

Роль фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями

*М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов
НИИ ревматологии РАМН, Москва*

Несмотря на различия в этиологии и патогенезе, разнообразие клинических проявлений ревматических заболеваний (РЗ), в основе большинства из них лежит хроническое воспаление. Важная роль в его развитии отводится вырабатываемым при иммунных реакциях преимущественно макрофагами и Т-лимфоцитами цитокинам, многие из которых обладают провоспалительным действием и, кроме того, участвуют в регуляции обменных процессов. Большое значение в формировании воспаления, имеющего ряд общих иммунных механизмов при некоторых наиболее часто встречаемых РЗ (ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите, подагре), принадлежит фактору некроза опухоли- α (ФНО- α) [1-4]. Именно с гиперпродукцией цитокинов, в том числе ФНО- α , связано увеличение риска развития атеросклероза и ассоциируемых с ним сосудистых осложнений [5].

Исследования, проведенные в конце прошлого века вскоре после выделения в 1984 г. ФНО- α , показали, что результатами действия цитокина является активное участие в процессе быстрого увеличения размеров клетки и инициации апоптоза, иммунных реакциях при вирусных инфекциях, аллергических реакциях, развитии артрита, аутоиммунных заболеваний, септического и ожогового шока [6, 7]. Помимо прямого провоспалительного действия, ФНО- α обладает широким спектром иммунорегуляторных эффектов и участвует в регуляции обменных процессов. В частности, около 15-20 лет назад стало известно, что гиперпродукция ФНО- α приводит к снижению чувствительности к действию инсулина и, как следствие, изменению метаболизма глюкозы в жировой, мышечной тканях и печени [8-10]. Изменения гомеостаза глюкозы, ассоциирующиеся с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперпродукцией ФНО- α , наблюдаются при травмах, инфекциях, опухолевых заболеваниях [11-16]. Вскоре были получены первые доказательства, подтверждающие

тесную взаимосвязь между обменными процессами и иммунитетом. Было установлено, что при наличии ожирения и ИР обнаруживается синтезируемый в жировой и мышечной ткани в больших количествах ФНО- α , обладающий возможностью проявлять пара- и аутокринные свойства [17, 18]. Экспериментальные данные продемонстрировали, что внедрение рекомбинантного ФНО- α в клеточные культуры и здоровым животным приводит к снижению эффектов эндогенного инсулина, а дефицит функционального ФНО- α или рецепторов к нему у мышей с ожирением, напротив, сочетается с повышенной чувствительностью к инсулину [17, 19]. ФНО- α ингибирует стимулированное инсулином аутофосфорилирование рецепторов к инсулину тирозинкиназой, в результате чувствительность к инсулину снижается, что, в свою очередь, приводит к ИР и нарушению транспорта глюкозы [20, 21]. Внутриаартериальное введение ФНО- α способствует выраженной ингибции инсулин-стимулированного поглощения глюкозы и инсулин-стимулированной эндотелий-зависимой вазодилатации [22]. Дальнейшие исследования, проведенные на мышцах, установили, что и генетически обусловленное ожирение (ob/ob ФНО- $\alpha^{+/+}$) ассоциируется со сниженной, по сравнению с ob/ob ФНО- $\alpha^{-/-}$, чувствительностью тканей к инсулину [23].

ФНО- α принимает участие и в регуляции липидного обмена, однако механизмы его липолитического действия и блокирования липогенеза пока полностью не выяснены. Известно, что ФНО- α снижает активность липопротеинлипазы [24] и экспрессию транспортеров свободных жирных кислот (СЖК) в жировой ткани, препятствуя тем самым синтезу и поглощению триглицеридов адипоцитами [25].

