

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.72-002.77

Полякова Ю.В.¹, Сивордова Л.Е.¹, Ахвердян Ю.Р.¹, Шилова Л.Н.², Заводовский Б.В.^{1,2}

Никотинамид фосфорибозилтрансфераза – провоспалительная молекула, характеризующая тяжесть течения ревматоидного артрита

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» ФАНО России, 400138, Волгоград, Россия, ул. им. Землячки, д. 76;²ФГБОУВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Волгоград, Россия, площадь Павших Борцов, д. 1

Никотинамид фосфорибозилтрансфераза (Nampt) стимулирует синтез матричных металлопротеиназ и хемокинов, поддерживающих синовиальное воспаление, обусловленное лейкоцитарной инфильтрацией. Положительная корреляция между Nampt и С-реактивным белком подтверждает его роль как медиатора воспаления. Считается, что повышенные концентрации Nampt могут стимулировать системное воспаление.

Цель исследования – изучение концентрации Nampt в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом.

Методика. Концентрацию Nampt в сыворотке крови определяли непрямой методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat№ EIA-VIS-1) согласно инструкции изготовителя.

Результаты. Повышенный уровень Nampt в сыворотке крови был выявлен у 84,29% пациентов. Больные ревматоидным артритом с повышенным уровнем Nampt статистически значимо чаще имели более высокую степень активности (II степень активности) по индексу DAS28 – высокий уровень антител к цитруллированному пептиду, более высокий уровень С-реактивного белка, СОЭ, внесуставные проявления заболевания.

Заключение. Предполагается, что Nampt может рассматриваться как важное звено в поддержании воспаления при ревматоидном артрите и потенциальная молекула для направленного воздействия на воспалительный процесс.

Ключевые слова: никотинамид фосфорибозилтрансфераза; Nampt; ревматоидный артрит; воспаление; адипокины; цитокины.

Для цитирования: Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Шилова Л.Н., Заводовский Б.В. Никотинамид фосфорибозилтрансфераза – провоспалительная молекула, характеризующая тяжесть течения ревматоидного артрита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(4): 62-68.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.62-68

Для корреспонденции: Полякова Юлия Васильевна, e-mail: jpolyakova@yandex.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Полякова Ю.В., Заводовский Б.В.; проведение эксперимента, сбор и обработка материала – Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Шилова Л.Н.; статистическая обработка, написание текста – Полякова Ю.В.; редактирование – Шилова Л.Н., Заводовский Б.В.; утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.05.2020

Принята к печати 16.10.2020

Опубликована 26.11.2020

Polyakova Y.V.¹, Seewordova L.E.¹, Akhverdyan Y.R.¹, Shilova L.N.², Zavadovsky B.V.^{1,2}

Nicotinamide phosphoribosyltransferase is a proinflammatory molecule characterizing severity of rheumatoid arthritis

¹Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Zemlyachky Str. 76, Volgograd 400138, Russia;²Volgograd State Medical University, Ploshchad Pavshikh Bortsov 1, Volgograd 400131, Russia

Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) stimulates synthesis of matrix metalloproteinases and chemokines, which support synovial inflammation caused by leukocyte infiltration. A positive correlation between NAMPT and C-reactive protein confirms the role of NAMPT as an inflammatory mediator. Increased concentrations of NAMPT are considered stimulators of systemic inflammation. **The aim** of this study was to evaluate serum concentrations of NAMPT in patients with rheumatoid arthritis.

Methods. Serum concentration of NAMPT was determined by indirect enzyme-linked immunosorbent assay with commercial kits (RaiBiotech, cat.# EIA-VIS-1) according to the manufacturer's instructions.

Results. Elevated serum NAMPT was detected in 84.29% of patients. Rheumatoid arthritis patients with higher NAMPT concentrations significantly more likely had a higher activity score DAS28 (disease activity degree II), a high level of antibodies to citrullinated peptide vimentin, higher levels of C-reactive protein, and higher red blood cell sedimentation rate.

Conclusion. NAMPT can be regarded as an important component of the pathogenesis of rheumatoid arthritis and a candidate target molecule for therapy.

