority of the patients were seropositive for rheumatoid factor (88.9%) or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (96.3%). A control group included 30 gender-, age-, and body mass index (BMI)-matched people without inflammatory arthritis. Enzyme immunoassay was used to estimate the concentrations of adiponectin and leptin; XMAP multiplex assay was applied to measure the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 and macrophage inflammation proteins (MIP), such as MIP-1 α and MIP-1 β .

Results and discussion. In RA patients, adiponectin concentrations were higher ($p < 0.001$) and leptin levels and leptin/adiponectin (L/A) ratios were lower than those in the controls ($p = 0.04$ and $p < 0.001$, respectively). In RA, there were direct correlations of leptin levels with concentration of IL-17 ($r = 0.4$; $p = 0.03$), IL-4 ($r = 0.39$; $p = 0.04$) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($r = 0.3$; $p = 0.05$), as well as relationships of L/A ratios to ESR ($r = 0.38$; $p = 0.05$) and the levels of CRP ($r = 0.4$; $p = 0.04$) and MIP-1 β ($r = 0.55$; $p = 0.03$). An increase in adiponectin concentrations was associated with a decrease in MIP-1 β levels ($r = -0.63$; $p < 0.01$). In patients with BMI ≥ 25 kg/m², leptin concentrations were comparable in RA patients and controls ($p = 0.1$); the differences in adiponectin levels and L/A ratios remained in both cases ($p < 0.001$). This subgroup of patients with RA showed significant correlations between leptin and IL-17 levels ($r = 0.52$; $p = 0.03$), adiponectin and MIP-1 β concentrations ($r = -0.59$; $p = 0.01$), L/A ratios and MIP-1 β levels ($r = 0.55$; $p = 0.02$).

Conclusion. In early RA, there was a lower leptin synthesis and a higher adiponectin production. The correlations between the levels of adipocytokines, IL-17, and MIP1 β , on the one hand, suggest that adipose tissue has an impact on systemic inflammation and, on the other, confirm that proinflammatory cytokines are involved in the development of insulin resistance and obesity.

Keywords: rheumatoid arthritis; adiponectin; leptin; insulin resistance; interleukin-17; macrophage inflammation protein-1 β .

For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV, Gorbunova YuN. Adipocytokines in early rheumatoid arthritis: relationship to pro- and anti-inflammatory markers. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):697-702 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-697-702

Механизмы развития ревматоидного артрита (РА) продолжают активно изучаться. Показано, что одним из независимых факторов риска РА является ожирение [1–3]. Предполагают, что его воздействие на системное воспаление может быть опосредовано адипоцитокинами – биологически активными веществами, синтезируемыми преимущественно клетками жировой ткани.

Наибольшее значение в настоящее время придают двум адипоцитокинам – лептину и адипонектину. Лептин представляет собой негликозилированный гормон, который участвует в обмене липидов, патогенезе атеросклероза и его осложнений [4–6]. Его концентрация в крови коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), увеличивается при ожирении, инсулинорезистентности (ИР) и сахарном диабете 2-го типа [7, 8]. Лептин способен стимулировать дифференцировку наивных Т-клеток в Th1-фенотип, усиливать гиперпродукцию интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и циклооксигеназы 2 моноцитами и макрофагами, хемотаксис нейтрофилов и высвобождение ими окисленных радикалов. С другой стороны, он подавляет пролиферацию Т-регуляторных лимфоцитов. [9, 10]. Все это указывает на возможное участие лептина в патогенезе РА.

Адипонектину приписывают антиатерогенные и противовоспалительные свойства. Его уровень уменьшается при ожирении и сердечно-сосудистых заболеваниях [11, 12]. В то же время при РА концентрация адипонектина коррелирует со степенью выраженности рентгенологической деструкции суставов [13–16].

В целом, данные об адипоцитокинах при РА противоречивы, их роль в развитии заболевания и влияние на

про- и противовоспалительные цитокины остаются малоизученной, что и послужило основанием для данного исследования.