Воспаление, как известно, участвует в патогенезе всех стадий развития атеросклероза [26, 27]. Интраартериальное введение ФНО- α приводит к эндотелий-зависимой вазодилатации и инициирует воспаление в сосудистой стенке [28]. Проатерогенный эффект собственно ФНО- α включает промоцию миграции лейкоцитов к эндотелию, увеличение синтеза молекул адгезии и хемоаттрак-

танта, увеличение капиллярной проходимости [27]. Дисфункция эндотелия развивается и благодаря прямому действию ФНО- α . В опыте на крысах было показано, что под действием цитокина происходят активация НАД(Ф)Н-оксидазы с последующим производством O_2^- и блокирование активации NO-синтазы в эндотелии, что также вносит свой вклад в развитие его дисфункции [29]. Применение у крыс в течение 3 дней 2Е2 моноклональных антител к ФНО- α характеризовалось полным восстановлением функции эндотелия.

Проспективное популяционное исследование EPIC (Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Potsdam Study) засвидетельствовало, что повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, ФНО- α , интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6 увеличивает риск развития и является важным фактором в патогенезе сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [30]. У больных СД тип 1 (СД 1) показатели субклинического воспаления, прежде всего уровень ФНО- α , коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина, нарушениями липидного обмена (гипертриглицеридемией и обратно пропорционально – с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП)), наличием эндотелиальной дисфункции [31]. Более того, в эксперименте ФНО- α способен индуцировать развитие СД 1 у новорожденных мышей, тогда как его блокирование предотвращает развитие СД 1 благодаря влиянию на созревание стволовых клеток и редукции Т-клеточного ответа на антигены клеток островков поджелудочной железы [32].

Помимо производства так называемых адипоцитокинов, клетки жировой ткани продуцируют и белки, преимущественно синтезируемые макрофагами, в том числе ФНО- α [17]. Кроме того, при ожирении в жировой ткани локализуются не только адипоцитокины, но и скапливаются макрофаги, которые, вероятно, могут вносить существенный «вклад» в синтез провоспалительных цитокинов и поддержание хронического системного воспаления [33].

Основные обменные нарушения, развивающиеся при участии ФНО- α , представлены на рисунке.

В настоящее время получены данные и о возможном влиянии хронического воспаления на обменные процессы у больных хроническими воспалительными заболеваниями. Известно, что около трети больных хроническим вирусным гепатитом С страдают СД 2, а высокий риск развития СД 2 при этом заболевании ассоциируется с хроническим воспалением и связан с высоким уровнем ФНО- α [34, 35]. Схожие данные получены и при анализе риска СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких и астмой [36, 37]. Не являются исключением и больные РЗ. Наличие системного воспаления при РА предрасполагает к развитию СД 2 и особенно связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых



заболеваний [38]. Наличием хронического системного воспаления во многом объясняется высокий риск развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний у больных подагрой [39, 40].

Еще одним подтверждением важной роли воспаления в развитии нарушений углеводного обмена является засвидетельствованное более 130 лет назад снижение сывороточного уровня глюкозы при применении больным СД 2 высоких доз (5-7,5 г/сут) салицилатов [41]. В 1957 г. эти данные нашли подтверждение у больных ревматической лихорадкой с СД 2, при назначении которым высоких доз аспирина были возможны снижение дозы инсулина и даже его отмена [42]. При отмене аспирина сывороточный уровень глюкозы вновь повышался. Позже было выяснено, что применение высоких доз аспирина у больных СД 2 способствует коррекции ИР и, как следствие, лучшему контролю уровня гликемии [43]. Двухнедельный курс высоких доз аспирина приводил к снижению уровня гликемии натощак на 25%, 50%-ое снижению уровня ТГ и 15%-ое – уровня С-реактивного белка (СРБ). Авторы объясняют это снижением уровня ингибитора ядерного фактора транскрипции- κB , стимулирующего выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- α , ИЛ-6 и других цитокинов [43, 44]. В этой связи особый интерес может представлять оценка влияния на обменные процессы препаратов, обладающих антицитокиновым эффектом и используемых для лечения РЗ.

Открытие того факта, что вырабатываемый макрофагами ФНО- α играет центральную роль в патогенезе РА [1, 45], послужило предпосылкой к разработке нового класса биологических «антицитокиновых» препаратов, первыми из которых были ингибиторы ФНО- α . Именно моноклональные антитела к ФНО- α , коммерческие препараты которых используются с 1999 г., являются на сегодняшний день наиболее перспективным направлением антицитокиновой терапии РЗ. Применение ингибиторов ФНО- α привело к существенному изменению стратегии терапии и прогноза при РА, психо-

риатическом артрите, анкилозирующем спондилоартрите, воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, язвенном колите) [46-48]. Есть данные об эффективности ингибиторов ФНО- α при системной красной волчанке, системных васкулитах, подагре [49, 50].