Keywords: Nicotinamide phosphoribosyltransferase; NAMPT; rheumatoid arthritis; inflammation; adipokines; cytokines

For citation: Polyakova Y.V., Seewordova L.E., Akhverdyan Y.R., Shilova L.N., Zavodovsky B.V. Nicotinamide phosphoribosyltransferase is a proinflammatory molecule characterizing severity of rheumatoid arthritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(4): 62-68. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.62-68

For correspondence: Yuliya Polyakova, Candidate of Medical Sciences, Researcher Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology», 76 Zemlyachky Str., Volgograd 400138, Russia, e-mail: jpolyakova@yandex.ru

Contribution: research concept and design – Polyakova Y.V., Zavodovsky B.V.; performing an experiment, material collecting and processing – Polyakova Y.V., Seewordova L.E., Akhverdyan Y.R., Shilova L.N.; statistical processing, writing text – Polyakova Y.V.; text editing – Shilova L.N., Zavodovsky B.V. Approval of the final version of the article – all co-authors.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Polyakova Y.V., <http://orcid.org/0000-0002-3022-4166>

Seewordova L.E., <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>

Akhverdyan Y.R., <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>

Shilova L.N., <http://orcid.org/0000-0002-0438-8554>

Zavodovsky B.V., <http://orcid.org/0000-0002-8864-9570>

Received 16.05.2020

Accepted 16.10.2020

Published 26.11.2020

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита, сопровождающееся нарушениями гуморального и клеточного иммунитета, которые придают ревматоидному воспалению характер иммуноопосредованного, сопровождающегося безудержной пролиферацией синовиоцитов. Дискоординация синтеза цитокинов приводит к прогрессирующему разрушению хрящевой и костной ткани с нарушением функции суставов [1].

В настоящее время в патогенезе РА рассматривается ведущая роль Т-лимфоцитов, моноцитмакрофагальных клеток, синтезирующих цитокины, которые обладают провоспалительной активностью, и роль автономных неиммунных механизмов, определяющих опухолеподобный рост синовиальной ткани, приводящий к деструкции суставного хряща [2]. Сходство ревматоидного синовита и локализованного злокачественного новообразования проявляется и на молекулярном уровне. Основываясь на опыте исследований по другим заболеваниям, в частности рака [3, 4], можно предположить возможность системного биологического подхода в лечении РА, основанного на сочетании

биоинформатики, протеомики, транскриптомики и метаболитных методологий с высокой точностью определения клинических фенотипов болезни.

Научно-обоснованная концепция патогенеза РА позволила разработать и ввести в клиническую медицину препараты на основе специфических антител. Но, несмотря на установление множества существенных патогенетических деталей, удовлетворительной общей концепции патогенеза РА пока не выработано. В изучении патогенеза острого и хронического воспалительного процесса научный интерес представляет никотинамид фосфорибозилтрансфераза (Nampt). Экспериментально было установлено, что ингибирование Nampt эффективно снижает активность коллаген-индуцированного артрита (КИА) у мышей, что сопоставимо с эффектом этанерцепта [5]. В эксперименте Nampt проявляет провоспалительные и иммуномодулирующие свойства, стимулирует процесс ангиогенеза при гипоксических состояниях в синовии [6]. В ряде работ было показано, что уровень сывороточного Nampt изменяется на фоне лечения биологическими препаратами за несколько недель до изменения клинико-лабораторных показателей (С-реактивный белок (СРБ), индекс DAS28) и может прогнозировать по-