Материал и методы

В исследование включены 27 больных РА (20 женщин, 7 мужчин), находившихся на стационарном лечении в клинических отделениях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие. Критериями включения были возраст старше 18 лет, достоверный диагноз РА (по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги – ACR/EULAR – 2010 г.), длительность заболевания ≤ 24 мес, отсутствие опыта приема системных глюкокортикоидов (ГК) и базисных противовоспалительных препаратов. Критериями исключения являлись беременность и лактация, наличие острых или обострение хронических инфекций в момент обследования.

Медиана возраста пациентов составила 56 [46; 64] лет, длительности заболевания – 8 [6; 15] мес. Все больные имели умеренную или высокую активность РА по индексу DAS28. Большинство были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; табл. 1).

В контрольную группу вошли 30 человек (23 женщины, 7 мужчин, медиана возраста – 56 [49; 58] лет) без воспалительных заболеваний суставов, сходных по полу, возрасту и ИМТ с больными РА.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) крови измеряли высокочувствительным иммунофелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия). Концентрации адипонектина и лептина определяли иммуноферментным анализом ELISA с помощью наборов Human Adiponectin (Bio Vendor, Чехия) и Diagnostics Biochem (Canada Inc., Канада), соответственно.

Для измерения концентрации ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17 и макрофагальных белков воспаления (MIP) 1 α и 1 β применялась мультиплексная технология X-MAP (анализатор Bio-Plex 200, Bio-Rad, США).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных признаков представлены медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У больных РА концентрация адипонектина оказалась выше, а содержание лептина и соотношение лептин/адипонектин (Л/А) – ниже, чем в контроле (табл. 2).

При тестировании сывороток в контрольной группе 95-му перцентилю соответствовал уровень адипонектина 16,5 нг/мл, лептина – 94,1 нг/мл. Концентрация адипонектина была выше этого значения у 20 (74,1%) пациентов

Таблица 1 Характеристика больных РА и участников контрольной группы

Показатель	РА (n=27)	Контроль (n=30)
Пол (женщины/мужчины), n	20/7	23/7
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56 [46; 64]	56 [49; 58]
ИМТ, кг/м ² , Me [25-й; 75-й перцентили]	26,4 [23,2; 30,8]	28 [25,0; 30,6]
Длительность РА, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [6; 15]	–
РФ (+), n (%)	24 (88,9%)	–
АЦЦП (+), n (%)	26 (96,3%)	–
Активность РА по DAS28, n (%): умеренная (DAS28 3,2–5,1) высокая (DAS28 >5,1)	9 (33,3) 18 (66,7)	– –
Рентгенологическая стадия, n (%): I II III	3 (11,1) 20 (74,1) 4 (14,8)	– – –
Функциональный класс, n (%): I II III	2 (7,4) 24 (88,9) 1 (3,7)	– – –
Внесуставные проявления, n (%)	6 (22,2)	–

с РА и у 2 (6,7%) представителей группы контроля ($p < 0,001$), содержание лептина – у 1 (3,7%) и 2 (6,7%) участников соответственно ($p = 0,9$).

При РА обнаружены корреляции уровня лептина с содержанием ИЛ17 ($r = 0,4$; $p = 0,03$), ИЛ4 ($r = 0,39$; $p = 0,04$) и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ; $r = 0,3$; $p = 0,05$). Увеличение концентрации адипонектина ассоциировалось со снижением уровня MIP1 β ($r = -0,63$; $p < 0,01$). Не было выявлено зависимости содержания адипонектина от СОЭ, уровня СРБ или других цитокинов. Отношение Л/А коррелировало с СОЭ ($r = 0,38$; $p = 0,05$), концентрацией СРБ ($r = 0,4$; $p = 0,04$) и MIP1 β ($r = 0,55$; $p = 0,03$; см. рисунок).

Взаимосвязи уровней адипоцитокинов с индексами активности РА (DAS28, SDAI, CDAI), а также числом болезненных, припухших суставов, длительностью утренней скованности выявлено не было.