Как оказалось, возможности этих препаратов не ограничиваются только выраженным противовоспалительным действием. Первые попытки использования ингибиторов ФНО- α у больных СД2 и ожирением появились уже в середине 1990-х гг., однако значимого влияния на показатели углеводного обмена при этом получено не было [51]. Однако накопленные в настоящее время данные об успешном применении ингибиторов ФНО- α у больных РЗ не подвергают сомнению наличие у них благоприятного влияния на обменные нарушения и развитие атеросклероза.

Так, одним из важнейших эффектов анти-ФНО- α препаратов является улучшение инсулиночувствительности, достигаемое уже после их однократного применения [52]. Важно, что максимальное влияние на показатели, отражающие чувствительность к инсулину при применении этих биологических агентов, наблюдается именно при наличии ИР. По данным D.N. Kiortsis с соавт., существенное снижение у 28 больных РА и 17 больных анкилозирующим спондилоартритом после полугодового курса терапии инфликсимабом индексов НОМА ($p < 0,01$) и QUICKI ($p < 0,01$), отражающих наличие ИР, наблюдалось только у пациентов с исходно высокими значениями этих индексов [53]. Стойкое снижение уровня инсулина (с $19,4 \pm 7,7$ мЕд/мл до $8,9 \pm 4,1$ мЕд/мл, $p < 0,05$) и индекса НОМА (с $2,4 \pm 1,0$ до $1,1 \pm 0,5$, $p < 0,05$) продемонстрировано при еще более продолжительном наблюдении (в среднем, около 10 месяцев) за больными РА, получавшими инфликсимаб [54].

Недавние исследования продемонстрировали улучшение эндотелиальной функции сосудов при применении ингибиторов ФНО- α . Первое исследование их влияния на функцию эндотелия у больных РА, опубликованное в 2002 г., продемонстрировало коррелирующее со снижением воспалительной активности улучшение эндотелиальной функции при применении препарата инфликсимаб в минимальной разовой дозе (3 мг/кг массы тела) даже спустя 6 недель после 3-ей инфузии препарата [55]. Зафиксировано ассоциируемое с терапией инфликсимабом снижение уровней некоторых растворимых молекул адгезии (sICAM, sE-selectin, sVCAM) и сосудистого эндотелиального фактора роста [56-58], тесно связанных с развитием эндотелиальной дисфункции, инициацией ангиогенеза и атеросклерозом. Назначение анти-ФНО- α терапии больным системными васкулитами (пять инфузий инфликсимаба в дозе 5 мг/кг), ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (гранулематоз Вегенера, микроскопический

полиартериит и болезнь Чарга-Стросса), наряду с индукцией ремиссии заболеваний также привело к нормализации показателей эндотелий-зависимой вазомоторной реакции и снижению уровней СРБ и ИЛ-6 [59]. Применение антагонистов ФНО- α больным РА приводило и к увеличению уровня адипонектина, гормона жировой ткани, угнетающего ФНО- α -зависимую экспрессию молекул адгезии и обладающего выраженным ангиопротективным действием, положительно коррелирующим с эндотелий-зависимой вазодилатацией [60]. В эксперименте показано, что применение ингибиторов ФНО- α эффективно при лечении диабетической кардиомиопатии вследствие редукции миокардиального воспаления и фиброза [61]. Помимо снижения экспрессии ICAM-1 и VCAM-1, лейкоцитарной инфильтрации и в 3,3 раза — представительства макрофагов по сравнению с контрольной группой, в результате терапии уменьшались соответственно в 2,0 и 1,8 раза диабет-индуцированные кардиальные уровни ФНО- α и ИЛ-1 β . Подавление внутримышечного воспаления антагонистами ФНО- α характеризовалось также снижением уровней кардиального коллагена I и III типов соответственно в 5,4 и 3,6 раза.