следующее обострение болезни у пациентов с РА [7]. Nampt регулирует скорость синтеза никотинамид- β -аденин динуклеотида (NAD) в клетках млекопитающих на стадии образования никотинамид мононуклеотида. Опыт показывает, что фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и другие провоспалительные молекулы так же влияют на обмен NAD. Позже было показано, что существует внеклеточная форма Nampt, которая участвует в процессе дифференцировки иммунных клеток. Выделяется Nampt при активации моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, Т-клеток и В-клеток [8]. Активация и выделение Nampt происходит в воспаленной синовиальной ткани мышей с антиген-индуцированным артритом, а так же в плазме крови и синовиальной жидкости больных РА. Последние исследования связывают повышенные уровни Nampt с активностью РА и степенью тяжести остеоартроза [9]. Nampt может регулировать активацию лейкоцитов и синовиоцитов человека как за счет увеличения количества костимуляторных молекул, стимуляции синтеза интерлейкина- 1β (IL), IL-6 и TNF- α , так и воздействуя на предполагаемые рецепторы мембран клеток. В хондроцитах, обработанных Nampt, отмечается повышенное содержание металлопротеиназ и металлопептидаз, в то время как синтез агрекана снижен [2], что может свидетельствовать о деструктивной и катаболической роли Nampt в суставном хряще. Положительная корреляция между Nampt и СРБ подтверждает его роль, как медиатора воспаления [10]. Считается, что повышенные концентрации Nampt могут стимулировать системное воспаление.

Учитывая активное участие Nampt в метаболических процессах, регуляции синтеза и активации провоспалительных агентов, в настоящее время проводятся работы по исследованию механизмов ингибирования Nampt. Первые работы были основаны на предположении, что инактивация Nampt приведет к торможению биосинтеза NAD⁺ из ниацинамида, что в конечном итоге может привести к истощению запасов энергии в метаболически активных клетках опухолей и вызвать апоптоз опухолевых клеток. Одновременно предполагалась возможная ингибция продукции опухолевыми клетками сосудистого эндотелиального фактора роста - VEGF, с последующим прекращением ангиогенеза [5].

Данные большого количества исследований подтверждают, что Nampt играет важную роль в патологии воспалительных и онкологических заболеваний [7, 10, 13]. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов активации адипокинов может привести к разработке новых терапевтических средств для лечения

различных заболеваний. Блокаторы Nampt в эксперименте приводят к быстрому торможению воспалительных процессов, давая надежду на разработку новых эффективных методов лечения ревматических заболеваний [5]. **Цель исследования** – изучение концентрации Nampt в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом и подтверждение взаимосвязи концентрации Nampt в сыворотке крови пациентов с клиническими проявлениями и лабораторными маркерами активности РА.

Методика

Под нашим наблюдением находилось 140 пациентов с верифицированным диагнозом РА (96 женщин и 44 мужчины). На этапе скрининга пациенты должны были соответствовать критериям включения: возраст от 18 до 80 лет, подтверждение диагноза РА в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения – любая крупная хирургическая операция или инфекция в течение последних 8 нед, тяжелая сопутствующая патология (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертония, сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения), злокачественные и доброкачественные новообразования, злоупотребление алкоголем, психические заболевания, беременность и кормление грудью, лихорадочные состояния неясной этиологии и иные заболевания, препятствующие исследованию.

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA 6.0 для Windows», STATGRAPHICS Centurion XVI.I. Количественные данные обрабатывали статистически с использованием параметрического критерия Стьюдента, качественные данные с использованием непараметрического критерия «хи-квадрат». Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Всем пациентам проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Уровень Nampt в сыворотке крови определялся непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест систем (RaiBiotech, cat№ EIA-VIS-1). При постановке диагноза РА мы руководствовались клинической классификацией, принятой на заседании EULAR/ACR 2010 г. (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology). Пациенты с РА были сопоставимы по среднему возрасту

с группой здоровых лиц (женщины – $p > 0,1$, мужчины $p > 0,1$). Контрольная группа состояла из 20 женщин и 10 мужчин в возрасте от 22 до 55 лет без жалоб в течение жизни на боли в суставах.

Результаты

Возрастной состав и клиническая характеристика больных РА представлены в **таблице 1**.

Средний уровень Nampt в сыворотке крови у здоровых лиц составил $2,43 \pm 0,17$ нг/мл ($M \pm m$). Уровень нормальных значений Nampt у здоровых лиц, определяемый как $M \pm 2\sigma$, составил от 0 до 5,07 нг/мл.

