

УДК 616-092

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-13-25>

А. А. КОНОНЫХИН

## Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа и ингибиторами интерлейкина-6 на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия  
640014, Россия, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, д. 6  
E-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Статья поступила в редакцию 19.11.24 г.; принята к печати 02.06.25 г.

### Резюме

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением суставов и внутренних органов. Внедрение в клиническую практику терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) позволило существенно улучшить качество жизни пациентов с РА, уменьшить частоту развития инвалидизирующих изменений в суставах, а также обеспечить хороший контроль над активностью заболевания. Вместе с тем проблема ускоренного развития атеросклероза и повышенного сердечно-сосудистого риска при РА не теряет своей актуальности. Существенный вклад в прогрессирование атеросклероза у пациентов с РА вносят эндотелиальная дисфункция (ЭД) и системное воспаление. В настоящем обзоре проанализирована роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в патогенезе атеросклероза и ЭД, представлены современные научные данные о влиянии ГИБП на функцию эндотелия у пациентов с РА, а также рассмотрены лабораторные маркеры и инструментальные методы исследования дисфункции эндотелия. Белок программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death 1, PD-1), ИЛ-18, ИЛ-10, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), а также фракталкин являются перспективными терапевтическими мишенями в терапии РА и атеросклероза. При планировании и организации клинических исследований новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения РА, оправданным является включение дополнительных конечных точек, посвященных оценке развития и прогрессирования атеросклероза и ЭД. По данным экспериментальных и клинических исследований терапия ГИБП способствует уменьшению выраженности ЭД, что положительно сказывается на состоянии сосудистой стенки, приводит к замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения артерий и снижению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА. В этой связи является целесообразным рассмотрение вопроса о возможном включении атеросклероза в число показаний для инициации терапии ГИБП у пациентов с РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, эндотелий, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, противоревматическая терапия, цитокины, системное воспаление

**Для цитирования:** Кононыхин А. А. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа и ингибиторами интерлейкина-6 на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(3):13–25. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-13-25>.

UDC 616-092

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-13-25>

А. А. KONONYKHIN

## Effect of Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor and Interleukin-6 Inhibitor Therapy on Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis

Ilizarov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia  
6, Maria Ulyanova street, Kurgan, Russia, 640014  
E-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Received 19.11.24; accepted 02.06.25

### Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by damage to joints and internal organs. The introduction of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) into clinical practice has significantly improved the quality of life of patients with RA, reduced the incidence of disabling changes in the joints, and provided good control over disease activity. At the same time, the problem of accelerated atherosclerosis and increased cardiovascular risk in RA remains relevant. Endothelial dysfunction (ED) and systemic inflammation make a significant contribution to the progression of atherosclerosis in patients with RA. This review analyzes the role of interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in the pathogenesis of atherosclerosis and ED, presents current scientific data on the effect of bDMARDs on endothelial

function in patients with RA, and also considers laboratory markers and instrumental methods for studying ED. Programmed cell death protein 1 (PD-1), IL-18, IL-10, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and fractalin are promising therapeutic targets in the treatment of RA and atherosclerosis. When planning and organizing clinical trials of new drugs intended for the treatment of RA, it is justified to include additional endpoints devoted to assessing the development and progression of atherosclerosis and ED. According to experimental and clinical studies, therapy with bDMARDs helps to reduce the severity of ED, which has a positive effect on the condition of the vascular wall, slows the progression of atherosclerotic lesions of the arteries and reduces cardiovascular mortality in patients with RA. In this regard, it is appropriate to consider the possible inclusion of atherosclerosis in the indications for initiating therapy with bDMARDs in patients with RA.

**Keywords:** *rheumatoid arthritis, atherosclerosis, endothelial dysfunction, antirheumatic therapy, cytokines, endothelium, systemic inflammation*

**For citation:** Kononykhin A. A. Effect of Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor and Interleukin-6 Inhibitor Therapy on Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(3):13–25. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-3-13-25>.

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся повреждением суставов и системным поражением внутренних органов [1]. Пациенты с РА имеют повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что может обуславливаться ускоренным прогрессированием атеросклеротического поражения артерий [2]. Существенный вклад в развитие атеросклероза у больных с РА вносит активность системного воспаления, активация системы гемостаза, а также эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая приводит к повреждению сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции и функционирования гладкомышечных клеток [3]. Эндотелий представляет собой клеточный слой, который выстилает кровеносные, лимфатические сосуды и эндокард, а также обеспечивает взаимодействие и оптимальное протекание метаболических и физиологических процессов. Являясь важнейшим регуляторным и эндокринным органом, эндотелий способствует осуществлению таких ключевых функций, как контроль адгезии лейкоцитов, регуляция сосудистого тонуса, ангиогенеза, агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе и воспалительных процессах [4]. Длительное время ЭД изучалась преимущественно в области кардиоваскулярной патологии, однако появляется все больше научных данных, свидетельствующих о том, что эндотелий принимает важнейшее участие в функционировании врожденного и адаптивного иммунитета и играет ключевую роль в патогенезе аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний [5]. С развитием концепции о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза изучение эндотелия как возможного связующего звена между двумя данными патологиями представляется особенно актуальным [6]. Установлено, что возникновение синовита сопровождается нарушением микроциркуляции, усилением активности ангиогенеза и развитием гиперваскуляризации, что может свидетельствовать о взаимосвязи ЭД и воспаления [7]. Имеются все основания полагать, что воспаление в сосудистой стенке и гиперпродукция провоспалительных цитокинов, наблюдаемые при РА, могут приводить к ЭД, и, как следствие, способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза [8]. Проблеме ЭД у пациентов с РА уделяется меньше внимания, чем другим факторам

сердечно-сосудистого риска (ССР) – атеросклерозу, дислипидемии, нарушениям углеводного обмена и др. Вместе с тем ЭД является важнейшим звеном патогенеза РА и связанных с ним поражений сердечно-сосудистой системы. Y. Xu et al. (2014) представили систематический обзор и метаанализ, в котором было выявлено, что относительный риск ССЗ и смертности от всех причин на 1 % увеличения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), измеренной с помощью ультразвукового исследования плечевой артерии, составил 0,90 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,88–0,92) [9]. В систематическом обзоре (35 исследований, 17 280 пациентов) установлено, что при увеличении ЭЗВД на 1 % скорректированный относительный риск (ОР) ССЗ равен 0,88 (95 % ДИ: 0,84–0,91) [10]. Inaba et al. (2010) выявили, что повышение ЭЗВД на 1 % приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий на 13 % (95 % ДИ: 9–17) [11]. Метаанализ 23 исследований (Ras R. T. et al., 2013) с общим числом участников 14 753 демонстрирует, что совокупный риск ССЗ составляет 0,92 (95 % ДИ: 0,88–0,95) на 1 % увеличения ЭЗВД [12]. Метаанализ 20 исследований (M. N. Di Minno et al., 2015), включающих в общей сложности 852 пациента, показал, что ЭЗВД у больных с РА значительно ниже, чем в общей популяции (–2,16 %; 95 % ДИ: –3,33; –0,98), при этом было выявлено, что ЭЗВД имеет обратную связь с активностью системного воспаления [13]. Внедрение в клиническую практику терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) стало новой вехой в развитии ревматологии и позволило существенно улучшить качество жизни пациентов с РА, уменьшить частоту развития инвалидизирующих изменений в суставах, а также обеспечить хороший контроль над активностью заболевания. Вместе с тем пациенты с РА имеют повышенный ССР, по сравнению с общей популяцией, что обуславливается в первую очередь ускоренным развитием атеросклеротического поражения артерий [2]. Данные научных исследований показывают, что применение ГИБП у больных с РА может оказывать влияние на ЭД и кардиоваскулярный риск. Принимая во внимание важную роль ЭД в развитии ССЗ и системного воспаления, особое значение представляет изучение патогенетических взаимосвязей ЭД с патологией гемостаза, активностью заболевания и цитокиновым статусом у пациентов с РА, а также влияние на эти параметры терапии ГИБП.

### Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом

ГИБП – группа лекарственных средств биологического происхождения, включающая моноклональные антитела и рекомбинантные белки, полученные при помощи методов генной инженерии, которые специфически подавляют иммуновоспалительный процесс. При РА терапевтическими мишенями ГИБП являются: фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, В-лимфоциты и Т-клетки (классификация и механизмы действия ГИБП представлены в табл. 1).

Ключевую роль в патогенезе РА играет один из провоспалительных цитокинов – ФНО-а, который способствует взаимодействию между циркулирующими лейкоцитами и клетками эндотелия путем усиления экспрессии молекул эндотелиальной адгезии, таких как VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) [5]. Установлено, что ФНО-а участвует во взаимодействии моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) с эндотелиальными клетками, Т-клетками и пенистыми клетками, что способствует усилению воспаления, накоплению липидов в субэндотелиальном пространстве, а также влияет на функционирование гладкомышечных клеток сосудов [3]. Патологическим механизмом данных взаимодействий является способность ФНО-а усиливать активацию транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к повышению экспрессии на поверхности клеток эндотелия ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, факталаина, а также фактора фон Виллебранда, тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1. Эти процессы способствуют привлечению моноцитов и Т-лимфоцитов, которые мигрируют через эндотелий в очаг воспаления. Помимо основной цели – участие в воспалительной реакции, данные процессы приводят к повреждению сосудистой стенки, что может являться инициальным звеном развития атеросклеротического повреждения артерий и объясняет ускоренное прогрессирование атеросклероза у пациентов с РА. Описанный выше ряд процессов выступает одним из связующих звеньев между системным воспалением, ЭД, активацией системы гемостаза и атеросклерозом [3].

Немаловажным фактором повреждения сосудистой стенки является способность ФНО-а вызывать нарушение ЭЗВД за счет усиления окислительного стресса и снижения высвобождения оксида азота (NO). ФНО-а сокращает период полувыведения матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующей эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) и способствует образованию ADMA, приводя к увеличению дефицита NO и усугублению ЭД [13]. Повышенная секреция ADMA, который является эндогенным ингибитором eNOS, усиливает окислительный стресс и прогрессирование ЭД у данных больных. Активация под воздействием ФНО-а транскрипционного фактора NF-κB приводит к по-

вышению продукции индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), которая способствует повреждению эндотелия, усилению воспаления и прогрессированию атеросклероза, что делает iNOS перспективной терапевтической мишенью [8]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) (M. Seymour et al., 2012) была продемонстрирована способность селективного ингибитора iNOS GW274150 к снижению толщины и васкуляризации синовиальной оболочки у пациентов с РА, однако исследования данного препарата были прекращены в связи с отсутствием эффективности по другим конечным точкам [14]. Ряд экспериментальных исследований (J. B. Shi et al., 2019; L. Z. Chen et al., 2021) подтверждает эффективность разработанных на основе пиримидина ингибиторов iNOS при адьювант-индуцированном артрите у крыс [15, 16]. Экспериментальное соединение KMU-11342, одним из механизмов действия которого является ингибирование iNOS, способствовало снижению остеокластогенеза и уменьшению экспрессии провоспалительных цитокинов фибробластоподобных синовиоцитов, полученных от пациентов с РА [17]. Кроме того, ФНО-а приводит к увеличению синтеза фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), усиливая процессы ангиогенеза и стимулируя пролиферацию и миграцию клеток эндотелия. VEGF является мощным фактором повреждения сосудистой стенки и синовиальной оболочки и, как и ФНО-а, представляет собой важную терапевтическую мишень при РА. N. Zhang et al. (2024) разработали биспецифическое антитело, направленное против ФНО-а и VEGF, которое в эксперименте снижало тяжесть коллаген-индуцированного артрита у мышей, уменьшая степень синовиального воспаления и ангиогенеза [18]. Вполне обоснованно полагать, что одновременное ингибирование ФНО-а и VEGF может существенно снижать степень воспаления не только синовиальной ткани, но и сосудистой стенки.

ФНО-а повышает экспрессию тканевого фактора и подавляет тромбомодулин, а также рецептор протеина С эндотелиальных клеток, что способствует увеличению агрегации тромбоцитов и снижению фибринолитической активности плазмы. Также ФНО-а способствует окислительным модификациям ЛПНП и вызывает экспрессию ММП в воспалительных клетках и в гладкомышечных клетках сосудистого русла, что приводит к дисрегуляции тонуса сосудов, ЭД, прогрессированию атеросклероза и, как результат, к увеличению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА [3]. Систематический обзор (G. Gerganov et al., 2023), посвященный оценке влияния терапии ГИБП на повреждение сосудистой стенки у пациентов с РА, указывает, что терапия ингибиторами ФНО-а (иФНО-а) в большинстве исследований демонстрировала существенное улучшение функции эндотелия, однако в некоторых работах сообщалось только о временном улучшении или об его отсутствии [19]. A. Szeremeta et al. (2022) установили, что у женщин с РА, имеющих высокую активность заболевания (Disease Activity Score-28 (DAS-28) 5,99±0,50), на фоне 15-месячной терапии иФНО-а

Классификация генно-инженерных биологических препаратов, применяемых в лечении ревматоидного артрита, и их влияние на эндотелиальную дисфункцию [1, 3, 8]

Table 1

**Classification of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis and their impact on endothelial dysfunction [1, 3, 8]**