Дальнейшие исследования показали, что, помимо положительного влияния на функцию эндотелия, применение у 97 больных РА инфликсимаба в дозе 3 мг/кг на протяжении 52 недель сопровождалось нормализацией показателей липидного обмена [62]. Зафиксированное авторами работы 34%-ное увеличение уровня адипонектина, действие которого также связано с увеличением чувствительности к инсулину, снижением выброса и увеличением окисления СЖК в печени и мышечной ткани, ассоциировалось с увеличением сыровоточного уровня ХС-ЛВП на 9%. Однако эти данные не нашли подтверждения в других исследованиях. Если краткосрочные эффекты ингибиторов ФНО- α известны и характеризуются увеличением уровней ХС и ХС-ЛВП и сниженными или остающимися неизменными значениями индексов атерогенности [63, 64], то, по некоторым данным, при длительной терапии (в течение 1-2 лет) у больных РА уровень ХС-ЛВП снижается и проатерогенный липидный профиль сохраняется [65, 66]. Схожие результаты были получены при назначении инфликсимаба больным анкилозирующим спондилоартритом [67]. Хотя влияние ингибиторов ФНО- α на уровень липидов требует дальнейшего изучения, можно предположить, что изменениями липидного профиля нельзя объяснить благоприятный эффект анти-ФНО- α терапии на коморбидное развитие у больных РЗ сердечно-сосудистых заболеваний.

В то же время накопленные данные позволяют с уверенностью говорить о явном преимуществе в отношении снижения кардио-васкулярного риска ингибиторов ФНО- α по сравнению с базисными противовоспалительными препаратами

(БПВП). Показательны результаты исследования L.T. Jacobsson с соавт., наблюдавшими в течение нескольких лет за без малого 1 000 больных РА, исходно не имевших установленных кардио-васкулярных заболеваний. Оказалось, что терапия анти-ФНО- α препаратами (инфликсимаб и этанерцепт) сочеталась с более чем 2-кратным уменьшением риска первого обращения в стационар или смерти, связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями [68]. Совсем недавно были опубликованы результаты проспективного многоцентрового исследования 4 363 больных РА, для которых определялся риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и влияние на него различных БПВП и биологических агентов [69]. Было продемонстрировано, что проведение адекватной противовоспалительной терапии способствует снижению как общей распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, так и инфарктов миокарда и инсультов у больных РА. Именно применение ингибиторов ФНО- α приводило к максимальному по сравнению с другими препаратами уменьшению риска инсультов (на 36%), инфарктов миокарда (на 58%) и суммарного риска развития кардио-васкулярных заболеваний на 36%. Для сравнения, при лечении

метотрексатом снижение риска инсультов у больных РА составило только 11%, инфарктов миокарда — 18%, а риск кардио-васкулярных заболеваний уменьшился на 15%.

Возможности благотворно влиять на обменные нарушения могут быть свойственны и другим «анти-цитокиновым» препаратам. Получены данные об эффективности у больных СД 2 препарата анакинра, ингибитора ИЛ-1. Блокирование ИЛ-1 помимо значительного снижения уровней СРБ, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 приводило к восстановлению секреторной функции β -клеток поджелудочной железы, уменьшению инсулинорезистентности, снижению уровней гликемии и гликированного гемоглобина [70]. В результате применения препарата существенно увеличился уровень адипонектина и, напротив, снизились уровни лептина и резистина, еще одного адипоцитокина, обладающего, как предполагается, продиабетогенным действием и являющегося промотором адипогенеза.

