

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СВЯЗЬ С МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ



© О.В. Добровольская*, Н.В. Демин, М.В. Козырева, Е.Ю. Самаркина, Н.В. Торопцова

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

ОБОСНОВАНИЕ. При ревматоидном артрите (РА) на состояние костной ткани могут влиять различные цитокины. Для формулирования клинически значимых выводов о роли цитокинов актуальны исследования, позволяющие сформировать большие массивы данных для дальнейших метаанализов.

ЦЕЛЬ. Изучить связь минеральной плотности кости (МПК) с иммунологическими и гуморальными факторами у женщин в постменопаузе с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 73 женщины в постменопаузе с РА (медиана возраста 63,0 [56,0; 67,0] лет). Проведено клинико-лабораторное обследование, включавшее двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию для оценки МПК поясничного отдела позвоночника (L1–L4), шейки бедра (ШБ) и проксимального отдела бедра (ПОБ) в целом, определение С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), паратгормона (ПТГ), миостатина, фоллистатина, интерлейкина 6 (ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста 1, адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23, фактора некроза опухоли (ФНО) SF12.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При сравнительном анализе цитокинового профиля, в зависимости от наличия остеопороза, выявлены более высокие показатели адипонектина ($p=0,002$), ФНО SF12 ($p=0,015$) и рецепторов к ИЛ-6 ($p=0,014$). При корреляционном анализе значимые прямые корреляции между МПК всех областей измерения установлены с лептином и ИЛ-6; обратные ассоциации обнаружены между адипонектином и МПК_{L1–L4}, фоллистатином и МПК_{ШБ}, ФНО SF12 и МПК_{ПОБ}. В линейном регрессионном анализе выявлены значимые связи между МПК_{L1–L4} с ПТГ ($\beta=-0,22$), адипонектином ($\beta=-0,36$) и лептином ($\beta=0,35$); МПК_{ШБ} с СРБ ($\beta=-0,23$), АЦЦП ($\beta=-0,21$), ПТГ ($\beta=-0,35$), ИЛ-6 ($\beta=0,37$) и лептином ($\beta=0,32$); МПК_{ПОБ} с СРБ ($\beta=-0,22$), АЦЦП ($\beta=-0,24$), ПТГ ($\beta=-0,30$), адипонектином ($\beta=-0,28$) и лептином ($\beta=0,42$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование показало, что у женщин в постменопаузе с РА состояние костной ткани в различных отделах взаимосвязано с уровнем СРБ, АЦЦП, ПТГ, адипонектина, лептина и ИЛ-6.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит; остеопороз; минеральная плотность кости; паратгормон; лептин; адипонектин; интерлейкин 6; цитокины.

IMMUNOLOGICAL AND HUMORAL FACTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: THE ASSOCIATION WITH BONE MINERAL DENSITY

© Olga V. Dobrovolskaya*, Nikolay V. Demin, Maria V. Kozyreva, Elena Yu. Samarkina, Natalia V. Toroptsova

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

BACKGROUND: Different cytokines could affect bone tissue in patients with rheumatoid arthritis (RA). For formulation clinically significant conclusions about cytokines role in status of bone tissue in RA patients, actual studies are needed to obtain more data.

AIM: To study the association of bone mineral density (BMD) with immunological and humoral factors in postmenopausal RA women.

MATERIALS AND METHODS: The study included 73 postmenopausal women with RA (median age 63.0 [56.0; 67.0] years). A clinical and laboratory examination was performed including dual-energy X-ray absorptiometry to assess BMD of the lumbar spine (L1–L4), femoral neck (FN) and total hip (TH), level measurement of C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP), parathyroid hormone (PTH), myostatin, follistatin, interleukin 6 (IL-6), IL-6 receptors, insulin-like growth factor 1, adiponectin, leptin, fibroblast growth factor 23, tumor necrosis factor (TNF) SF12.