| Лекарственный препарат                                     | Характеристика                                                                                 | Механизм действия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Влияния на функцию эндотелия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>1. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа</i>         |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Адалимумаб (АДА)                                           | Человеческие моноклональные антитела к ФНО-а                                                   | Блокада взаимодействия с поверхностными клеточными p55- и p75-рецепторами растворимой и трансмембранной формами ФНО-а                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Снижение активации транскрипционного фактора NF-κB. Подавление экспрессии E-селектина, VCAM-1, ICAM-1, факталина, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1 на поверхности эндотелиальных клеток. Предотвращение взаимодействия MCP-1 с эндотелиоцитами, Т-клетками и пенистыми клетками. Увеличение высвобождения NO. Снижение продукции iNOS, ADMA, VEGF. Уменьшение синтеза MMP и активности процессов окисления ЛПНП |
| Голимумаб (ГЛМ)                                            | Человеческие моноклональные антитела к ФНО-а                                                   | Связывание и образование устойчивого соединения с растворимой и трансмембранной формами ФНО-а                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Инфликсимаб (ИНФ)                                          | Химерные моноклональные антитела к ФНО-а                                                       | Связывание и образование устойчивого соединения с растворимой и трансмембранной формами ФНО-а                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Цертолизумаб пэгол (ЦЗТ)                                   | Соединенный с полиэтиленгликолем Fab'-фрагмент гуманизированных моноклональных антител к ФНО-а | Дозозависимое ингибирование растворимой и трансмембранной форм ФНО-а                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Этанерцепт (ЭТЦ)                                           | Рекомбинантный человеческий ФНО-а рецептор типа 2                                              | Связывание двух ФНО-а рецепторов типа 2 с Fc-частью человеческого IgG1, содержащей домены CH2 и CH3 и шарнирную область                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>2. Ингибиторы интерлейкина-6</i>                        |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Левалимаб (ЛЕВ)                                            | Человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6Ra                                        | Специфически связывается с растворимыми и с мембранными ИЛ-6R                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Снижение «транс-сигнализации» ИЛ-6, активации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток. Уменьшение экспрессии iNOS, эндотелина-1, ИЛ-8, MCP-1 и CXCL1. Снижение рекрутирования нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в эндотелий. Снижение STAT-3-опосредованной активации экспрессии ФНО-а и ИЛ-1β. Повышение продукции и биодоступности NO. Уменьшение эндотелиальной проницаемости путем воздействия на ZO-1                                                      |
| Олокизумаб (ОЛК)                                           | Гуманизированное моноклональное антитело IgG4/каппа к ИЛ-6                                     | Специфически связывается с сайтом 3 ИЛ-6, препятствуя способности ИЛ-6 формировать гексамерный комплекс, что приводит к ингибированию активации сигнального пути JAK-STAT                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Сарилумаб (СРЛ)                                            | Человеческие моноклональные антитела к рецептору IL-6Ra                                        | Специфически связывается с растворимыми и с мембранными ИЛ-6Ra, подавляя ИЛ-6-опосредованную передачу сигнала с участием gp130 и STAT-3-белков                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Тоцилизумаб (ТЦЗ)                                          | Рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (IgG1) к рецептору IL-6 человека       | Связывает и подавляет растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6. Блокирует сигнализацию, опосредованную gp130                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>3. Антитела, вызывающие деpleцию CD20+ В-лимфоцитов</i> |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ритуксимаб (РТМ)                                           | Химерные моноклональные антитела к CD20-антигену В-клеток                                      | Истощение В-клеток. РТМ связывается с аминокислотными остатками 168–175 на большой внеклеточной петле CD20. Предположительно, CD20 в виде димера соединяется с двумя антигенсвязывающими фрагментами РТМ (Fab), каждый из которых взаимодействует с составным эпитопом и обширным гомотипичным интерфейсом Fab:Fab. Это приводит к образованию кольцевидной сборки РТМ-CD20, которая может привлекать комплемент | Снижение уровня антител IgG к окисленным ЛПНП и уменьшение инфильтрации сосудистой стенки В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами и макрофагами. Увеличение синтеза eNOS и продукции NO. Снижение продукции эндотелина-1                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Лекарственный препарат                        | Характеристика                                                                                                                                                  | Механизм действия                                                                                                                                                                                         | Влияния на функцию эндотелия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>4. Блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов</i> |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Абатацепт (АБЦ)                               | Растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из внеклеточного домена CTLA4 человека, связанного с CH2- и CH3-доменами модифицированного Fc фрагмента IgG1 | Связывается с молекулами CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), экспрессирующимися на антигенпрезентирующих клетках, препятствуя их взаимодействию с CD28 Т-клеток. Это приводит к блокаде ко-стимуляции Т-лимфоцитов | Снижение экспрессии ICAM-1, VCAM-1. Уменьшение Т-клеточного повреждающего воздействия на эндотелий. Снижение инфильтрации сосудистой стенки Т-лимфоцитами и макрофагами. Увеличение количества и активности Treg, секретирующих противовоспалительные цитокины IL-10, TGF- $\beta$ , которые защищают эндотелий от повреждения и способствуют его репарации |
| <i>5. Ингибитор интерлейкина-1</i>            |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Анакинра (АНК)                                | Негликозилированный рекомбинантный человеческий антагонист рецепторов ИЛ-1                                                                                      | Конкурентное ингибирование связи ИЛ-1 $\alpha$ и ИЛ-1 $\beta$ с рецептором ИЛ-1 типа I                                                                                                                    | Снижение экспрессии ICAM-1, VCAM-1 и MCP-1 клетками эндотелия. Увеличение продукции NO. Уменьшение миграции нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в эндотелий. Снижение продукции активных форм кислорода и окислительного стресса                                                                                                                            |

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 NF- $\kappa$ B – ядерный фактор каппа В; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистых клеток 1; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; NO – оксид азота; ADMA – асимметричный диметиларгинин; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; ММП – матриксные металлопротеиназы; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; CXCL1 – хемокиновый лиганд 1 семейства CXC; STAT – сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции; JAK – янус-киназа; CTLA4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген; gp130 – гликопротеин 130; ZO-1 – белок плотных контактов 1; Treg – регуляторные Т-клетки; TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета.

(Адалимуаб (АДА), Цертолизумаба пэгол (ЦЗТ), Этанерцепт (ЭТЦ)) уровень растворимых молекул адгезии сосудистых клеток-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1), ММП-9, MCP-1 и ADMA достоверно снижался, что свидетельствует о благоприятном воздействии на эндотелий. Кроме того, в данной работе была выявлена связь концентрации сульфатированных гликозаминогликанов – хондроитина/дерматансульфата (CS/DS) и гепарансульфата/гепарина (HS/H) с ЭД, с прогрессированием атеросклероза и активностью заболевания у пациентов с РА. Примечательно, что концентрация сульфатированных гликозаминогликанов снижалась спустя 15 месяцев терапии иФНО-а, что может свидетельствовать об их потенциальной роли в мониторинге эффективности терапии [20]. А. Caraba et al. (2024) выявили, что по результатам видеокапилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с РА, получающих комбинацию Метотрексата (МТ) и иФНО-а, отмечалось увеличение плотности капилляров, свидетельствующее об уменьшении ЭД, при этом АДА более эффективно улучшал функцию эндотелия, чем ИНФ и ЭТЦ [21]. D. Anghel et al. (2023) отмечают, что по данным видеокапилляроскопии ногтевого ложа иФНО-а значительно снижают ЭД у больных с РА, в то же время указывая, что различные препараты (Инфликсимаб (ИНФ), ЭТЦ, АДА) неодинаково воздействуют на отдельные капилляроскопические признаки: ангио-

генез, извитость и плотность капилляров, кровоизлияния и др. [22]. Систематический обзор и метаанализ (F. Ursini et al., 2017) демонстрирует, что терапия иФНО-а (ИНФ, АДА, ЦЗП, ЭТЦ, Голимумаб) достоверно улучшала функцию эндотелия у пациентов с РА, однако авторы отмечают гетерогенность методов оценки ЭД и отсутствие рандомизированных контролируемых исследований по влиянию противоревматической терапии на дисфункцию эндотелия [23]. Интересным представляется исследование (А. А. Mangoni et al., 2021), в котором было установлено, что терапия иФНО-а статистически значимо улучшала функцию эндотелия у больных РА, при этом применение Абатацепта (АБЦ), Тоцилизумаба (ТЦЗ) и Ритуксимаба (РТМ) меньше влияло на ЭД у больных РА [24]. С. Gonzalez-Juanatey et al. (2004) указывают, что у пациентов с РА спустя 2 дня после инфузии ИНФ отмечалось быстрое нарастание показателей ЭЗВД, которое возвращалось к исходным значениям на 4-й неделе терапии, при этом эндотелий-независимая вазодилатация значимо не изменялась [25]. G. Kerekes et al. (2011) установили, что у пациентов с РА терапия АДА в течение 12 месяцев приводила к увеличению показателей ЭЗВД, которые выросли практически в 2 раза, с  $7,0 \pm 5,9$  % до начала терапии до  $13,2 \pm 5,6$  % спустя 12 месяцев лечения [26]. В то же время Е. Л. Насонов и др. (2013) выявили, что терапия ИНФ в течение 12 месяцев значимо не влияла на

показатели ЭЗВД у больных с РА [27]. Появляется все больше научных данных, свидетельствующих о том, что иммунологические маркеры РА – ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП) – могут значительно увеличивать ЭД и прогрессирование атеросклероза. Это обуславливает особый интерес к изучению функции эндотелия при различных субтипах РА. Так, Л. А. Князева и др. (2012) установили, что спустя 12 месяцев терапии ИНФ у пациентов с серонегативным РА отмечалось уменьшение концентрации sVCAM-1, MCP-1, растворимой формы CD40 лиганд (CD40L), эндотелина-1. Кроме того, в ходе лечения существенно снижались не только концентрации ФНО-α, но и ИЛ-1β, ИЛ-6 [28]. Мещерина Н.С. и др. (2015) демонстрируют, что у пациентов с РА отмечаются признаки ЭД в микро- и макроциркуляторном русле, которые более выражены при позитивном по РФ/АЦЦП субтипе заболевания [29].