Таким образом, разнообразие клинических эффектов ингибиторов ФНО- α может иметь важное значение не только для снижения активности РЗ, но и для профилактики у них атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feldman M., Brenan F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.*, 1996, 14, 397-440.
2. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Русс. мед. журн.*, 2000, 17, 718-22.
3. Khan M.A. Update on psoriasis as it relates to spondyloarthropathies. *EULAR, 2001. Ann. Rheum. Dis.* 2001, 60, suppl.1, SP0033.
4. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления. *Тер. архив*, 2006, 6, 74-7.
5. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер. архив*, 2002, 5, 80-5.
6. Aggarwal B.B. Tumor necrosis factors receptor associated signalling molecules and their role in activation of apoptosis. *JNK and NF-KB. Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59(1), i6-i16.
7. Qian H., Hausman D.B., Compton M.M. et al. TNF- α induces and insulin inhibits caspase 3-dependent adipocyte apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 284, 1176-83.
8. Cornelius P., Lee M.P., Marlowe M., Pekala P.H. Monokine regulation of glucose transporter mRNA in L6 myotubes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 165, 429-36.
9. Stephens J.M., Pekala P.H. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α . *J. Biol. Chem.*, 1991, 266, 21839-45.
10. Lang C.H., Dobrescu C., Bagby G.J. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology*, 1992, 130, 43-52.
11. Beutler B., Cerami A. The biology of cachectin/TNF- α primary mediator of the host response. *Ann. Rev. Immunol.*, 1989, 7, 625-55.
12. Grunfeld C., Feingold K.R. The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy*, 1991, 3, 143-50.
13. Van Der Poll T., Romin J.A., Endert E. et al. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *Am. J. Physiol.*, 1991, 261, E457-E465.
14. McCall J.L., Tuckey J.A., Parry B.R. Serum tumour necrosis factor alpha and insulin resistance in gastrointestinal cancer. *Br. J. Surg.*, 1992, 79, 1361-63.
15. Marano M.A., Moldawer L.L., Fong Y. et al. Cachectin/TNF production in experimental burns and *Pseudomonas* infection. *Arch. Surg.*, 1988, 123, 1383-6.
16. Youn Y.K., LaLonde C., Demling, R. The role of mediators in the response to thermal injury. *World J. Surg.*, 1992, 16, 30-6.
17. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, 259, 87-91.
18. Sethi J.K., Hotamisligil G.S. The role of TNF α in adipocyte metabolism. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 1999, 10, 19-29.

19. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, 1997, 389, 610-4.
20. Kern P.A., Ranganathan S., Li C., et al. L., Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, 280, 745-51.
21. Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A. Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. *Endocrinology*, 2003, 144(6), 2195-200.
22. Rask-Madsen C., Domínguez H., Ihlemann N. et al. Tumor Necrosis Factor- α Inhibits Insulin's Stimulating Effect on Glucose Uptake and Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans. *Circulation*, 2003, 108, 1815-21.
23. Hotamisligil G.S. Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int. J. Obes.*, 2000, 24(suppl. 4), 23-7.
24. Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M. et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 2111-9.
25. Memon R.A., Feingold K.R., Moser A.H., et al. Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines. *Am. J. Physiol.*, 1998a, 274, E210-E217.
26. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. М., «Литтера», 2004.
27. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105, 1135-43.
28. Chia S., Quadan M., Newton R. et al. Intra-arterial tumor necrosis factor- α impairs endothelial-dependent dilatation in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, 695-701.
29. Picchi A., Gao X., Belmadani S. Tumor Necrosis Factor- α Induces Endothelial Dysfunction in the Prediabetic Metabolic Syndrome. *Circul. Res.*, 2006, 99, 69-77.
30. Spranger J., Kroke A., Mohlig M. et al. Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes. Results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, 2003, 52, 812-7.
31. Schram M.T., Chaturvedi N., Schalkwijk C. et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26(7), 2165-73.
32. Lee L.-F., Xu B., Michie S.A. et al. The role of TNF- α in the pathogenesis of type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse: Analysis of dendritic cell maturation. *PNAS*, 2005, 102(44), 15995-16000.
33. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1796-1808.
34. Knobler H., Zhornitsky T., Sandler A. et al. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, 2751-6.
35. Bahtiyar G., Shin J.J., Aytaman A., et al. Association of diabetes and hepatitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr. Diab. Rep.*, 2004, 4, 194-8.
36. Rana J.S., Mittleman M.A., Sheikh J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.*, 2004, 27, 2478-84.
37. Iribarren C., Tolstykh, I.V., Eisner M.D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int. J. Epidemiol.*, 2004, 33, 743-8.
38. Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how "highgrade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003, 108, 2957-63.
39. Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Александрова Е.Н. и др. С-реактивный белок при подагрическом артрите: связь с кардиоваскулярной патологией. *Научно-практич. ревматол.*, 2005, 6, 33-7.
40. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елусеев М.С. и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. *Ожирение и метаболизм*, 2006, 3(8), 40-4.
41. Shoelson S. Invited comment on W. Ebstein: on the therapy of diabetes mellitus, in particular on the application of sodium salicylate. *J. Mol. Med.*, 2002, 80, 618-9.
42. Reid J., Macdougall A.I. Andrews M.M. On the efficacy of salicylate in treating diabetes mellitus. *Br. Med. J.*, 1957, 2, 1071-4.
43. Hundal R.S., Petersen K.F., Mayerson A.B. et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2002, 109, 1321-6.
44. Shoelson S.E., Lee J., Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003, 27(suppl. 3), S49-S52.
45. Brennan F.M., Maini R.N., Feldmann M. TNF α -a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br. J. Rheumatol.*, 1992, 31, 293-8.
46. Насонов Е.Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α в ревматологии. *Русс. мед. журн.*, 2003, 7, 390-4.
47. Lichtenstein G.R., Yan S., Bala M., et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005, 128, 862-9.
48. Rutgeerts P., Sandborn W., Feagan B. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353(23), 2462-76.
49. Booth A., Harper L., Hammad T. et al. Prospective study of TNF- α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 2004, 15, 717-21.
50. Fedorova A.A., Kudaeva F.M., Barskova V.G., Nasonova V.A. Treatment with TNF- α inhibitor infliximab (Remicade®) chronic tophaceous gout with chronic renal failure and resistance to glucocorticoid

