

ВЛИЯНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И АДИПОКИНОВ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Александрова Н.В.¹, Александров А.В.¹, Хортиева С.С.², Королик О.Д.², Александров В.А.^{1,2}, Зборовская И.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: imlab@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru

Цель исследования: изучить влияние маркеров системного воспаления на выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) при ревматоидном артрите (РА). Обследованы 57 пациентов с РА (средний возраст 51,7±10,5 года), которым были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) БЦА и обязательное определение уровня антинуклеарных антител (АНА), провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α), несфатина-1 и ангиопозтин-подобных белков 2-го и 4-го типов (АППБ2,4). У 43,8% больных РА определялись признаки атеросклероза БЦА: у 19 (группа AI) – изолированное утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ), у 6 (группа AII) – наличие атеросклеротических бляшек и стенозирование артерий. Группу A0 (n=32) составили пациенты без признаков атеросклероза БЦА по данным УЗИ. У больных РА с признаками атеросклеротического поражения БЦА наиболее часто определяли повышенные показатели IL-6 (p=0,039) и снижение уровня несфатина-1 (p=0,04), а также выявляли АНА (p=0,049). Данные дисперсионного анализа показали межгрупповые различия в содержании IL-1 (p=0,0001), АППБ2 (p=0,002), АППБ4 (p=0,0037) и несфатина-1 (p=0,0011), при этом достоверные различия по всем трем группам были отмечены только для IL-6 (p=0,45 и p=0,39 соответственно). Выявлена отрицательная связь ТИМ с уровнем несфатина-1 (p=0,012) и положительная связь с уровнем АППБ2 (p=0,031) и АППБ4 (p=0,048). Адипокины могут оказывать эффект стабилизации атеросклеротических бляшек, что подтверждает потенциальное защитное действие несфатина-1 при сердечно-сосудистых осложнениях у пациентов с РА. Развитие атеросклероза БЦА подвержено влиянию иммунных (АНА) и воспалительных (IL-6, несфатин-1, АППБ2,4) нарушений, которые можно рассматривать в качестве дополнительных проатеросклеротических факторов при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системное воспаление, атеросклероз сосудов.

EFFECT OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND ADIPOKINES ON THE SEVERITY OF ATHEROSCLEROTIC CHANGES OF THE BRACHIOCEPHALIC ARTERIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Aleksandrova N.V.¹, Aleksandrov A.V.¹, Hortieva S.S.², Korolik O.D.², Aleksandrov V.A.^{1,2}, Zborovskaya I.A.¹

¹Federal State Budgetary Science Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, e-mail: imlab@mail.ru;

²Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru

Objective: to study the effect of systemic inflammatory markers on the severity of atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries (BCA) in RA. We examined 57 patients with RA (mean age 51.7±10.5 years old). They underwent ultrasound of BCA and determination of levels of antinuclear antibodies (ANA), proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α), Nesfatin-1 and angiopoietin-like proteins types 2 and 4 (ANGPTL 2 and 4). Signs of BCA atherosclerosis were detected in 43.8% of RA patients: in 19 (group AI) - an isolated thickening of the intima-media complex (IMC), in 6 (group AII) – the presence of atherosclerotic plaques and arterial stenosis. Group A0 (n=32) consisted of patients without signs of BCA atherosclerosis according to the ltrasound examination. The patients with RA with signs of atherosclerotic lesion of BCA had increased IL-6 (p=0.039) and decreased Nesfatin-1 level (p=0.04), as well as ANA (p=0.049). Data from analysis of variance showed intergroup differences in IL-1 (p=0.0001), ANGPTL2 (p=0.002), ANGPTL4 (p=0.0037) and Nesfatin-1 (p=0.0011). Significant differences in all three groups were observed only for IL-6 (p=0.45 and p=0.39, respectively). A negative association of IMC with Nesfatin-1 levels (p=0.012) and a

positive association with ANGPTL2 (p=0.031) and ANGPTL4 (p=0.048) levels were detected. Adipokines may have the effect of stabilising atherosclerotic plaques, confirming the potential protective effect of Nesfatin-1 against cardiovascular complications in patients with RA. The progression of BCA atherosclerosis is influenced by immune (ANA) and inflammatory (IL-6, Nesfatin-1, ANGPTL 2 and 4) disorders, which can be considered as additional proatherosclerotic factors in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, systemic inflammation, vascular atherosclerosis.