### **Влияние терапии ингибиторами интерлейкина-6 на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом**

ИЛ-6 – плеiotропный провоспалительный цитокин, который синтезируется Т- и В-лимфоцитами, эндотелиоцитами, моноцитами, клетками синовиальной оболочки сустава, а также клетками опухолевой и жировой ткани [27]. ИЛ-6, являясь индуктором острофазового воспалительного ответа и участвуя в сложном взаимодействии цитокинов, играет важную роль в патогенезе РА. Установлено, что у пациентов с РА уровень ИЛ-6 имеет прямые корреляционные взаимосвязи с концентрацией РФ, стадией заболевания, тяжестью поражения суставов, а также с развитием внесуставных проявлений [30]. ИЛ-6 приводит к активации клеток эндотелия, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, что свидетельствует о потенциальной вовлеченности ИЛ-6 в развитие ЭД у пациентов с РА. Вместе с тем остаются не до конца понятными патофизиологические механизмы, посредством которых ИЛ-6 воздействует на эндотелий. Имеются данные о возможности ИЛ-6 нарушать межклеточные взаимодействия эндотелиоцитов. Было выявлено, что ИЛ-6 приводит к увеличению проницаемости эндотелия, измеряемую при оценке трансэндотелиального электрического сопротивления, в зависимости от дозы ИЛ-6 и времени его воздействия на клетки эндотелия [31]. При микроскопии установлено, что изменения эндотелиальной проницаемости сопровождаются перераспределением белка плотных соединений 1 (zonula occludens 1, ZO-1) и цитоскелетного актина, усилением сокращения клеток и дезорганизацией межклеточных границ, что свидетельствует не только о функциональных нарушениях эндотелия опосредованных ИЛ-6, но и морфологических (структурных). При этом воздействие ингибитора Протеинкиназы С приводило к снижению негативного влияния ИЛ-6 на эндотелий [31]. Особый интерес представляет исследование Т. Knopp et al. (2024), в ходе которого у мышей со сверхэкспрессией ИЛ-6, выведенных с помощью генной таргетной терапии эмбриональными стволовыми клетками,

отмечалось значительное нарушение эндотелий-зависимой релаксации артерий, сопровождавшееся увеличением образования активных форм кислорода, накоплением макрофагов, моноцитов и нейтрофилов в стенке аорты, а также повышением уровня iNOS и эндотелина-1 [32]. Кроме того, в данном исследовании у мышей наблюдалась повышенная экспрессия MCP-1 и CXCL1.

Влияние ИЛ-6 на сердечно-сосудистую смертность неоднократно демонстрировалось при изучении различных популяционных когорт, в том числе пациентов с РА. В ряде исследований установлено, что терапия ТЦЗ при РА приводила к увеличению показателей ЭЗВД, свидетельствующему о благоприятном влиянии на эндотелий [33, 34]. Стоит отметить, что данная терапия сопровождалась увеличением значений общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, ЛПНП [34]. Р. Ruiz-Limón et al., (2017) выявили, что у пациентов с РА терапия ТЦЗ приводила к снижению ЭД, окислительного стресса, протромботического потенциала, а также процессов некроза [35]. В исследовании К. Kume et al. (2011) терапия ТЦЗ у пациентов с РА вызывала уменьшение показателей Air75 и кардиально-лодыжечного сосудистого индекса [36]. С. Gabay et al. (2020) установили, что терапия Сариумабом (СРЛ) приводила к снижению уровней растворимой ICAM-1 (sICAM-1), сывороточного амилоида А (САА) и ММП-3 у больных с РА [37]. В исследовании R. Palomino-Morales et al. (2009) при сравнении показателей, отражающих дисфункцию эндотелия в зависимости от генотипа IL6rs1800795, выявлено снижение ЭЗВД при гомозиготном варианте IL6-174GG (4,2±6,6 %), по сравнению с гетерозиготным IL6-174GC (6,3±8,1 %) или гомозиготным IL6-174CC (6,0±3,3 %) генотипом (p=0,02), однако распределение по генотипу и аллелям не отличалось от группы контроля [38]. Данный факт указывает на возможное влияние генетических факторов на развитие ЭД, прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с РА.

### **Генно-инженерные биологические препараты, находящиеся на стадии клинических исследований при ревматоидном артрите и их влияние на функцию эндотелия**

Белок программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) относится к суперсемейству иммуноглобулинов и экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и про-В-лимфоцитов [39]. Являясь контрольной иммунной точкой, PD-1 способствует апоптозу антиген-специфичных Т-лимфоцитов и препятствует апоптозу регуляторных Т-клеток, что ограничивает действие аутоиммунной агрессии. PD-1 способен связываться с двумя лигандами PD-L1 (PD-1 лиганд) и PD-L2. Механизмом действия Пересолимаба, представляющего собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, является активация PD-1. Данный препарат в ходе фазы 2а РПКИ продемонстрировал клиническую эффективность при лечении пациентов с РА [39]. Установлено, что по сравнению со здоро-

Таблица 2

**Клинические исследования, демонстрирующие влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли, альфа и ингибиторами интерлейкина-6 на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ревматоидным артритом**

Table 2

**Clinical studies demonstrating the effect of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 inhibitor therapy on endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis**

| Авторы, год и характеристика исследования                                                | Число пациентов и длительность терапии | Лекарственные препараты                    | Влияние на эндотелиальную дисфункцию                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ингибиторы ФНО-α</i>                                                                  |                                        |                                            |                                                                                                                                                                                                          |
| den A. A. Broeder et al., 2002 [68]<br>Проспективное, обсервационное                     | n=36 (96 недель)                       | Адалимумаб                                 | Снижение концентрации sICAM, MMP-1 и MMP-3. Отсутствие влияния на уровень sE-селектина                                                                                                                   |
| M. A. Gonzalez-Gay et al., 2006 [69]<br>Проспективное, обсервационное                    | n=34 (8 недель)                        | Инфликсимаб                                | Снижение концентрации sICAM-3 и sP-селектина                                                                                                                                                             |
| P. A. Klimiuk et al., 2009 [70]<br>Проспективное, обсервационное                         | n=18 (48 недель)                       | Этанерцепт                                 | Снижение уровней sICAM-1, sVCAM-1 и VEGF                                                                                                                                                                 |
| K. Kume et al. 2011 [36]<br>Рандомизированное контролируемое исследование                | n=42 (24 недели)                       | Адалимумаб, Этанерцепт                     | Уменьшение показателей Air75 и кардиально-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI)                                                                                                                         |
| G. Kerekes et al., 2011 [26]<br>Проспективное, обсервационное                            | n=8 (48 недель)                        | Адалимумаб                                 | Снижение ЭЗВД, скорости пульсовой волны, фактора фон Виллебранда                                                                                                                                         |
| Л. А. Князева и др., 2012 [28]<br>Проспективное, обсервационное                          | n=54 (48 недель)                       | Инфликсимаб                                | Уменьшение концентрации sVCAM-1, MCP-1, CD40L, эндотелина-1, ФНО-α, ИЛ-1b, ИЛ-6                                                                                                                          |
| Е. Л. Насонов и др. 2013 [27]<br>Проспективное, обсервационное                           | n=50 (48 недель)                       | Инфликсимаб                                | Отсутствие влияния на ЭЗВД (проба с реактивной гиперемией)                                                                                                                                               |
| Л. А. Князева и др., 2018 [71, 72]<br>Проспективное, обсервационное                      | n=68 (52 недели)                       | Голimumаб                                  | Уменьшение показателей Air75, RI, SI                                                                                                                                                                     |
| A. Szeremeta et al., 2022 [20]<br>Проспективное, обсервационное                          | n=45 (60 недель)                       | Адалимумаб, Цертолизумаба пэгол Этанерцепт | Уменьшение концентрации sVCAM-1, ММП-9, MCP-1, ADMA                                                                                                                                                      |
| D. Anghel et al., 2023 [22]<br>Ретроспективное, обсервационное                           | n=34 (48 недель)                       | Адалимумаб, Инфликсимаб, Этанерцепт        | Данные видеокapилляроскопии ногтевого ложа: увеличение плотности капилляров; уменьшение количества извилистых, удлиненных и расширенных капилляров; снижение неоангиогенеза и количества микрогеморрагий |
| A. Caraba et al., 2024 [21]<br>Ретроспективное, обсервационное                           | n=70 (48 недель)                       | Адалимумаб, Инфликсимаб, Этанерцепт        | Увеличение плотности капилляров по данным видеокapилляроскопии ногтевого ложа. Плотность капилляров коррелировала с активностью заболевания и уровнем ФНО-α                                              |
| <i>Ингибиторы ИЛ-6</i>                                                                   |                                        |                                            |                                                                                                                                                                                                          |
| A. D. Protogerou et al., 2011 [33]<br>Проспективное, обсервационное                      | n=11 (24 недели)                       | Тоцилизумаб                                | Увеличение ЭЗВД, снижение скорости пульсовой волны                                                                                                                                                       |
| K. Kume et al., 2011 [36]<br>Рандомизированное контролируемое исследование               | n=22 (24 недели)                       | Тоцилизумаб                                | Уменьшение показателей Air75 и кардиально-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI)                                                                                                                         |
| S. A. Provan et al., 2015 [73]<br>Проспективное, обсервационное                          | n=7 (12 недель)                        | Тоцилизумаб                                | Снижение скорости пульсовой волны                                                                                                                                                                        |
| I. B. McInnes et al., 2015 [74]<br>Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование | n=69 (12 недель)                       | Тоцилизумаб                                | Снижение скорости пульсовой волны было более выраженным при приеме плацебо, чем при приеме ТЦЗ                                                                                                           |
| B. C. Vacchiaga et al., 2017 [34]<br>Проспективное, обсервационное                       | n=17 (16 недель)                       | Тоцилизумаб                                | Увеличение ЭЗВД                                                                                                                                                                                          |