Избыточную массу тела или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²) имели 18 (66,7%) больных РА и 22 (73,3%) представителя контрольной группы ($p = 0,8$). В данных подгруппах концентрации лептина оказались сопоставимы, тогда как различия в содержании адипонектина и в отношении Л/А сохранялись (табл. 3).

При избыточной массе тела и ожирении у пациентов с РА оставались значимыми корреляции между уровнем лептина и ИЛ17 ($r = 0,52$; $p = 0,03$), концентрацией адипонектина и MIP1 β ($r = -0,59$; $p = 0,01$), отношением Л/А и содержанием MIP1 β ($r = 0,55$, $p = 0,02$), но не СРБ, ИЛ4, СОЭ.

Обсуждение

Данные о содержании лептина в крови у больных РА крайне противоречивы: в ряде исследований [17–21] сообщается о его увеличении по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с остеоартритом, в других [22–25] – о снижении или сходной концентрации, что может быть обусловлено воздействием лекарственных препаратов или различными долями участников с ожирением.

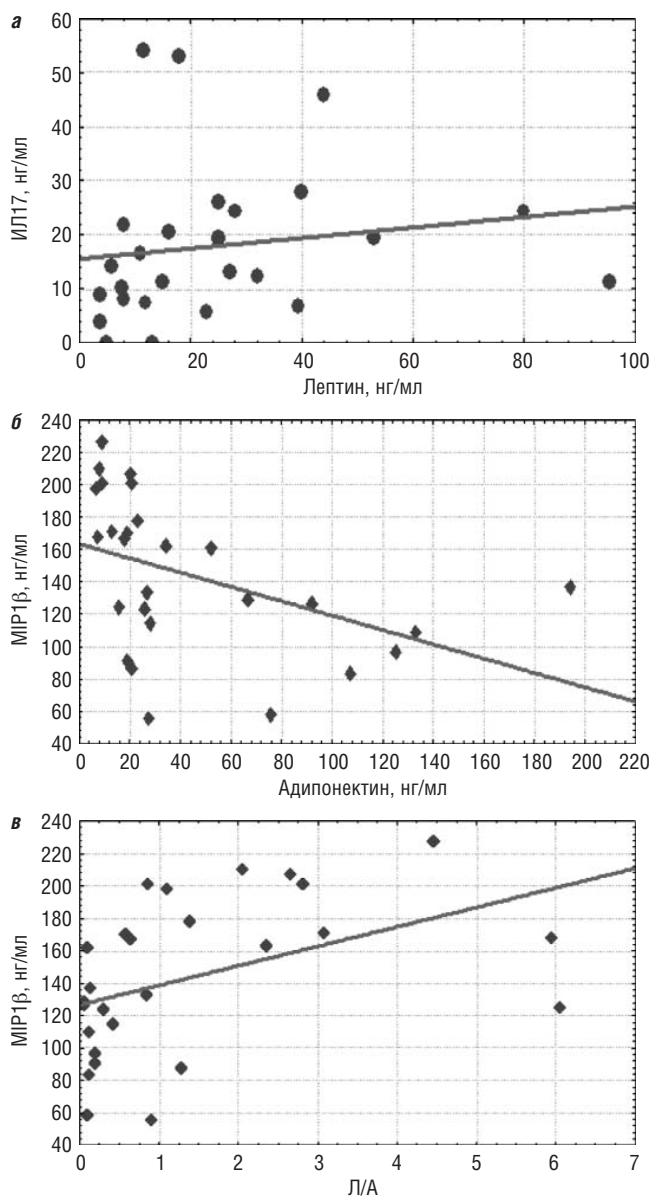
В представленной работе уровень лептина при РА оказался ниже, чем в контроле, и коррелировал с СОЭ, концентрацией ИЛ17 и ИЛ4. При выделении и сравнении подгрупп с избыточной массой тела и ожирением содержание лептина при РА и в контроле не различалось. Возможно, это связано с развитием в данной подгруппе в дебюте РА ревматоидной кахексии, при которой похудание обусловлено гипотрофией преимущественно мышечной, а не жировой ткани, тогда как при исходно нормальной массе тела наблюдается классический вариант кахексии с потерей массы тела, как за счет мышц, так и за счет жировых клеток, продуцирующих лептин.