- therapy. Abstracts. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65(suppl II), 432.
51. Ofei F., Hurel S., Newkirk J., Sopwith M., Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glyce-mic control in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1996, 45(7), 881-5.
 52. Gonzalez-Gay M.A., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006, 24(1), 83-6.
 53. Kiortsis D.N., Mavridis A.K., Vasakos S. et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64(5), 765-6.
 54. Oguz F.M., Oguz A., Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta. Clin. Belg.*, 2007, 62(4), 218-22.
 55. Hürlimann D., Forster A., Noll G. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2002, 106, 2184-7.
 56. Macías I., García-Pérez S., Ruiz-Tudela M. Modification of pro- and antiinflammatory cytokines and vascular-related molecules by tumor necrosis factor- α blockade in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(11), 2102-8.
 57. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Unzueta M.T., De Matias J.M. et al. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with athero-genesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006, 24(4), 373-9.
 58. Klimiuk P.A., Sierakowski S., Domyslawska I., Chwiecko J. Regulation of serum chemokines following infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006, 24(5), 529-33.
 59. Booth A.D., Jayne D.R.W., Kharbanda R.K. Infliximab improves endothelial dysfunction in Systemic Vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation*, 2004, 109, 1718-23.
 60. Komai N., Morita Y., Sakuta T. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponec-tin levels with the improvement of endothelial dys-function in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.*, 2007, 17(5), 385-90.
 61. Westermann D., Van Linthout S., Dhayat S. et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.*, 2007, 102(6), 500-7.
 62. Nishida S., Okada Y., Nawata M. et al. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocrine J.*, 2008, 55(1), 213-6.
 63. Vis M., Nurmohamed M.T., Wolbink G. et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(2), 252-5.
 64. Seriola B., Paolino S., Sulli A. et al. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, 1069, 414-9.
 65. Popa C., van den Hoogen F.H., Radstake T.R. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66(11), 1503-7.
 66. Dahlqvist S.R., Engstrand S., Berglin E., Johnson O. Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy. *Scand. J. Rheumatol.*, 2006, 35(2), 107-11.
 67. Kiortsis D.N., Mavridis A.K., Filippatos T.D. et al. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 2006, 33(5), 921-3.
 68. Jacobsson L.T., Turesson C., Gülfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005, 32(7), 1213-8.
 69. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthr. Res. Ther.*, 2008, 10(2), R30.
 70. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 1517-6.

Поступила 12.09.08