RESULTS: Persons with osteoporosis (OP) have higher levels of adiponectin ($p=0.002$), TNF SF12 ($p=0.015$) and IL-6 receptors ($p=0.014$) compared to those without OP.

L1–L4, FN and TH BMD positively correlated with leptin and IL-6; negative correlation was found between L1–L4 BMD and adiponectin, FN BMD and follistatin, TH BMD and TNF SF12 ($p<0.05$). Linear regression analysis revealed significant associations between L1–L4 BMD and PTH ($\beta=-0.22$), adiponectin ($\beta=-0.36$) and leptin ($\beta=0.35$); FN BMD with CRP ($\beta=-0.23$), ACCP ($\beta=-0.21$), PTH ($\beta=-0.35$), IL-6 ($\beta=0.37$) and leptin ($\beta=0.32$); TH BMD with CRP ($\beta=-0.22$), ACCP ($\beta=-0.24$), PTH ($\beta=-0.30$), adiponectin ($\beta=-0.28$) and leptin ($\beta=0.42$).

CONCLUSION: The conducted study showed that BMD in L1–L4, FN and TH is associated with the level of CRP, ACCP, PTH, adiponectin, leptin and IL-6 in postmenopausal women with RA.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis; osteoporosis; bone mineral density; parathyroid hormone; leptin; adiponectin; interleukin 6; cytokines.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

Патогенез остеопороза (ОП) при ревматоидном артрите (РА) сложен и многогранен, сведения о нем продолжают пополняться новыми фактами. В настоящее время развиваются знания о механизме действия различных клеточных факторов — цитокинов, влияние которых на кость активно изучается. Обсуждаются эффекты от воздействия на кость различных провоспалительных цитокинов, миокинов и адипокинов. Однако сведения, поступающие по результатам различных исследований, достаточно противоречивы. Например, в работах Царенок С.Ю. с соавт. отмечена связь между более высоким уровнем провоспалительного цитокина — интерлейкина 6 (ИЛ-6) и наличием ОП у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. В то же время в исследовании Скрипниковой И.А. с соавт. у женщин без признаков ИБС такая связь не была обнаружена [3].

От мезенхимальных стволовых клеток-предшественниц происходят клетки костной, хрящевой и жировой ткани — остеобласты, хондроциты и адипоциты, обладающие рядом единых регуляторных влияний, что объясняет их перекрестные воздействия на различные ткани, в том числе костную [4]. Но несмотря на достаточное количество накопленных данных, сделать однозначное заключение о связи МПК, например, с адипокинами до сих пор невозможно [5].

Состояние скелетной мускулатуры и костей тесно взаимосвязаны, что определяется механической нагрузкой на кости, физической активностью пациентов, зависящей от мышечного статуса, а также влиянием миокинов. По итогам экспериментальных работ высказано предположение о том, что миостатин играет роль в дифференцировке остеокластов и, таким образом, способствует резорбции костной ткани [6]. В России практически не изучалась взаимосвязь миокинов и состояния минеральной костной плотности (МПК), а исследования влияния других цитокинов на МПК проводились в группах пациентов без ревматических заболеваний, что и позволило сформулировать цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить связь МПК с иммунологическими и гуморальными факторами у женщин в постменопаузе с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения. Исследование проведено в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва).

Популяция: женщины в постменопаузе с РА.

Критерии включения: женский пол, возраст 40–75 лет, стойкая менопауза (отсутствие менструаций не менее 1 года), достоверный РА, верифицированный в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие асептических некрозов костей, образующих суставы конечностей, имплантированные эндопротезы суставов и вертебральные металлоконструкции, функциональная недостаточность

суставов 4 класса, заболевания внутренних органов, вызывающие вторичный ОП, использование лекарственных препаратов с известным отрицательным остеотропным действием, кроме глюкокортикоидов, необходимых для терапии РА. Для выявления критериев не включения проводились опрос и анализ медицинской документации (история болезни, амбулаторная карта, результаты лабораторных исследований).