В большинстве предшествующих исследований [18–20, 26–28], хотя и не во всех [29, 30], уровень лептина позитивно коррелировал с разными показателями активности РА (индексом DAS28, СРБ и СОЭ), что частично согласуется с нашими данными. Более того, лептин внесен в качестве одного из компонентов в мультибиомаркерный индекс (multi-biomarker disease activity – MBDA), который может быть использован для мониторинга активности РА и оценки эффективности проводимой терапии [31].

ИЛ17 является провоспалительным цитокином, маркером Th17-лимфоцитов, его патогенетическая роль особенно очевидна на ранней стадии РА [32, 33]. Уровень

Таблица 2 Концентрации адипоцитокинов в сыворотке крови больных РА и в контрольной группе, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Адипоцитокин	Больные РА (n=27)	Контроль (n=30)	p
Лептин, нг/мл	25,0 [8,0; 32,0]	30,5 [19,0; 46,2]	0,04
Адипонектин, нг/мл	23,0 [15,8; 67,0]	9,2 [5,6; 12,2]	<0,001
Л/А	0,9 [0,1; 2,4]	4,2 [2,7; 6,8]	<0,001



Корреляции уровня лептина с ИЛ17 (а), адипонектина с MIP1 β (б) и отношения Л/А с MIP1 β (в)

Таблица 3 Концентрации адипоцитокинов в сыворотке крови в подгруппах с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м²), нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Адипоцитокин	Больные РА (n=18)	Контроль (n=22)	p
Лептин, нг/мл	25,0 [8,0; 39,9]	35,2 [19,0; 58,7]	0,1
Адипонектин, нг/мл	22,0 [15,8; 34,0]	9,8 [5,6; 12,2]	<0,001
Л/А	1,0 [0,2; 2,7]	5,2 [2,8; 7,9]	<0,001

основного лиганда семейства ИЛ17 (ИЛ17А) в крови коррелирует с тяжестью и активностью заболевания [33, 34]. У больных с поздним РА продемонстрировано увеличение концентрации ИЛ17 одновременно с нарастанием содержания лептина в крови за 2 года наблюдения [28], однако причины такого параллелизма не ясны. Возможно прямое стимулирующее влияние лептина на дифференцировку CD4+ Т-лимфоцитов по Th17-пути [35]. У больных РА с избыточной массой тела, как правило, имеющих повышенный уровень лептина, количество Th17-хелперов в крови больше, чем у пациентов с нормальным весом [36].

ИЛ4 рассматривается как противовоспалительный цитокин, который подавляет синтез ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО α при РА, ингибирует резорбцию кости, повреждение хряща, неконтролируемую пролиферацию синовиоцитов и, по-видимому, предотвращает появление эрозий [37–41]. Предполагают, что нарастание концентрации ИЛ4 в сыворотке больных РА является компенсаторной реакцией на активацию макрофагов [42].

Выявленная нами взаимосвязь лептина как с ИЛ17, так и с ИЛ4 могла бы отчасти объяснить известное противоречие в течении РА у пациентов с ожирением — большая активность заболевания и недостаточная эффективность ингибиторов ФНО α сочетаются у них с менее выраженными рентгенологическими признаками прогрессирования поражения суставов [43, 44]. Однако в подгруппе с избыточной массой тела и ожирением значимой сохранялась только корреляция уровней лептина и ИЛ17.

В представленной работе обнаружена более высокая концентрация адипонектина в сыворотке крови больных РА по сравнению с контролем. Сходные результаты были получены также другими авторами [17, 18, 20–22, 24, 45]. Адипонектин, по-видимому, обладает противовоспалительными свойствами при сердечно-сосудистых заболеваниях и метаболическом синдроме, но при РА его концентрация не коррелирует напрямую с активностью заболевания [13, 18, 22, 25, 45], что подтверждают и наши данные.