При ревматоидном артрите (РА) ранняя диагностика является ключевым фактором успешного терапевтического воздействия, особенно у пациентов с хорошо охарактеризованными факторами риска, такими как атеросклероз и эндотелиальная дисфункция [1]. Высокая воспалительная нагрузка за счет как системного, так и артериального воспаления способна провоцировать ускоренный атеросклероз у пациентов с РА, подчеркивая тот факт, что данное состояние вызывается, в первую очередь, именно хроническим воспалением, а не традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска. Основные механизмы, позволяющие объяснить связь системного воспаления с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР) при РА, до конца не изучены, как в целом и роль цитокинов и адипокинов в данном процессе.

Считается, что повышенный ССР при РА определяется несколькими факторами, с обязательным включением генетического фона, метаболического статуса и системного воспаления, причем все чаще проявляется глубокая взаимосвязь между этими факторами. Цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками, оказывают существенное и порой разнонаправленное воздействие на течение РА, способствуя проявлению различных клинических и иммунологических эффектов. Важнейшими медиаторами воспаления при РА являются интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), уровни которых существенно повышаются у больных РА в процессе прогрессирования атеросклероза. Различные генетические варианты медиаторов воспаления были предложены в качестве общего фактора риска РА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и среди них значатся TNF- α и семейство интерлейкинов-1 [2].

Экспрессия ангиопоэтин-подобных белков (АППБ) также может существенно повышаться при ряде хронических воспалительных заболеваний. Так, АППБ 2-го типа (АППБ2) экспрессируется в различных клетках и тканях (включая сердце) и способен индуцировать экспрессию генов, связанных с воспалением. Повышенные уровни АППБ2 были отмечены в группе больных РА с поражением клапанного аппарата сердца [3]. При развитии атеросклероза АППБ2 может либо ускорять процесс, способствуя воспалению и атеросклеротической кальцификации, либо обеспечивать защиту от атеросклероза, противодействуя активации тромбоцитов и апоптозу эндотелиальных клеток. АППБ 4-го типа представляет собой белок,

который способен замедлять прогрессирование атеросклеротических бляшек, уменьшая воспалительную реакцию на насыщенные жиры, независимо от уровня липидов в плазме. Роль АППБ4 в развитии ишемической болезни сердца дает противоречивые результаты, а в развитии атеросклероза до конца не ясна. T. Sun и соавт. провели исследование АППБ 3-го и 4-го типов в когорте пациентов со стенокардией для установления связи данных белков с тяжестью коронарного атеросклероза. Это исследование показало, что повышенный уровень АППБ3 и сниженный уровень АППБ4 в плазме положительно связаны с прогрессированием атеросклероза, а оба этих белка могут действовать как независимые предикторы коронарного атеросклероза [4]. Несфатин-1 представляет собой пептид, участвующий, в основном, в энергетическом гомеостазе, но также он может как выступать в качестве провоспалительного адипокина при РА, так и демонстрировать противовоспалительные свойства при атеросклерозе, снижая риск ССЗ [5].

Раннее выявление и адекватное лечение определенных типов поражения сердца и сосудов имеют важное значение при воспалительных ревматических заболеваниях [6, 7], а оценка эндотелиальной дисфункции, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий и атеросклеротических бляшек при своевременном проведении эхокардиографических исследований должна обеспечивать выявление атеросклеротического процесса на доклинической стадии развития РА.

Цель исследования: изучить влияние маркеров системного воспаления на выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) при РА.

Материал и методы исследования

Были обследованы 57 пациентов (50 женщин; средний возраст $51,7 \pm 10,5$ года; средняя продолжительность заболевания $9,2 \pm 6,8$ года), соответствующих критериям классификации РА (ACR/EULAR, 2010 г.). Активность заболевания по DAS28: низкая – 3,5%, средняя – 86%, высокая – 10,5%. Медиана (межквартильный диапазон) CDAI составила 12 (7–21) баллов. В обследованной группе пациентов 56,1% страдали гипертонией. Все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты.

Всем пациентам с РА были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) БЦА и измерение лабораторных показателей: ревматоидного фактора, С-реактивного белка (СРБ), циркулирующих иммунных комплексов, а также антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антинуклеарных антител (АНА), провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α), несфатина-1 и АППБ 2-го и 4-го типов с помощью количественного иммуноферментного анализа: АЦЦП и АНА – диагностические наборы «Anti-CCP hs» и «ANA-Detect», Orgentec Diagnostika, Germany; уровни цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6 и TNF α) в сыворотке крови – тест-

системы АО «Вектор-бест», Россия; уровни сывороточных адипокинов – тест-системы «Nesfatin Enzyme Immunoassay (EIA) Kit» (RaiBiotech, USA), «ELISA Kit for Angiopoietin Like Protein 2» (Cloud-Clone Corp., China) и «RayBio Human ANGPTL4 ELISA Kit» (RayBiotech, USA).