Статистически значимой разницы в уровне Nampt у здоровых мужчин и женщин выявлено не было ($p > 0,1$), что подтверждено и в других исследованиях [11]. Так же, учитывая данные литературы о наличии корреляции уровня Nampt с массой тела [12] была проанализирована зависимость уровня Nampt от величины индекса массы тела (ИМТ) и возраста. Подтверждена значимая разница уровней циркулирующего Nampt в зависимости от ИМТ ($p = 0,017$). Имелась некоторая тенденция к увеличению уровня Nampt с возрастом, но она не была статистически значимой ($p > 0,05$).

Учитывая статистически значимую разницу уровня Nampt в зависимости от ИМТ мы рассчитали нормальные значения Nampt для групп с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² и от 25 до 29,9 кг/м². Уровень нормальных значений Nampt у здоровых лиц с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² составил 0,14 – 3,9 нг/мл, с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – 0 – 5,9 нг/мл. Лица с ИМТ более 29,9 кг/м² в исследование не включались.

Средний уровень Nampt у больных с РА составил $6,27 \pm 0,18$ нг/мл, что существенно выше показателей здоровых лиц ($p < 0,001$), независимо от ИМТ. Повышенный уровень Nampt в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов из 140, что составило 84,29% случаев. Средний уровень Nampt у женщин с РА составил $6,45 \pm 0,22$ нг/мл, что значимо выше показателей здоровых лиц женского пола. Повышенный уровень Nampt в сыворотке крови был обнаружен у 82 женщин с РА из 96, что составило 85,42% случаев. Средний уровень Nampt у мужчин с РА составил $5,82 \pm 0,29$ нг/мл, что также значимо выше показателей здоровых лиц мужского пола. Повышенный уровень Nampt в сыворотке крови был выявлен у 36 мужчин с РА из 44, что составило 81,19% случаев. Статистиче-

Таблица 1

Возрастной состав и клиническая характеристика больных РА

Возраст	20-29 лет (n=11)	30-39 лет (n=17)	40-49 лет (n=37)	50-59 лет (n=52)	60 и старше (n=23)	Статистическая значимость различий
Наличие РФ						
РФ (+)	8 (72,7%)	10 (58,8%)	23 (62,2%)	28 (53,9%)	14 (60,9%)	$p=0,8064$
РФ (-)	3 (27,3%)	7 (41,2%)	14 (37,8%)	24 (46,1%)	9 (39,1%)	
Наличие антител к цитруллинированому пептиду						
АЦЦП(+)	7 (63,6%)	11 (64,7%)	24 (4,9%)	31 (59,6%)	15 (65,2%)	$p=0,9840$
АЦЦП(-)	4 (36,7%)	6 (35,3%)	13 (35,1%)	21 (40,4%)	8 (34,8%)	
Активность по DAS28						
I	1 (9,09%)	2 (11,76%)	6 (16,2%)	1 (1,92%)	1 (4,35%)	$p=0,0330$
II	2 (18,19%)	2 (11,76%)	6 (16,2%)	22 (42,3%)	10 (43,5%)	
III	8 (72,73%)	13 (76,5%)	25 (67,6%)	29 (55,8%)	12 (52,2%)	
Рентгенологическая стадия по Штейнбрюкеру						
I	2 (18,19%)	3 (17,65%)	7 (18,9%)	1 (1,92%)	1 (4,4%)	$p=0,0060$
II	5 (45,46%)	9 (52,94%)	21 (56,8%)	22 (42,3%)	4 (17,4%)	
III	4 (36,36%)	4 (23,53%)	8 (21,6%)	27 (51,9%)	15 (65,2%)	
IV	0	1 (5,88%)	1 (2,7%)	2 (3,9%)	3 (13,0%)	
Функциональный класс						
I	1 (9,0%)	4 (23,5%)	8 (21,6%)	7 (13,46%)	1 (4,4%)	$p=0,0288$
II	9 (81,8%)	10 (58,8%)	14 (37,8%)	26 (50%)	15 (65,2%)	
III	1 (9,0%)	3 (17,7%)	14 (37,8%)	17 (32,7%)	3 (13,0%)	
IV	0	0	1 (2,7%)	2 (3,9%)	4 (17,4%)	

Примечание. Статистическая значимость различий среднего возраста.