Повышенное соотношение Л/А рассматривается как маркер ИР, в том числе у больных РА [46–48]. При раннем РА до назначения терапии нами отмечено снижение этого показателя по сравнению с контролем. В то же время, как и в других работах, существовала прямая корреляция ИР с маркерами воспаления (СОЭ, СРБ) [49–51]. Кроме того, уменьшение концентрации адипонектина и нарастание соотношения Л/А сопровождалось увеличением содержания МІР1 β .

МІР1 β синтезируется активированными макрофагами и лейкоцитами и вызывает миграцию иммунных клеток в очаг воспаления. При РА гистохимическое исследование тканей пораженных суставов продемонстрировало выраженную продукцию МІР1 β в синовии в местах инфильтрации лимфоцитами и увеличение экспрессии его гена

в Т-клетках периферической крови и синовиальной жидкости [52]. С другой стороны, у больных с артериальной гипертензией уровень МІР1 β служил предиктором инсультов и других кардиоваскулярных осложнений [53]. Выявленная негативная корреляция МІР1 β с адипонектином подтверждает противовоспалительные и антиатерогенные свойства последнего.

Нами не отмечено взаимосвязи между адипоцитокинами и ИЛ, за исключением ИЛ17 и ИЛ4, хотя в некоторых экспериментальных работах показано, что фибробласты синовиальной оболочки увеличивают продукцию ИЛ6 и ИЛ8 под действием адипонектина и лептина [54–58]. Однако в клинических исследованиях у больных РА столь однозначных результатов получено не было [15, 17, 29, 59].

Таким образом, при РА наблюдается увеличение концентрации адипонектина и снижение — лептина, что следует расценивать как изменение функционального состояния жировой ткани. Корреляции между уровнями адипоцитокинов и ИЛ17, МІР1 β , с одной стороны, свидетельствуют о влиянии жировой ткани на системное воспаление, а с другой — подтверждают участие провоспалительных цитокинов в развитии ИР и ожирения. По-видимому, большое значение, особенно на начальных этапах РА, имеет ИР. Можно предположить, что наличие ИР в дебюте РА сопровождается гиперпродукцией МІР1 β , усилением хемотаксиса лимфоцитов и их дифференцировки по Th17-пути.

Наше исследование является одной из первых пилотных работ по изучению взаимосвязи между адипоцитокинами и про- и противовоспалительными цитокинами при РА. Его важная отличительная особенность — включение пациентов с ранней клинической стадией заболевания до начала терапии. Однако небольшой размер групп и одномоментный дизайн не позволяют сделать окончательные выводы о роли адипоцитокинов, поэтому необходимы дальнейшие исследования для уточнения их значения в патогенезе РА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний (зав. лабораторией д.м.н. Е.Н. Александрова) за проведение лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crowson CS, Matteson EL, Davis III JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):71-7. doi: 10.1002/acr.21660
2. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1955-61. doi: 10.1002/1529-0131(199711)40:11<AID-ART6>3.0.CO;2-A
3. Tedeschi SK, Cui J, Arkema EV, et al. Elevated BMI and antibodies to citrullinated proteins interact to increase rheumatoid