Ультразвуковые измерения БЦА проводили в В-режиме (Accuvix V10, Samsung Medison, Южная Корея) при использовании линейного датчика с частотой 7,5 МГц с определением толщины комплекса интима-медиа артерий (ТИМ). УЗИ включало оценку выраженности атеросклеротических изменений БЦА по следующим градациям: А0 – отсутствие атеросклероза, АI – изолированное утолщение комплекса интима-медиа, АII – наличие атеросклеротических бляшек и стенозирование артерий БЦА.

Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Для переменных с нормальным распределением данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), с асимметричным распределением – медиана и процентиля ($Me [P_{25}, P_{75}]$). Для определения межгрупповых различий ввиду наличия выборок с малым объемом и распределением, далеким от нормального, применяли дисперсионный анализ Крускала–Уоллиса (Kruskal–Wallis ANOVA H-test). Категориальные переменные были выражены в процентах (%) и сравнивались с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для количественной оценки корреляционных связей использовали коэффициент корреляции Спирмена (rs). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У 25 (43,8%) пациентов с РА определялись признаки атеросклероза БЦА: у 19 – АI, у 6 – АII. В группе больных РА с признаками атеросклеротического поражения БЦА наиболее часто определяли повышенные показатели ИЛ-6 ($\chi^2=4,28$, $p=0,039$) и снижение уровня несфатина-1 ($\chi^2=4,3$, $p=0,04$), а также выявляли АНА ($\chi^2=3,91$, $p=0,049$), которые способны запускать воспалительные процессы (включая активацию нейтрофилов) и способствовать кальцификации коронарных артерий, участвуя в образовании иммунных комплексов. Межгрупповые (по выраженности атеросклеротических изменений БЦА) различия в содержании изучаемых показателей были зафиксированы для несфатина-1, АППБ2, АППБ4 и ИЛ-6 (таблица).

Показатели маркеров воспаления у больных РА с различным уровнем выраженности атеросклеротических изменений БЦА (n=57)

Показатели	Больные РА с различным уровнем выраженности атеросклеротических изменений БЦА
------------	---

	Группа I (A0) (n=32)	Группа II (A1) (n=19)	Группа III (AII) (n=6)
Несфатин-1, нг/мл	27,4 [19,3;37,6] ^{I-II, I-III}	41,7 [29,6;51,4]	61,3 [42,6;64,8]
АППБ2, нг/мл	5,21 [3,72;7,97] ^{I-III}	7,08 [6,33;8,35]	11,8 [9,98;12,3]
АППБ4, нг/мл	2,01 [0,65; 5,01] ^{I-III}	2,91 [0,66; 22,2]	23,2 [11,2; 29,6]
IL-6, пг/мл	4,89 [3,07;7,97] ^{I-II, I-III}	9,12 [5,18;15,1] ^{II-III}	27,6 [19,1;38,5]
IL-1 β , пг/мл	1,98 \pm 0,82	2,53 \pm 1,02	8,75 \pm 5,04
TNF α , пг/мл	1,07 \pm 0,41	0,99 \pm 0,54	1,27 \pm 0,47

Примечание: n – количество больных РА; Me[LQ;UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; верхним регистром обозначены межгрупповые различия при $p < 0,05$.

Среди провоспалительных цитокинов только IL-6 продемонстрировал достоверные различия во всех группах больных РА с различным уровнем выраженности атеросклеротических изменений (H-test ($2, N=57$) = 19,73, $p=0,0001$). Средний межквартильный диапазон для IL-6 составил 6,65 [3,66; 12,7] пг/мл. Статистически значимые различия отмечены между уровнями IL-6 у пациентов A0 и A1 групп ($p=0,45$), A0 и AII групп ($<0,001$), а также между A1 и AII групп ($p=0,39$). Текущая парадигма патофизиологических процессов при ССЗ указывает на центральный иммунный путь, связывающий TNF- α , IL-6 и IL-1 в качестве восходящего сигнального пути, однако роль IL-6, в отличие от TNF- α и IL-1 β , в риске ССЗ, связанного с РА, остается наименее изученной, вероятно, из-за сложного пути передачи сигнала IL-6 [2].