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное.

Методы

Пациенткам проведено клиническое (сбор анамнеза, осмотр и антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ)), инструментальное (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual X-ray absorptiometry (DXA) аппарат Lunar Prodigy GE, USA) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ) в целом) и лабораторное обследование (С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и паратгормон (ПТГ)).

Также, в соответствии с задачами настоящего исследования, проведено определение уровня миостатина, фоллистатина, ИЛ-6, рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), фактора некроза опухоли SF12 (ФНО SF12). Миостатин, фоллистатин, ИЛ-6, рецепторы к ИЛ-6 определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов Immunodiagnostik AG, Германия, R&D Systems, США, Invitrogen, Австрия, Bender MedSystems соответственно. ИФР-1, адипонектин, лептин, ФРФ23, ФНО SF12 определялись методом ИФА с использованием коммерческих наборов Cloud-Clone Corp., США.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили, используя пакет статистических программ STATISTICA (data analysis software system, version 12, StatSoft, Inc.). Практически все количественные непрерывные данные не соответствовали нормальному распределению, проверка была проведена методом Шапиро-Уилка, результаты представлены в виде медианы и интервала между 25-м и 75-м квартилями (Me [Q25; Q75]). Сравнение показателей проведено методом Манна-Уитни. Дискретные показатели представлены в виде n — абсолютное значение и %-ной величины — относительное значение. В этом случае группы сравнивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Для установления ассоциаций между различными показателями использован непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (r — коэффициент корреляции) и линейный регрессионный анализ (β — коэффициент регрессии). При $p < 0,05$ говорили о статистической значимости результатов.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №02 от 27 января 2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованы 73 женщины (возраст 63,0 [56,0; 67,0] года) в постменопаузе (длительность 10,5 [5,5; 17,5] лет) с достоверным РА, преимущественно с высокой (46,6%) и умеренной активностью заболевания (43,8%) (табл. 1).

Сниженная МПК выявлена у 60 (82,2%) женщин: у 31 (42,5%) пациентки диагностирован ОП, у 29 (39,7%) — остеопения. В зависимости от наличия ОП группы значительно не различались по возрасту, длительности постменопаузы, суточному потреблению кальция с продуктами питания, частоте падений, длительности основного заболевания, по количеству пациенток, получавших ГК и длительности их приема. У пациенток с ОП (ОП+) ИМТ был

значимо меньше, а частота переломов — больше, чем у женщин без ОП (ОП-) (табл. 2).

При сравнительном анализе оказалось, что показатели СРБ и АЦЦП при наличии ОП были больше, чем в его отсутствие ($p=0,047$ и $p=0,038$ соответственно). Также у пациенток с ОП уровень ПТГ значимо превышал показатели у женщин без ОП, притом что ни у кого из обследованных лиц величина ПТГ не превышала референсных значений (табл. 3).

В результате определения цитокинов в сыворотке крови выявлены значимые различия по уровню ФНО SF12, рецепторов к ИЛ-6 и адипонектина. Концентрация остальных цитокинов в зависимости от наличия ОП не различалась (табл. 4).

Таблица 1. Общая характеристика обследованной группы

Показатель	n=73
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	63,0 [56,0; 67,0]
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	24,5 [20,9; 26,4]
Длительность постменопаузы, лет, Ме [Q25; Q75]	10,5 [5,5; 17,5]
Потребление кальция с пищей, мг, Ме [Q25; Q75]	632,6 [454,5; 876,5]
Низкоэнергетические переломы после 40 лет, n (%)	27 (37,0)
- переломы позвонков	7 (9,6)
- периферические переломы	20 (27,4)
- ≥2 переломов	14 (19,2)
Длительность РА, лет, Ме [Q25; Q75]	9,0 [4,0; 23,0]
Серопозитивность:	
- РФ, n (%)	58 (79,5)
- АЦЦП, n (%)	60 (82,2)
DAS28-COЭ	5,22 [4,54; 5,84]
- активность:	
- высокая, n (%)	34 (46,6)
- умеренная, n (%)	32 (43,87)
- низкая, n (%)	7 (9,6)
Прием ГК, n (%)	36 (49,3)
Длительность приема ГК, лет, Ме [Q25; Q75]	5,5 [2,5; 10,0]