- arthritis risk and shorten time to diagnosis: A nested case-control study of women in the Nurses' Health Studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):692-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.001
4. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):234-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.088
 5. Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension.* 2010 Oct;56(4):623-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148213
 6. Yang H, Guo W, Li J, et al. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0166360. doi: 10.1371/journal.pone.0166360. eCollection 2017.
 7. Abdella NA, Mojiminiyi OA, Moussa MA, et al. Plasma leptin concentration in patients with Type 2 diabetes: relationship to cardiovascular disease risk factors and insulin resistance. *Diabet Med.* 2005;22:278-85. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01405.x
 8. Sainz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism.* 2015 Jan;64(1):35-46. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.015
 9. Tian G, Liang J-N, Wang Z-Y, Zhou D. Emerging role of leptin in rheumatoid arthritis. *Clin Exper Immunol.* 2014;177:557-70. doi: 10.1111/cei.12372
 10. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000. doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.001
 11. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:658913. doi: 10.1155/2014/658913
 12. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007 Feb;28(3):292-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehl361
 13. Ebina K, Fukuhara A, Ando W, et al. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol.* 2009;28(4):445-51. doi: 10.1007/s10067-008-1074-y
 14. Giles JT, Allison M, Bingham CO 3rd, et al. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1248-56. doi: 10.1002/art.24789
 15. Klein-Wieringa IR, van der Linden MPM, Knevel R, et al. Baseline Serum Adipokine Levels Predict Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2567-74. doi: 10.1002/art.30449
 16. Giles JT, van der Heijde DM, Bathon JM. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1562-8. doi: 10.1136/ard.2011.150813
 17. Rho YH, Solus J, Sokka T, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):1906-14. doi: 10.1002/art.24626
 18. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2011;50(4):269-75. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4306
 19. Seven A, GЯzel S, Aslan M, Hamuryudan V. Serum and synovial fluid leptin levels and markers of inflammation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009 May;29(7):743-7. doi: 10.1007/s00296-008-0764-8
 20. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1198-201. doi: 10.1136/ard.2005.046540
 21. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, et al. Effects of a 6-month infliximab treatment on plasma levels of leptin and adiponectin in patients with rheumatoid arthritis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009 Oct;23(5):595-600. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00717.x
 22. Popa C, Netea MG, de Graaf J, et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):724-30. doi: 10.3899/jrheum.080626
 23. Kopec-Medrek M, Kotulska A, Widuchowska M, et al. Plasma leptin and neuropeptide Y concentrations in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab, a TNF- α antagonist. *Rheumatol Int.* 2012 Nov;32(11):3383-9. doi: 10.1007/s00296-011-2182-6
 24. Kontny E, Zielinska A, Skalska U, et al. Distinct secretory activity and clinical impact of subcutaneous abdominal adipose tissue in women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Inflammation.* 2017 Feb;40(1):106-16. doi: 10.1007/s10753-016-0459-3
 25. Dessein PH, Norton GR, Badenhorst M, et al. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:461849. doi: 10.1155/2013/461849
 26. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007 Apr;27(6):537-40. doi: 10.1007/s00296-006-0253-x
 27. Targonska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. *Rheumatol Int.* 2008 Apr;28(6):585-91. doi: 10.1007/s00296-007-0480-9
 28. Xibille-Friedmann D, Bustos-Bahena C, Hernandez-Gongora S, et al. Two-year follow-up of plasma leptin and other cytokines in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):930-1. doi: 10.1136/ard.2009.111732
 29. Popa C, Netea MG, Radstake TR, et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1195-8. doi: 10.1136/ard.2004.032243
 30. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, et al. Anti-TNF-alpha therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;16:222-8.
 31. Bakker MF, Cavet G, Jacobs JW, et al. Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10):1692-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200963
 32. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R784-95. doi: 10.1186/ar1733
 33. Насонов Е.И. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
 34. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol.* 2011 Sep;30(9):1201-7. doi: 10.1007/s10067-011-1737-y
 35. Deng J, Liu Y, Yang M, et al. Leptin exacerbates collagen-induced arthritis via enhancement of Th17 cell response. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3564-73. doi: 10.1002/art.34637
 36. Shoda H, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, et al. Increased serum concentrations of IL-1 beta, IL-21 and Th17 cells in overweight patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:111. doi: 10.1186/s13075-017-1308-y