| Авторы, год и характеристика исследования                                   | Число пациентов и длительность терапии | Лекарственные препараты | Влияние на эндотелиальную дисфункцию                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P. Ruiz-Limón et al., 2017 [35]<br>Проспективное, обсервационное            | n=20 (24 недели)                       | Тоцилизумаб             | Снижение эндотелиальной дисфункции (данные лазерной доплеровской флоуметрии). Уменьшение нетоза и окислительного стресса                                                                                                                                         |
| C. Gabay et al., 2020 [37]<br>Рандомизированное контролируемое исследование | n=153<br>(24 недели)                   | Сарилумаб               | Спустя 2 недели терапии отмечалось более выраженное снижение концентрации sICAM-1 при приеме Адалimumаба по сравнению с Сарилумабом. Через 24 недели терапии наблюдалось более выраженное снижение САА и ММП-3 при приеме Сарилумаба по сравнению с Адалimumабом |

Примечание: Air75 – индекс аугментации при частоте пульса 75 уд./мин; RI – индекс отражения; SI – индекс жесткости; ИЛ – интерлейкин.

выми людьми, у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) экспрессия PD-1 существенно снижена, что ассоциируется со значительным усилением Т-клеточного иммунного ответа и прогрессированием атеросклероза. Примечательно, что стимуляция экспрессии PD-1 *in vitro* уменьшает активацию Т-лимфоцитов и синтез интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ) и ИЛ-2 [40]. При экспериментальном снижении экспрессии PD-1 у мышей наблюдалось прогрессирование роста АСБ, а также значительное увеличение системной активации CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и их массовая инфильтрация АСБ [41]. Потенциальным механизмом атеропротективного действия PD-1 является способность повышенной экспрессии PD-L1 уменьшать опосредованное Т-клетками цитотоксическое повреждение эндотелиоцитов. При дефиците PD-L1 клетки эндотелия подвергаются перфорин-опосредованному цитолизу со стороны CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, что свидетельствует об эндотелиопротективном свойстве PD-L1 [42]. Вместе с тем имеются данные, что экспрессия PD-L1 усиливается под влиянием ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и VEGF [43]. Таким образом, повышенная экспрессия PD-L1 под воздействием провоспалительных факторов может являться особым защитным механизмом, предотвращающим повреждение эндотелия в условиях воспаления. В экспериментальном исследовании у мышей с острым респираторным дистресс-синдромом при нормальном уровне PD-L1 наблюдалась потеря VE-кадгерина и ZO-1, а дефицит PD-1 и PD-L1 приводил к улучшению барьерной функции эндотелия, что свидетельствует о неоднозначности PD-1 и PD-L1 в отношении ЭД [44].

ИЛ-18, являющийся членом семейства ИЛ-1, экспрессируется моноцитами, макрофагами, а также дендритными клетками и эндотелиоцитами. ИЛ-18 индуцирует синтез ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , участвует в активации макрофагов и сигнального пути NF- $\kappa$ B, а также модулирует функции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, что обуславливает его потенциальную роль в развитии ЭД и атеросклероза [45]. Активность ИЛ-18 подавляется внеклеточным белком, связывающим интерлейкин 18 (interleukin 18 binding protein, ИЛ-

18BP). Установлено, что экспрессия ИЛ-18 значительно выше в АСБ, по сравнению с нормальными артериями. При этом было обнаружено, что ИЛ-18 локализуется преимущественно в макрофагах АСБ и существенно активнее экспрессируется в нестабильных бляшках [45]. В экспериментальной модели атеросклероза ИЛ-18BP предотвращал развитие жировых отложений в аорте мышей с нокаутированным геном Apo-E, а также замедлял прогрессирование роста АСБ [46]. M. Basiak et al. (2022) указывают, что ИЛ-18 может рассматриваться как маркер наличия нестабильных АСБ [47]. M. Yamaoka-Tojo et al. (2003) установили, что у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень ИЛ-18 был выше, чем у больных с нестабильной стенокардией [48]. M. Sadeghi et al. (2018) выявили, что ИЛ-18 имел прогностическую значимость для развития атеросклеротического поражения коронарных артерий [49]. Таким образом, ИЛ-18 играет важную роль не только в прогрессировании атеросклероза, но и в дестабилизации АСБ. Тадекиниг альфа, представляющий собой рекомбинантный человеческий ИЛ-18BP, продемонстрировал свою эффективность и безопасность при лечении особой клинической формы РА болезни Стилла взрослых [50]. Наряду со снижением активности заболевания и системного воспаления применение Тадекинига альфа может способствовать снижению ЭД и замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения артерий у пациентов с РА.

Гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) представляет собой мономерный гликопротеин, который секретируется макрофагами, Т-лимфоцитами, тучными клетками, фибробластами и эндотелиоцитами. GM-CSF вырабатывается окисленными ЛПНП в клетках эндотелия, а также участвует в образовании дендритных клеток, что обуславливает его роль в развитии ЭД и прогрессировании атеросклеротического поражения артерий [51]. GM-CSF увеличивает выработку ИЛ-23, который повышает восприимчивость макрофагов к апоптозу, что способствует деградации белка Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)

Таблица 3

**Генно-инженерные биологические препараты, находящиеся на стадии клинических исследований при ревматоидном артрите, и их влияние на эндотелиальную дисфункцию**