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика пациенток с/без ОП

Показатель	ОП+ n=31	ОП- n=42	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	63,5 [56,0; 67,0]	58,0 [53,0; 64,0]	>0,05
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	24,5 [21,0; 26,4]	25,8 [23,8; 31,3]	0,021
Длительность постменопаузы, лет, Ме [Q25; Q75]	14,0 [8,0; 18,0]	10,0 [5,0; 14,0]	>0,05
Потребление кальция с пищей, мг, Ме [Q25; Q75]	632,6 [454,5; 876,5]	643,0 [503,2; 920,0]	>0,05
Частота падений, n (%)	8 (34,8)	9 (21,4)	>0,05
Частота переломов, n (%)	16 (51,6)	11 (26,2)	0,026
Длительность РА, лет, Ме [Q25; Q75]	9,0 [4,0; 23,0]	8,0 [4,0; 13,0]	>0,05
Серопозитивность:			
- РФ, n (%)	23 (74,2)	35 (83,3)	>0,05
- АЦЦП, n (%)	26 (83,9)	34 (81,0)	>0,05
Прием ГК, n (%)	17 (54,8)	19 (45,2)	>0,05
Длительность приема ГК, лет, Ме [Q25; Q75]	5,0 [2,0; 11,0]	7,0 [2,5; 10,0]	>0,05

Таблица 3. Маркеры активности РА и ПТГ в обследованной группе в зависимости от наличия ОП, Ме [Q25; Q75]

Показатель	ОП+	ОП-	p
СРБ, мг/л	9,3 [2,1; 18,8]	5,7 [1,3; 23,3]	0,047
РФ, МЕ/мл	36,8 [11,2; 276,0]	56,0 [11,0; 188,0]	>0,05
АЦЦП, Ед/мл	130,0 [15,5; 175,0]	62,4 [18,4; 143,5]	0,038
ПТГ, пг/мл	30,2 [19,1; 36,0]	17,1 [9,76; 31,12]	0,012

Таблица 4. Цитокиновый профиль у пациенток с РА в зависимости от наличия ОП (Ме [Q25; Q75])

Параметр	ОП+	ОП-	p
Миостатин, нг/мл	32,5 [9,5; 73,0]	51,0 [9,0; 75,0]	>0,05
Фоллистатин, пг/мл	778,2 [606,6; 994,5]	624,6 [498,8; 969,3]	>0,05
Миостатин/фоллистатин	0,05 [0,01; 0,12]	0,05 [0,01; 0,17]	>0,05
ИФР-1, нг/мл	65 [15; 290]	40 [12; 175]	>0,05
ФНО SF12, пг/мл	90,0 [66,0; 136,0]	67,6 [48,0; 114,0]	0,015
ИЛ-6, пг/мл	4,36 [0,05; 8,05]	4,5 [0,10; 29,28]	>0,05
Рецепторы к ИЛ-6, нг/мл	387,5 [250,0; 487,5]	275,0 [200,0; 450,0]	0,014
Адипонектин, мкг/мл	6,4 [4,6; 7,6]	4,8 [3,3; 6,1]	0,002
Лептин, нг/мл	4,9 [2,6; 5,7]	5,4 [3,7; 6,9]	>0,05

Таблица 5. Корреляционный анализ между иммунологическими маркерами и показателями МПК