37. Briolay J, Dechanet J, Blanchard D, et al. Interleukin 4 inhibits polyclonal immunoglobulin secretion and cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *J Clin Immunol*. 1992 Jan;12(1):36-44. doi: 10.1007/BF00918271
38. Miossec P, Chomarot P, Dechanet J, et al. Interleukin-4 inhibits bone resorption through an effect on osteoclasts and proinflammatory cytokines in an ex vivo model of bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Dec;37(12):1715-22. doi: 10.1002/art.1780371202
39. Van Roon JA, van Roy JL, Duits A, et al. Proinflammatory cytokine production and cartilage damage due to rheumatoid synovial T helper-1 activation is inhibited by interleukin-4. *Ann Rheum Dis*. 1995 Oct;54(10):836-40. doi: 10.1136/ard.54.10.836
40. Dechanet J, Briolay J, Rissoan MC, et al. IL-4 inhibits growth factor-stimulated rheumatoid synoviocyte proliferation by blocking the early phases of the cell cycle. *J Immunol*. 1993 Nov 1;151(9):4908-17.
41. Lubberts E, Joosten LAB, Chabaud M, et al. IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J Clin Invest*. 2000 Jun 15;105(12):1697-710. doi: 10.1172/JCI17739
42. Rivas D, Mozo L, Zamorano J, et al. Upregulated expression of IL-4 receptors and increased levels of IL-4 in rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun*. 1995 Aug;8(4):587-600. doi: 10.1016/0896-8411(95)90010-1
43. Vidal C, Barnette T, Morel J, et al. Association of body mass index categories with disease activity and radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2261-9. doi: 10.3899/jrheum.150224
44. Iannone F, Lopalco G, Rigante D, et al. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmun Rev*. 2016 May;15(5):447-50. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.010
45. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naïve compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol*. 2009 Sep;36(9):1885-91. doi: 10.3899/jrheum.080907
46. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, et al. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia*. 2009 Nov;52(11):2345-9. doi: 10.1007/s00125-009-1508-3
47. Kang Y, Park HJ, Kang MI, et al. Adipokines, inflammation, insulin resistance, and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):R194. doi: 10.1186/ar4384
48. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010 Dec 13;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328
49. Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, Houssem M. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*. 2010 May;43(7-8):661-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.01.012
50. Müller R, Kull M, Polluste K, et al. The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol Int*. 2017 Jan;37(1):21-7. doi: 10.1007/s00296-016-3464-9
51. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):2105-12. doi: 10.1002/art.23600
52. Robinson E, Keystone EC, Schall TJ, et al. Chemokine expression in rheumatoid arthritis (RA): evidence of RANTES and macrophage inflammatory protein (MIP)-1 beta production by synovial T cells. *Clin Exp Immunol*. 1995 Sep;101(3):398-407. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb03126.x
53. Tatara Y, Ohishi M, Yamamoto K, et al. Macrophage inflammatory protein-1beta induced cell adhesion with increased intracellular reactive oxygen species. *J Mol Cell Cardiol*. 2009 Jul;47(1):104-11. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.03.012
54. Tang C-H, Chiu Y-C, Tan T-W, et al. Adiponectin Enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an adipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-κB pathway. *J Immunol*. 2007;179(8):5483-5492. doi: 10.4049/jimmunol.179.8.5483
55. Kitahara K, Kusunoki N, Kakiuchi T, et al. Adiponectin stimulates IL-8 production by rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Jan 9;378(2):218-23. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.11.017
56. Lee YA, Choi HM, Lee SH, et al. Synergy between adiponectin and interleukin-1β on the expression of interleukin-6, interleukin-8, and cyclooxygenase-2 in fibroblast-like synoviocytes. *Exp Mol Med*. 2012 Jul 31;44(7):440-7. doi: 10.3858/emm.2012.44.7.049
57. Tong KM, Shieh DC, Chen CP, et al. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-κappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts. *Cell Signal*. 2008 Aug;20(8):1478-88. doi: 10.1016/j.cellsig.2008.04.003
58. Muraoka S, Kusunoki N, Takahashi H, et al. Leptin stimulates interleukin-6 production via janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 in rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4):589-95.
59. Olama SM, Senna MK, Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. *Rheumatol Int*. 2012 Mar;32(3):683-90. doi: 10.1007/s00296-010-1698-5