ски значимых различий по уровню Nampt в зависимости от пола у больных с РА не обнаружено ($p=0,056$).

Был изучен исходный уровень Nampt в сыворотке крови у больных РА в зависимости от возраста. Значимых различий выявлено не было. Мы так же изучили уровень Nampt в сыворотке крови больных РА в зависимости от клинической картины заболевания. Высокий уровень Nampt у больных с РА был характерен для пациентов с более высокой степенью активности, АЦЦП-позитивных, с наличием внесуставных проявлений.

Для выяснения клинико-патогенетического значения определения уровня Nampt все пациенты с РА были разделены нами на 2 группы – 1-я группа (118 пациентов) с повышенным уровнем Nampt в сыворотке крови (более 3,9 нг/мл), и 2-я группа (22 пациента) – с нормальными показателями. В обеих группах нами

были изучены клинические проявления РА. Результаты представлены в **таблицах 2 и 3**.

Таким образом, повышенный уровень Nampt в сыворотке крови был обнаружен у 118 пациентов с РА (84,29%) из 140. Для пациентов с повышенным уровнем Nampt в сыворотке крови была характерна более высокая активность заболевания по индексу DAS28, серопозитивность по АЦЦП, РФ, более высокий уровень СРБ и СОЭ, быстро прогрессирующее течение, внесуставные проявления заболевания.

Вероятнее всего, повышение уровня Nampt у больных РА связано с активностью заболевания. Предполагается, что ингибирование ферментативной активности Nampt может использоваться при разработке препаратов для лечения аутоиммунных воспалительных заболеваний по аналогии с онкологическими заболеваниями [13]. Это представляется особенно важным, так

Таблица 2

Взаимосвязь между лабораторными показателями, отражающими активность РА и уровнем Nampt в сыворотке крови

Лабораторные показатели, ($M \pm m$)	1-я группа с повышенным уровнем Nampt ($n=118$)	2-я группа с нормальным уровнем Nampt ($n=22$)	Статистическая значимость различий
СОЭ, мм час	37,83±1,57	22,46±0,56	$p<0,001$
СРБ (норма – менее 5,0 мг/л)	56,09±3,73	21,65±1,38	$p<0,001$

Таблица 3

Клинические проявления РА в зависимости от уровня Nampt в сыворотке крови.

Клинические проявления	С повышенным уровнем Nampt N(118) 1-я группа	С нормальным уровнем Nampt N(22) 2-я группа	Статистическая значимость различий (χ^2 , p)
Серопозитивный по РФ	76 (64,41%)	7 (31,82%)	$\chi^2=8,159$ $p=0,0043$
Серонегативный по РФ	42 (35,59%)	15 (68,18%)	
АЦЦП позитивный	79 (66,95%)	9 (40,91%)	$\chi^2=5,386$ $p=0,0203$
АЦЦП негативный	39 (33,05%)	13 (59,09%)	
Активность I	3 (2,54%)	8 (36,36%)	$\chi^2=48,293$ $p<0,001$
Активность II	29 (24,58%)	13 (59,09%)	
Активность III	86 (72,88%)	1 (4,55%)	
Ренген. ст. I	8 (6,78%)	6 (27,27%)	$\chi^2=20,043$ $p<0,001$
Ренген. ст. II	56 (47,46%)	5 (22,73%)	
Ренген. ст. III	51 (43,22%)	7 (31,82%)	
Ренген. ст. IV	3 (2,54%)	4 (18,18%)	
ФК I	13 (11,02%)	8 (36,36%)	$\chi^2=16,319$ $p=0,001$
ФК II	69 (58,47%)	5 (22,73%)	
ФК III	32 (27,12%)	6 (27,27%)	
ФК IV	4 (3,39%)	3 (13,64%)	
Неэрозивный артрит	1 (0,85%)	13 (59,09%)	$\chi^2=69,892$ $p<0,001$
Эрозивный артрит	117 (99,15%)	9 (40,91%)	
Суставная форма	72 (61,02%)	20 (90,91%)	$\chi^2=7,354$ $p=0,0067$
С внесуставными проявлениями	46 (38,98%)	2 (9,09%)	