Table 3

**Biologic disease-modifying antirheumatic drugs in clinical trials for rheumatoid arthritis and their impact on endothelial dysfunction**

| Лекарственный препарат     | Характеристика                                                                                                                                                        | Механизм действия                                                                                                                                                                                                                                              | Влияние на функцию эндотелия                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пересолимаб [39]           | Гуманизированное моноклональное антитело IgG1                                                                                                                         | Стимуляция белка программируемой клеточной смерти 1 (Programmed cell death 1, PD-1; CD279)                                                                                                                                                                     | Снижение активации CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и уменьшение инфильтрации ими сосудистой стенки. Предотвращение перфорин-опосредованного цитолиза эндотелиоцитов со стороны CD8+ Т-лимфоцитов. Изменение межклеточных взаимодействий клеток эндотелия путем воздействия на VE-кадгерин и ZO-1 |
| Тадекиниг альфа [50]       | Рекомбинантный белок, связывающий интерлейкин-18 человека (Interleukin-18-binding protein, IL-18BP)                                                                   | Ингибирование ИЛ-18                                                                                                                                                                                                                                            | Снижение экспрессии ФНО-α, ИФН-γ, уменьшение активации макрофагов, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и ингибирование сигнального пути NF-κB. Стабилизация АСБ                                                                                                                                     |
| Отилимаб [56]              | Высокоаффинное моноклональное антитело против гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) | Ингибирование GM-CSF                                                                                                                                                                                                                                           | Снижение образования дендритных клеток, пролиферации эндотелиоцитов. Уменьшение инфильтрации моноцитами сосудистой стенки. Увеличение экспрессии ZO-1                                                                                                                                    |
| Декавил (F8-IL10) [62, 63] | Высокоаффинное человеческое моноклональное антитело, специфичное к альтернативно сплайсированному домену (extra-domain A, EDA) фибронектина                           | Соединение моноклонального антитела F8 с ИЛ-10 образует иммуноцитокин, который при введении в организм человека избирательно накапливается в неоваскуляризированных участках и очагах воспаления (синовиальная ткань), оказывая противовоспалительное действие | Снижение инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами клеток эндотелия, уменьшение синтеза ФНО-α, ИФН-γ и ИЛ-1β                                                                                                                                                                              |
| E6011 [67]                 | Гуманизированное моноклональное антитело IgG2 против человеческого фракталкина                                                                                        | Ингибирование клеточной миграции посредством влияния на взаимодействие фракталкин-CX3CR1                                                                                                                                                                       | Уменьшение образования активных форм кислорода, отложения коллагена и предотвращение фибротических процессов в сосудистой стенке увеличение синтеза и биодоступности NO, ангиогенеза                                                                                                     |

Примечание: ИФН-γ – интерферон гамма, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ИЛ – интерлейкин.

и усиливает окислительный стресс [52]. Было показано, что GM-CSF способствует пролиферации клеток эндотелия при атеросклерозе и усиленной миграции моноцитов в очаг атеросклеротического поражения [53]. В эндотелиоцитах микрососудов головного мозга GM-CSF подавляет экспрессию ZO-1, что может являться важным фактором, способствующим развитию ЭД [54]. Установлено, что в макрофагах GM-CSF активирует STAT5A через Janus-2 (JAK-2). J. Nagenborg et al. (2023), исследовав АСБ пациентов, полученные во время каротидной эндартерэктомии, выявили, что экспрессия STAT5A

была выше в разорвавшихся АСБ в сравнении со стабильными АСБ и коррелировала с концентрацией макрофагов [55]. Отилимаб представляет собой высокоаффинное моноклональное антитело против GM-CSF. В ходе 3-й фазы РПКИ «contRAst 3» Отилимаб не продемонстрировал большей эффективности в достижении ответа Американского колледжа ревматологии  $\geq 20\%$  (ACR20) в сравнении с плацебо и СРЛ у пациентов с РА [56].

Вместе с тем, принимая во внимание положительное влияние на состояние сосудистой стенки, ингибирование GM-CSF является перспективной

терапевтической мишенью при ЭД и атеросклеротическом поражении артерий.

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин. Он блокирует активность NF-κB, участвует в регуляции сигнального пути JAK-STAT, снижает активацию CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а также ингибирует синтез ФНО-α, ИФН-γ и ИЛ-1β [57]. В экспериментальном исследовании на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей рекомбинантный человеческий ИЛ-10 (Теновил ТМ) уменьшал отек лап и способствовал замедлению прогрессирования заболевания, а также усиливал эффект ИФНО-α [58]. Однако в клинических исследованиях у пациентов с РА системное введение рекомбинантного человеческого ИЛ-10 в сочетании с МТ не продемонстрировало достаточной эффективности, и работа по изучению Теновила ТМ была прекращена [59, 60]. Впоследствии был разработан новый терапевтический подход, заключающийся в соединении ИЛ-10 с одноцепочечным фрагментом варибельного домена (Fv) антитела F8, который связывается с внедоменным участком А (ED-A) фибронектина, что делает возможным целенаправленную доставку ИЛ-10 в очаг воспаления. Новый иммуоцитокин F8-ИЛ-10 (получивший название Декавил) при введении мышам с коллаген-индуцированным артритом накапливался в синовиальной оболочке [61]. В ходе фазы 1b клинического исследования на пациентах с РА Декавил продемонстрировал клиническую эффективность (ACR20, ACR50, ACR70) [62]. У пациентов с РА также наблюдалось накопление Декавила в воспаленных суставах (исследование выполнено методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией) [63]. В настоящий момент клинические исследования данного препарата продолжаются. Вместе с тем известна атеро- и эндотелиопротективная роль ИЛ-10, неоднократно описанная в ряде экспериментальных и клинических исследований [64]. В связи с этим не лишено оснований предположение о том, что при терапии Декавилем ИЛ-10 будет накапливаться не только в синовиальной оболочке, но и в эндотелии, уменьшая сосудистое воспаление. Это является перспективной терапевтической мишенью при терапии атеросклероза и нуждается в подтверждении в экспериментальных и клинических исследованиях.

Фракталкин (FKN/CX3CL1) – хемокин, экспрессирующийся в активированном или поврежденном эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах, нейронах, гепатоцитах и адипоцитах, а также клетках скелетных мышц [65]. Он связывается с рецептором CX3CR1, который сопряжен с G-белком, и является его единственным лигандом. В свою очередь, CX3CR1 экспрессируется на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, естественных киллерах, тромбоцитах, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах. Установлено, что экспрессия CX3CL1/CX3CR1 коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения и ЭД у пациентов с ИБС [65]. Фракталкин стимулирует образование активных форм кислорода в сосудах, способствуя снижению синтеза и биодоступно-

сти NO, что приводит к уменьшению ангиогенеза, увеличению отложения коллагена в стенке сосудов и развитию фибротических процессов. Уменьшение синтеза NO способствует трансформации эндотелиальных клеток в мезенхимальные, что приводит к потере перфузируемых микрососудов, фиброзу и гипертрофии, известным под общим названием «разрежение микрососудов (microvascular rarefaction)» [66]. Соединение E6011 представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG2 против человеческого фракталкина. По данным клинических исследований соединение E6011 продемонстрировало эффективность при терапии пациентов с РА [67]. Принимая во внимание роль фракталкина в патогенезе ЭД, справедливо полагать, что ингибирование этого хемокина может являться эффективным при атеросклеротическом поражении артерий.

### Заключение

Дисфункция эндотелия у пациентов с РА не только вносит вклад в увеличение ССР, но и влияет на степень тяжести системного воспаления. Патогенетические связи между ЭД и системным воспалением при РА сложны и многогранны, их изучение является актуальной научной задачей. ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, Т-клетки и В-лимфоциты играют важную роль в патогенезе не только РА, но и атеросклеротического поражения артерий. PD-1, ИЛ-18, ИЛ-10, фракталкин, GM-CSF представляют собой перспективные терапевтические мишени в терапии РА и атеросклероза. При планировании и организации клинических исследований новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения РА, оправданным является включение дополнительных конечных точек, посвященных оценке развития и прогрессирования атеросклероза и ЭД. Таковыми могут выступать: толщина комплекса интима-медиа сонных артерий; индекс коронарного кальция, определяемый при компьютерной томографии органов грудной клетки; показатели ЭЗВД, а также значения sVCAM-1, sICAM-1, MCP-1 и VEGF. По данным экспериментальных и клинических исследований терапия ГИБП способствует уменьшению выраженности ЭД, что положительно сказывается на состоянии сосудистой стенки, приводит к замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения артерий и снижению сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА. В этой связи является целесообразным рассмотрение вопроса о возможном включении атеросклероза в число показаний для инициации терапии ГИБП у пациентов с РА.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares that there was no conflict of interest.

### Литература / References

1. Sanghavi N, Ingrassia JP, Korem S, Ash J, Pan S, Wasserman A. Cardiovascular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Cardiol Rev.* 2024;32(2):146-152. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000486>.

2. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):447-459. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0632-2>.
3. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>.
4. Шабров А. В., Галенко А. С., Успенский Ю. П., Лосева К. А. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т. 20, №2. С. 202–209. [Shabrov AV, Galenko AS, Uspensky YuP, Loseva KA. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(2):202-209. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-202-209>.
5. Atehortúa L, Rojas M, Vásquez GM, Castaño D. Endothelial Alterations in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Potential Effect of Monocyte Interaction. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:9680729. <https://doi.org/10.1155/2017/9680729>.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
7. Ступина Т. А., Дюрягина О. В., Моховиков Д. С., Ступина Ю. А., Борзунов Д. Ю. Гистоморфометрические изменения синовиальной оболочки коленного сустава при комбинированном применении несвободной костной пластики по Илизарову и технологии Masquelet (экспериментальное исследование) // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 2. С. 249–253. [Stupina TA, Diuriagina OV, Mokhovikov DS, Stupina YuA, Borzunov DY. Histomorphometric changes in the synovial membrane of the knee joint in combined use of the Ilizarov non-free bone plasty and the Masquelet technique (experimental study). *Genij Ortopedii.* 2021;27(2):249-253. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-2-249-253>.
8. Chen J, Norling LV, Cooper D. Cardiac dysfunction in rheumatoid arthritis: The role of inflammation. *Cells.* 2021;10:881. <https://doi.org/10.3390/cells10040881>.
9. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(7):736-746. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet256>.
10. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002270>.
11. Inaba Y, Chen J, Bergmann S. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26:631-640. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9616-1>.
12. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):344-351. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.047>.
13. Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):835-842. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.016>.
14. Seymour M, Pétavy F, Chiesa F, Perry H, Lukey PT, Binks M, et al. Ultrasonographic measures of synovitis in an early phase clinical trial: a double-blind, randomised, placebo and comparator controlled phase IIa trial of GW274150 (a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor) in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2):254-261.
15. Shi JB, Chen LZ, Wang BS, Huang X, Jiao MM, Liu MM, et al. Novel Pyrazolo[4,3- d]pyrimidine as Potent and Orally Active Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Dimerization Inhibitor with Efficacy in Rheumatoid Arthritis Mouse Model. *J Med Chem.* 2019;62(8):4013-4031. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00039>.
16. Chen LZ, Shu HY, Wu J, Yu YL, Ma D, Huang X, et al. Discovery and development of novel pyrimidine and pyrazolo/thieno-fused pyrimidine derivatives as potent and orally active inducible nitric oxide synthase dimerization inhibitor with efficacy for arthritis. *Eur J Med Chem.* 2021;213:113174. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113174>.
17. Baek HS, Hong VS, Kang H, Lee SJ, Lee JY, Kang H, et al. Anti-rheumatic property and physiological safety of KMU-11342 in vitro and in vivo models. *Inflamm Res.* 2024;73(8):1371-1391. <https://doi.org/10.1007/s00011-024-01904-6>.
18. Zhang N, Zheng N, Luo D, Lin J, Lin D, Lu Y, et al. A novel single domain bispecific antibody targeting VEGF and TNF- $\alpha$  ameliorates rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2024;126:111240. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111240>.
19. Gerganov G, Georgiev T, Dimova M, Shivacheva T. Vascular effects of biologic and targeted synthetic antirheumatic drugs approved for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2651-2676. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06587-8>.
20. Szeremeta A, Jura-Półtorak A, Zoń-Giebel A, Olczyk K, Komosińska-Vashev K. TNF- $\alpha$  Inhibitors in Combination with MTX Reduce Circulating Levels of Heparan Sulfate/Heparin and Endothelial Dysfunction Biomarkers (sVCAM-1, MCP-1, MMP-9 and ADMA) in Women with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2022;11(14):4213. <https://doi.org/10.3390/jcm11144213>.
21. Caraba A, Stancu O, Crişan V, Georgescu D. Anti TNF-Alpha Treatment Improves Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):9925. <https://doi.org/10.3390/ijms25189925>.
22. Anghel D, Sîrbu CA, Petrache OG, Opreş-Belinski D, Negru MM, Bojincă VC, et al. Nailfold Videocapillaroscopy in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthropathy on ANTI-TNF-ALPHA Therapy. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(12):2079. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122079>.
23. Ursini F, Leporini C, Bene F, D'Angelo S, Mauro D, Russo E, et al. Anti-TNF-alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):5346. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05759-2>.
24. Mangoni AA, Woodman RJ, Piga M, Cauli A, Fedele AL, Gremese E, et al. EDRA Study Group. Patterns of Anti-Inflammatory and Immunomodulating Drug Usage and Microvascular Endothelial Function in Rheumatoid Arthritis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:681327. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.681327>.
25. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):447-450. <https://doi.org/10.1002/art.20407>.
26. Kerekes G, Soltész P, Szucs G, Szamosi S, Dér H, Szabó Z, et al. Effects of adalimumab treatment on vascular disease associated with early rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(3):147-152.
27. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е. Л. Насонова. М.: ИМА-ПИРЕСС, 2013. [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis / ed. by Nasonov EL. Moscow: IMA-PRESS, 2013. (In Russ.)].

28. Князева Л. А., Мецерица Н. С. Влияние терапии инфликсимабом на уровень иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска и ремоделирование артериального русла у больных ревматоидным артритом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012. № 4. С. 49–55. [Knyazeva LA, Mescherina NS. Impact of infliximab treatment on the level of immunological markers of cardiovascular risk and arterial vasculature remodelling in patients with rheumatoid arthritis. *Kurskiy scientifically practical herald «Persons and his health»*. 2012; (4):49-55. (In Russ.)].
29. Мецерица Н. С., Князева Л. А., Горьинов И. И., Князева Л. И. Вазопротективные эффекты генно-инженерных биологических препаратов у больных ревматоидным артритом // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 3. С. 130–137. [Mescherina NS, Knyazeva LA, Goryainov II, Knyazeva LI. Vasoprotective Effects of Genetically Engineered Biologic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2015; 7(3):130-137. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.3.18>.
30. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020; 7(3):473-516. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00219-2>.
31. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res*. 2002; 104(2):118-123. <https://doi.org/10.1006/jsre.2002.6415>.
32. Knopp T, Jung R, Wild J, Bochenek ML, Efentakis P, Lehmann A, et al. Myeloid cell-derived interleukin-6 induces vascular dysfunction and vascular and systemic inflammation. *Eur Heart J Open*. 2024 ;4(4):oeae046. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae046>.
33. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, Stamatelopoulou K, Papamichael C, Sfrikakis PP. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011; 219(2):734-736. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.015>.
34. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJ, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GD. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(3):e005038. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005038>.
35. Ruiz-Limón P, Ortega R, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MDC, Perez-Sanchez C, Jimenez-Gomez Y, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl Res*. 2017; 183:87-103. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.003>.
36. Kume K, Amano K, Yamada S, Hatta K, Ohta H, Kuwaba N. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011; 38(10):2169-2171. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110340>.
37. Gabay C, Burmester GR, Strand V, Mshid J, Zilberstein M, Kimura T, et al. Sarilumab and adalimumab differential effects on bone remodelling and cardiovascular risk biomarkers, and predictions of treatment outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2020; 22(1):70. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02163-6>.
38. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Interleukin-6 gene -174 promoter polymorphism is associated with endothelial dysfunction but not with disease susceptibility in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27:964-970. PMID: 20149313.
39. Tuttle J, Drescher E, Simón-Campos JA, Emery P, Greenwald M, Kivitz A, et al. Phase 2 Trial of Peresolimab for Adults with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2023; 388(20):1853-1862. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209856>.
40. Lee J, Zhuang Y, Wei X, Shang F, Wang J, Zhang Y, et al. Contributions of PD-1/PD-L1 pathway to interactions of myeloid DCs with T cells in atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2009; 46(2):169-176. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.10.028>.
41. Cochain C, Chaudhari SM, Koch M, Wiendl H, Eckstein HH, Zerneck A. Programmed cell death-1 deficiency exacerbates T cell activation and atherogenesis despite expansion of regulatory T cells in atherosclerosis-prone mice. *PLoS One*. 2014; 9(4):e93280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093280>.
42. Frebel H, Nindl V, Schuepbach RA, Braunschweiler T, Richter K, Vogel J, et al. Programmed death 1 protects from fatal circulatory failure during systemic virus infection of mice. *J Exp Med*. 2012; 209(13):2485-2499. <https://doi.org/10.1084/jem.20121015>.
43. Qin W, Hu L, Zhang X, Jiang S, Li J, Zhang Z, Wang X. The Diverse Function of PD-1/PD-L Pathway Beyond Cancer. *Front Immunol*. 2019; 10:2298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02298>.
44. Lomas-Neira J, Monaghan SF, Huang X, Fallon EA, Chung CS, Ayala A. Novel Role for PD-1:PD-L1 as Mediator of Pulmonary Vascular Endothelial Cell Functions in Pathogenesis of Indirect ARDS in Mice. *Front Immunol*. 2018; 9:3030. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03030>.
45. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Lesèche G, Chvatchko Y, Tedgui A. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*. 2001; 104(14):1598-1603. <https://doi.org/10.1161/hc3901.096721>.
46. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res*. 2001; 89(7):E41-45. <https://doi.org/10.1161/hh1901.098735>.
47. Basiak M, Kosowski M, Hachula M, Okopien B. Plasma Concentrations of Cytokines in Patients with Combined Hyperlipidemia and Atherosclerotic Plaque before Treatment Initiation-A Pilot Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(5):624. <https://doi.org/10.3390/medicina58050624>.
48. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Masuda T, Machida Y, Kitano Y, Kurosawa T, et al. C-reactive protein-induced production of interleukin-18 in human endothelial cells: a mechanism of orchestrating cytokine cascade in acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2003; 18(4):183-187. <https://doi.org/10.1007/s00380-003-0719-7>.
49. Sadeghi M, Gheraati M, Soleimani A, Amirpour A, Taheri M, Yazdekhtasti S, et al. Serum interleukin-18 and extent of coronary artery disease in unstable angina. *ARYA Atheroscler*. 2018; 14(3):122-127. <https://doi.org/10.22122/arya.v14i3.1370>.
50. Gabay C, Fautrel B, Rech J, Spertini F, Feist E, Kötter I, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(6):840-847. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212608>.
51. Shaposhnik Z, Wang X, Weinstein M, Bennett BJ, Lusis AJ. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates dendritic cell content of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(3):621-627. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000254673.55431.e6>.
52. Subramanian M, Thorp E, Tabas I. Identification of a non-growth factor role for GM-CSF in advanced atherosclerosis: promotion of macrophage apoptosis and plaque necro-