Дисрегуляция адипокинов, являющихся незаменимым связующим звеном между обменом веществ и оптимальной функцией иммунной системы, может играть патогенную роль в прогрессировании аутоиммунных заболеваний, проявляя при этом либо провоспалительные, либо противовоспалительные свойства. Показатели активности РА в нашем исследовании не были связаны с представленными адипокинами ($p > 0,05$), но была обнаружена достоверная положительная связь АППБ4 с СРБ ($p=0,018$).

Повышенные уровни сывороточного АППБ2 ($>6,0$ нг/мл – средний уровень у здоровых людей) были обнаружены у 34 (59,6%) пациентов. Средний межквартильный диапазон для АППБ2 составил 6,56 [4,38; 8,66] нг/мл. Данные дисперсионного анализа показали различия в содержании АППБ2 (H-test ($2, N=57$) = 12,74, $p=0,002$), при этом различия между уровнями АППБ2 были статистически значимыми только для пациентов A0 и AII групп ($p < 0,001$). Представляющие интерес данные были получены при проведении корреляционного анализа: из всех представленных показателей только АППБ2 продемонстрировал сильную положительную связь с возрастом пациентов ($r_s=0,72$, $n=57$, $p < 0,001$). Следует отметить, что если в группе A0 данная

связь была наиболее выраженной ($r_s=0,85$, $n=32$, $p<0,001$), то и у пациентов с изолированным утолщением ТИМ (группа АI) наблюдались пограничные показатели коэффициента корреляции (сильная/средняя сила связи) ($r_s=0,68$, $n=19$, $p=0,001$), а вот у больных РА из группы АII (наличие атеросклеротических бляшек и стенозирование артерий БЦА) статистически значимая связь между анализируемыми признаками отсутствовала ($r_s=0,37$, $n=6$, $p=0,47$), что также может быть связано с малым количеством пациентов в данной выборке.

Благодаря своим провоспалительным и прооксидантным свойствам АППБ2 участвует в патогенезе множества хронических заболеваний. Также обсуждается роль АППБ2 в качестве клинического маркера старения (в том числе воспаления и старения артерий), но прямых доказательств его вклада в возрастные заболевания не представлено, так как увеличение сывороточного АППБ2 с возрастом может, скорее всего, отражать адаптивную реакцию организма на стресс, чтобы справиться с прогрессированием хронического заболевания [8].

Средний межквартильный диапазон для другого ангиопоэтин-подобного белка (АППБ4) в общей группе больных РА составил 2,91 [0,87; 11,6] нг/мл. Достоверные различия между сравниваемыми группами были отмечены и в данном случае ($H\text{-test}_{(2, N=57)}=11,21$, $p=0,0037$), причем статистически значимые различия в уровне сывороточного АППБ4 наблюдались, как и в случае с АППБ2, только между группами А0 и АII ($p=0,003$). Конкретный механизм действия АППБ4 в возникновении и развитии атеросклероза еще не определен, хотя предыдущие исследования показали, что АППБ4 может быть связан с различными факторами проатеросклероза (воспалением, целостностью эндотелия сосудов, окислительным стрессом, неоваскуляризацией и др.) [4].

Повышенные уровни несфатина-1 (>38 нг/мл) при известном среднем уровне данного показателя у здоровых людей (норма от 25,27 до 37,95 нг/мл), определенном ранее [9], были обнаружены у 25 (43,9%) пациентов. Средний межквартильный диапазон для несфатина-1 у больных РА составил 34,4 [22,7; 44,9] нг/мл. Данные дисперсионного анализа показали достоверные различия в содержании несфатина-1 у пациентов с различной выраженностью атеросклеротического поражения БЦА ($H\text{-test}_{(2, N=57)}=13,6$, $p=0,0011$). Различия между уровнями несфатина-1 были статистически значимыми как для пациентов А0 и АII групп ($p=0,008$), так и для пациентов А0 и АI групп ($p=0,016$). Среди пациентов с признаками атеросклеротического поражения БЦА (группы АI и АII) достоверных различий в содержании несфатина-1 не отмечено ($p>0,1$).

Была выявлена отрицательная связь ТИМ с уровнем несфатина-1 ($p=0,012$) и положительная связь с уровнем АППБ2 ($p=0,031$) и АППБ4 ($p=0,048$), подтверждающая влияние

адипоцитокинов на атеросклеротические процессы при РА. В группе больных РА (n=19) с выраженной клинико-лабораторной активностью заболевания (DAS-28 >3,9; СРБ >18 г/л и/или СОЭ >20 мм/час) и повышенными показателями не менее двух воспалительных маркеров преобладали процессы атеросклеротического поражения БЦА (ТИМ $\geq 1,2$ мм; n=11) ($\chi^2=4,07$, p=0,044), что тоже может свидетельствовать о роли воспаления артериальной стенки в патогенезе сосудистых осложнений у данной категории больных.