как наиболее эффективные в лечении РА препараты, блокирующие цитокины: этанерцепт, инфликсимаб (At к TNF- α), анакинра (антагонист-IL-1R) и др., не всегда дают выраженный и продолжительный эффект, соответствующий ожиданиям врача и пациента. В связи с этим необходимо создание новых эффективных и безопасных лекарственных средств, влияющих на ранее мало изученные звенья патогенеза иммунновоспалительных заболеваний, например на обмен Nampt.

Обсуждение

В последние годы в ревматологии для различных целей все чаще применяется мультиплексный анализ биомаркеров. Накопленная на сегодняшний день информация об особенностях белкового профиля при РА позволила разработать мультибиомаркерный индекс активности (multi-biomarker disease activity score – MBDA; Vectra DA, Crescendo Bioscience, США) [14], который в определенной мере отражает активность заболевания и позволяет прогнозировать течение артрита, являясь все же, далеко не совершенным и требующим дальнейшего изучения. Продолжается изучение выраженности ответа на генноинженерные биологические препараты в зависимости от иммунного профиля пациентов с ревматическими заболеваниями.

В недавно проведенных исследованиях была продемонстрирована патогенетическая связь между уровнем Nampt и суставными заболеваниями. Имеющиеся в литературе данные, наши исследования позволяют связать повышенный уровень Nampt с активностью течения РА [15]. Физиологическая и патофизиологическая роль и значимость Nampt может заключаться в изменении генетически обусловленного воспалительного или иммунного ответа при определенном фенотипе, так как Nampt вызывает хемотаксис и увеличивает синтез IL-1, TNF- α , IL-6 и костимуляторных молекул CD14 моноцитов. Это повышает их способность вызывать аутопролиферацию. Существует мнение, что концентрация Nampt может повышаться при воспалении в ответ на выброс провоспалительных цитокинов [8]. Таким образом, исследования показали, что Nampt активизирует лейкоциты человека и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов. В ряде исследований положительная корреляция между Nampt и СРБ подтверждает роль Nampt, как медиатора воспаления. Повышенные концентрации уровня Nampt могут характеризовать системное воспаление при различных заболеваниях [7, 13].

Развитие биологии и медицины на современном этапе позволили значительно увеличить возможности терапии РА и других воспалительных ревматических за-

болеваний. Созданы новые препараты на основе генно-инженерных методик. Особое внимание уделяется антицитокиновой терапии [16]. Околосуставная жировая ткань богата биологически активными клетками и выделяет значительное количество адипокинов, роль которых полностью не ясна. Известно, что интерлейкины, TNF- α и адипоцитокينات способствуют дифференцировке клеток синовиальной оболочки, дендритных клеток, макрофагов, остеокластов, стимулируя процессы неоангиогенеза, активируя металлопротеиназы, способствуя развитию эрозий. Учитывая успехи экспериментального использования блокаторов Nampt при КИА, значимо высокие уровни сывороточного Nampt при эрозивных формах РА необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов влияния блокаторов Nampt на хрящевую ткань человека.

Таким образом, в ходе проведенного исследования была выявлена взаимосвязь между концентрацией Nampt в сыворотке крови и тяжестью течения РА. Определение концентрации Nampt в сыворотке крови больных РА может повысить качество диагностики этого заболевания, определить прогноз течения болезни. Повышение уровня Nampt в сыворотке крови может выступать как маркер тяжести и прогрессирования РА.