- sis through IL-23 signaling. *Circ Res.* 2015;116(2):e13-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304794>.
53. Zhu SN, Chen M, Jongstra-Bilen J, Cybulsky MI. GM-CSF regulates intimal cell proliferation in nascent atherosclerotic lesions. *J Exp Med.* 2009;206(10):2141-2149. <https://doi.org/10.1084/jem.20090866>.
54. Zhang H, Zhang S, Zhang J, Liu D, Wei J, Fang W, et al. ZO-1 expression is suppressed by GM-CSF via miR-96/ERG in brain microvascular endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(5):809-822. <https://doi.org/10.1177/0271678X17702668>.
55. Nagenborg J, Jin H, Ruder AV, Temmerman L, Mees B, Schalkwijk C, et al. GM-CSF-activated STAT5A regulates macrophage functions and inflammation in atherosclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1165306. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1165306>.
56. Taylor PC, Weinblatt ME, McInnes IB, Atsumi T, Strand V, Takeuchi T, et al. Anti-GM-CSF otilimab versus sarilumab or placebo in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to targeted therapies: a phase III randomised trial (contRAst 3). *Ann Rheum Dis.* 2023;82(12):1527-1537. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224449>.
57. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science.* 2017;356(6337):513-519. <https://doi.org/10.1126/science.aal3535>.
58. Walmsley M, Katsikis PD, Abney E, Parry S, Williams RO, Maini RN, et al. Interleukin-10 inhibition of the progression of established collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):495-503. <https://doi.org/10.1002/art.1780390318>.
59. Maini R, Paulus H, Breedveld F, Moreland L, St Clair EW, Russell A, et al. rHuIL-10 in subjects with active rheumatoid arthritis (RA): A phase I and cytokine response study. *Arthritis Rheum.* 1997;40(suppl):224.
60. Weinblatt M, St Clair E, Breedveld F, Moreland L, Keystone E, Lee S, et al. rHuIL-10 (Tenovil) plus methotrexate (MTX) in active rheumatoid arthritis (RA): a phase I/II study. American College of Rheumatology 63rd Annual Scientific Meeting: 12 to 17 November, 1999. Boston: MA, 1999. Abstract 598.
61. Schwager K, Kaspar M, Bootz F, Marcolongo R, Paresce E, Neri D, et al. Preclinical characterization of DEKA-VIL (F8-IL10), a novel clinical-stage immunocytokine which inhibits the progression of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R142. <https://doi.org/10.1186/ar2814>.
62. Galeazzi M, Bazzichi L, Sebastiani GD, Neri D, Garcia E, Ravenni N, et al. A phase IB clinical trial with Dekavil (F8-IL10), an immunoregulatory 'armed antibody' for the treatment of rheumatoid arthritis, used in combination with methotrexate. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(10):666.
63. Bruijnen STG, Chandrupatla DMSH, Giovanonni L, Neri D, Vugts DJ, Huisman MC, et al. F8-IL10: A New Potential Antirheumatic Drug Evaluated by a PET-Guided Translational Approach. *Mol Pharm.* 2019;16(1):273-281. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00982>.
64. Orecchioni M, Wolf D, Suryawanshi V, Winkels H, Kobiyama K, Makings J, et al. Deleting interleukin-10 from myeloid cells exacerbates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Cell Mol Life Sci.* 2022;80(1):10. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04649-9>.
65. Zhang X, Feng X, Cai W, Liu T, Liang Z, Sun Y, et al. Chemokine CX3CL1 and its receptor CX3CR1 are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability. *Thromb Res.* 2015;135(6):1147-1153. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.03.020>.
66. O'Riordan E, Mendelev N, Patschan S, Patschan D, Eskander J, Cohen-Gould L, et al. Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(1):H285-294. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00560.2006>.
67. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nanki T, Umehara H, Yasuda N, et al. Long-term safety and efficacy of E6011, an anti-fractalkine monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2023;34(1):37-44. <https://doi.org/10.1093/mr/road004>.
68. Den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T, Heinegård D, Fenner H, Miltenburg AM, et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):311-318. <https://doi.org/10.1136/ard.61.4.311>.
69. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A, et al. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(4):373-379.
70. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Chwiecko J. Effect of etanercept on serum levels of soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(6):439-444. <https://doi.org/10.3109/03009740903079321>.
71. Князева Л. А., Дамьянов Н., Князева Л. И., и др. Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № 3. С. 286–292. [Knyazeva LA, Damjanov N, Knyazeva LI, et al. Effect of golimumab on immunological markers for bone metabolism and on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):286-292. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-286-292>.
72. Князева Л. А., Князева Л. И., Мещерина Н. С., и др. Влияние голимумаба на артериальную ригидность у пациентов с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № 1. С. 41–47. [Knyazeva LA, Knyazeva LI, Meshcherina NS, et al. The effect of golimumab on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):41-47. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-41-47>.
73. Provan SA, Berg LJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130709>.
74. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):694-702. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204345>.

### Информация об авторе

**Конныхин Алексей Андреевич** – аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова, г. Курган, Россия, e-mail: kononykhin.al98@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9404-712X, eLibrary SPIN 5183-1302.

### Author information

**Kononykhin Aleksey A.** – Postgraduate Student, Ilizarov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia, e-mail: kononykhin.al98@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9404-712X, eLibrary SPIN 5183-1302.