По данным проведенного ранее систематического обзора с метаанализом у пациентов с РА наблюдаются более высокий индекс ТИМ (95%-ный доверительный интервал: 0,07, 0,12; p<0,00001) и повышенная распространенность каротидных бляшек (p<0,00001) [1]. По данным L. de Armas-Rillo и соавт., у пациентов с РА АППБ4 может оказывать большее влияние именно на ТИМ, чем на развитие бляшек, представляющих собой более позднюю стадию атерогенеза [10]. С. Robinson и соавт. показали, что в однофакторном анализе уровни несфатина были обратно пропорциональны ТИМ сонных артерий (p=0,007) [5].

В совокупности результаты предыдущих исследований и наши текущие данные показывают, что противовоспалительные адипокины могут оказывать эффект стабилизации атеросклеротических бляшек у больных РА, подтверждая потенциальное защитное действие несфатина-1 против сердечно-сосудистых осложнений (в первую очередь, ишемической болезни сердца и ее факторов риска) у пациентов с данной патологией [5], но вопрос о том, защищает ли несфатин от цереброваскулярных заболеваний при РА, требует дальнейшего изучения.

Выводы

Развитие атеросклероза БЦА подвержено влиянию иммунных (АНА) и воспалительных (IL-6, несфатин-1, АППБ2,4) нарушений, которые можно рассматривать в качестве дополнительных проатеросклеротических факторов при РА. Эхокардиографию следует проводить в качестве рутинного исследования, особенно при наличии в сыворотке крови потенциальных биомаркеров атеросклеротического поражения сосудов, что может помочь в адекватной стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА.

Список литературы

1. Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A., Tasso M., Peluso R., Di Minno M.N. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb. Haemost.* 2015. vol. 113. no. 5. P. 916-930. DOI: 10.1160/TH14-11-0921.
2. Carbone F., Bonaventura A., Liberale L., Paolino S., Torre F., Dallegri F., Montecucco F., Cutolo

M. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Promoters and Opponents. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020. vol. 58. no. 1. P. 1-14. DOI: 10.1007/s12016-018-8714-z.

3. Aleksandrova N., Aleksandrov A., Nikitina N., Aleksandrov V. Correlation of chronic inflammation markers with ultrasound signs of atherosclerotic heart disease and brachiocephalic arteries lesions in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2022. vol. 81. no. S1. P.1781. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.2264.

4. Sun T., Zhan W., Wei L., Xu Z., Fan L., Zhuo Y., Wang C., Zhang J. Circulating ANGPTL3 and ANGPTL4 levels predict coronary artery atherosclerosis severity. *Lipids Health Dis.* 2021. vol. 20. no. 1. P. 154. DOI: 10.1186/s12944-021-01580-z.

5. Robinson C., Tsang L., Solomon A., Woodiwiss A.J., Gunter S., Mer M., Hsu H.C., Gomes M., Norton G.R., Millen A.M.E., Dessein P.H. Nesfatin-1 and visfatin expression is associated with reduced atherosclerotic disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Peptides.* 2018. vol. 102. P. 31-37. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.02.002.

6. Александрова Н.В., Никитина Н.В., Александров В.А. Частота встречаемости ультразвуковых признаков поражения сердца при ревматоидном артрите и системной красной волчанке // Ультразвуковая диагностика. Лучевая диагностика и терапия. 2022. № 1S (13). С. 178-179. DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-S-178-196.

7. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 3. С. 181-185. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2382.

8. Thorin-Trescases N., Labbe P., Mury P., Lambert M., Thorin E. Angptl2 is a Marker of Cellular Senescence: The Physiological and Pathophysiological Impact of Angptl2-Related Senescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. vol. 22. no. 22. P. 12232. DOI: 10.3390/ijms222212232.

9. Квливидзе Т.З., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Яковлев А.Т., Зборовская И.А. Сывороточный несфатин-1 как маркер системного воспаления при ревматоидном артрите // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. № 1. С. 53-56. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-53-56.

10. de Armas-Rillo L., Quevedo-Abeledo J.C., Hernandez-Hernandez V., de Vera-Gonzalez A., Gonzalez-Delgado A., Garcia-Dopico J.A., Gonzalez-Gay M.A., Ferraz-Amaro I. The angiopoietin-like protein 4, apolipoprotein C3, and lipoprotein lipase axis is disrupted in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2022. vol. 24. no. 1. P. 99. DOI: 10.1186/s13075-022-02784-z.