Литература

(п.п. 1; 5-8; 10-13; 15; 16 см. References)

2. Насонова В.А., Насонов Е.Л., ред. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Сопрединт*. М.: Литтерра; 2010.
3. Казачкина Н.И., Жердева В.В., Меерович И.Г., Савицкий А.П. Характеристика модели опухолевого роста, предназначенной для оценки апоптоза in vivo. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 4: 355.
4. Повешенко А.И., Казаков О.В., Орлов Н.Б. и др. Цитокины лимфы как маркеры онкогенеза и эффективности терапии при экспериментальной опухоли молочной железы крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 60(3): 68-5.
9. Полякова Ю.В., Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Зборовская И.А. Клинико-патогенетическая роль висфатина в развитии воспалительных процессов при остеоартрозе. *Врач-аспирант*. 2012; 6(55): 14-20.
14. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами. *Современная ревматология*. 2014; 1: 5–13.

References

1. Gosset M., Berenbaum F., Salvat C. et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(5): 1399–09.

2. Nasonova V.A., Nasonov E. L., red. *Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases: Compendium. [Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevaniy: Compendium]*. Moscow: Litterra; 2010. (in Russian)
3. Kazachkina N.I., Zherdeva V.V., Meerovich I.G., Savitskiy A.P. Characteristics of tumor growth model for in vivo estimating of apoptosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 4: 355. (in Russian)
4. Poveshchenko A.F., Kazakov O.V., Orlov N.B. et al. Lymph cytokines as markers oncogenesis and effective treatment of experimental breast cancer Wistar rat. *Patologicheskaya fiziologiya I eksperimental'naya terapiya*. 2015; 60(3): 68-5. (in Russian)
5. Buch M. H., Emery P. New therapies in the management of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23: 245-51.
6. Fontova M. Determination of Adipocytokine in Synovial Fluid of Osteoarthritis Patients. *Hospital Parc Taulí, Sabadell*. Available at: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01993342>.
7. Šenolt L., Hulejová M., Kryštufková M. Change of serum visfatin levels after Rituximab treatment in patients with active Rheumatoid Arthritis may predict exacerbation of the disease. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3): 501.
8. Heruth D.P., Zhang L.Q., Ye S.Q. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Rheumatoid Arthritis. *J Bioanal Biomed*. 2011; 3: 76-80.
9. Polyakova J., Simakova E., Zavodovsky B., Sewordova L., Zborovskay I. Clinical and pathogenetic value of visfatin determination in inflammatory processes development of osteoarthritis. *Vrach-aspirant*. 2012; 6(55): 14-20. (in Russian)
10. Polyakova J.V., Simakova E.S., Zavodovsky B.V. et al. Serum visfatin determination in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(2): 886.
11. Berndt J., Klötting N., Kralisch S. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005; 54(10): 2911-16.
12. Samara A., Pfister M., Marie B. et al. Visfatin, low-grade inflammation and body mass index (BMI). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(4): 568-74.
13. Song J., Ke S.-F., Zhou C.-C. Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Is Required for the Calorie Restriction-Mediated Improvements in Oxidative Stress, Mitochondrial Biogenesis, and Metabolic Adaptation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 10: 1093.
14. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Role of laboratory biomarkers in monitoring and prediction of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases using genetically engineered drugs. *Sovremennaya revmatologiya*. 2014; 1: 5-13. (in Russian)
15. Fox E.J., Leeder J.S., Ye S.Q., Becker M.L. Decreased Expression of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Receiving Methotrexate. *J Rheumatol*. 2013; 40: 741-42.
16. Hueber A.J., Asquith D.L., McInnes I.B., Miller A.M. Embracing novel cytokines in RA – complexity grows as does opportunity. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010; 24: 479-87.

Сведения об авторах:

Полякова Юлия Васильевна, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ КиЭР», зав. КДО ФГБНУ «НИИ КиЭР», e-mail: jpolyakova@yandex.ru;

Сивордова Лариса Евгеньевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ КиЭР», e-mail: seeword@mail.ru;

Ахвердян Юрий Рубенович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ КиЭР», e-mail: doctor_2001@mail.ru;

Шилова Людмила Николаевна, доктор мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ, e-mail: ludshilova@mail.ru;

Заводовский Борис Валерьевич, доктор мед. наук, зав. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ КиЭР», e-mail: pebma@mail.ru