Маркер	МПК _{L1-L4}	МПК _{ШБ}	МПК _{Поб}
ПТГ	r=-0,35 p=0,006	r=-0,35 p=0,005	r=-0,33 p=0,010
Фоллистатин	-	r=-0,26 p=0,041	-
ФНО SF12	-	-	r=-0,27 p=0,046
ИЛ-6	r=0,34 p=0,008	r=0,38 p=0,002	r=0,29 p=0,026
Адипонектин	r=-0,35 p=0,003	-	-
Лептин	r=0,34 p=0,005	r=0,33 p=0,005	r=0,41 p<0,001

Значимые ассоциации, установленные в результате корреляционного анализа, между МПК в различных областях измерения и изученными маркерами представлены в таблице 5. Взаимосвязи между величиной МПК во всех отделах осевого скелета и уровнями СРБ, РФ, АЦЦП, 25(ОН)D, миостатина, ИФР-1, ФНО SF12 и рецепторов к ИЛ-6 не обнаружено.

В ходе однофакторного регрессионного линейного анализа установлены значимые связи между МПК_{L1-L4} с ПТГ ($\beta=-0,22$), адипонектином ($\beta=-0,36$) и лептином ($\beta=0,35$); между МПК_{ШБ} с СРБ ($\beta=-0,23$), АЦЦП ($\beta=-0,21$), ПТГ ($\beta=-0,35$), ИЛ-6 ($\beta=0,37$) и лептином ($\beta=0,32$); между МПК_{Поб} с СРБ ($\beta=-0,22$), АЦЦП ($\beta=-0,24$), ПТГ ($\beta=-0,30$), адипонектином ($\beta=-0,28$) и лептином ($\beta=0,42$). Так как при сравнительном анализе выявлено значимое различие между группами по величине ИМТ в зависимости от наличия ОП, проведен регрессионный анализ с включением ИМТ в качестве кофактора. При этом значимость

регрессионной связи сохранилась для всех параметров, перечисленных выше.

ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии ОП при РА изучается роль разнообразных факторов, таких как классические регуляторы фосфорно-кальциевого обмена, специфические маркеры воспаления, а также цитокины различного происхождения. Хорошо известна роль повышенного ПТГ в развитии вторичного ОП. В нашем исследовании у всех обследованных лиц уровень ПТГ не превышал нормальных значений, однако он был значимо выше у пациенток с ОП, обратно коррелировал с МПК всех областей измерения, и эти ассоциации подтвердились в регрессионном анализе. В работах Kota S. et al. и Tan L.M. et al. продемонстрированы аналогичные результаты в общей популяции и у больных РА соответственно [7, 8].

Известно, что АЦЦП связаны с активацией остеокластогенеза [9], и позитивность по АЦЦП может чаще отмечаться при наличии ОП, чем в его отсутствие [10]. В обследованной нами группе у пациенток с ОП уровень АЦЦП оказался выше, чем у женщин с нормальной МПК ($p=0,038$) несмотря на отсутствие различия по частоте серопозитивности. Также у лиц с ОП была значимо более высокой величина СРБ, что совпадает с данными некоторых других исследований как среди пациентов с РА, так и среди лиц старше 75 лет без ревматических заболеваний [10, 11].

При сравнительном анализе цитокинового профиля в зависимости от наличия ОП выявлены более высокие средние показатели адипонектина ($p=0,002$), ФНО SF12 ($p=0,015$) и растворимых рецепторов к ИЛ-6 ($p=0,014$). В то же время при корреляционном анализе значимые обратные ассоциации обнаружены между адипонектином и $МПК_{L1-L4}$, ФНО SF12 и $МПК_{ПОВ}$, фоллистатином и $МПК_{ШБ}$. Прямые корреляции между МПК во всех областях измерения установлены с лептином и ИЛ-6.

Разнонаправленные ассоциации между лептином и адипонектином с МПК в L1–L4 и ШБ также обнаружены у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Как и в нашем исследовании, у лиц с ОП и ХОБЛ отмечен значимо более высокий уровень адипонектина и, в отличие от наших результатов, более низкий — лептина по сравнению с пациентами с ХОБЛ и нормальными показателями МПК [12]. У женщин в постменопаузе без хронических воспалительных заболеваний, но с разным кардиоваскулярным риском отмечены аналогичные корреляции между этими адипокинами и МПК в различных областях измерения, причем ассоциация лептина с МПК в L1–L4 и ПОВ продемонстрировала свою независимую связь и в линейном регрессионном анализе [13]. Китайские исследователи отметили повышение уровня лептина как фактор риска наличия ОП у пациентов с РА (отношение шансов 1,21 (95% доверительный интервал 1,42; 1,52, $p<0,001$) [14]. Результаты нашего исследования также позволяют предположить более значимую роль лептина в состоянии МПК у женщин в постменопаузе с РА, так как, несмотря на отсутствие значимых различий в сравнительном анализе, корреляционный и регрессионный анализы продемонстрировали однонаправленную связь этого цитокина с МПК во всех областях измерения, в том числе с поправкой на ИМТ.

При сравнении цитокинового профиля уровень фоллистатина был больше у пациенток с ОП, хотя статистической значимости различия не достигли. Обратная корреляционная связь выявлена только с $МПК_{ШБ}$ ($p=0,041$), но она не была подтверждена в регрессионном анализе. В то же время в исследовании Anastasilakis A.D. et al., проведенном в группе постменопаузальных женщин без ревматических заболеваний, фоллистатин обратно коррелировал с МПК во всех областях измерения, а регрессионный анализ, выполненный с поправкой на возраст и ИМТ, показал значимые результаты в L1–L4 и ШБ [15].

В отличие от Qiu J. [16], мы не получили в сравнительном анализе разницы в уровне ИЛ-6 в зависимости от наличия ОП. Выявленная нами прямая корреляци-

онная связь между ИЛ-6 и МПК во всех областях измерения, подтвержденная в регрессионном анализе, может быть объяснена недавней экспериментальной работой японских авторов, которые обнаружили, что в состоянии недостатка ИЛ-6 усиливалась активность всех костных клеток, в том числе остеокластов, а также отмечалось ухудшение минерализации костной ткани [17]. Противоречивые результаты в отношении ИЛ-6 получены в исследовании MIDUS II (Midlife in the United States), в котором отсутствовала связь между МПК с ИЛ-6, притом что имела ассоциация с концентрацией рецепторов к ИЛ-6 [18].

Ограничения исследования

В исследование включены только женщины в постменопаузе, при этом размер выборки относительно небольшой. Количество лиц с низкой активностью РА составляло менее 10%, а пациентов в ремиссии среди включенных лиц не было, и, следовательно, не представлялось возможным сравнить результаты у пациентов с различной активностью воспалительного процесса. Также к ограничениям можно отнести отсутствие здорового контроля.

Направления дальнейших исследований

Необходимо увеличение выборки с целью возможного проведения анализа в различных субгруппах, например, в зависимости от активности РА, его длительности, наличия или отсутствия системных проявлений; также при увеличении выборки возможно будет проведение анализа результатов с выделением в отдельную подгруппу лиц с остеопенией. Кроме того, при увеличении группы можно будет провести стратификацию пациенток по возрасту и в зависимости от проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная работа показала негативную связь состояния МПК с уровнем СРБ, АЦЦП, ПТГ, адипонектина и позитивную — с концентрацией лептина и ИЛ-6 у женщин в постменопаузе с РА независимо от возраста, ИМТ и длительности постменопаузы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы (регистрационный номер 1021051403074-2).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Добровольская О.В. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Демин Н.В. — сбор материала; Козырева М.В. — сбор материала; Самаркина Е.Ю. — сбор материала; Торопцова Н.В. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Царенко С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани и показателей иммунного воспаления у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца // *Современная ревматология*. — 2014. — №3. — С. 41–44. [Tsarenok S.Yu, Gorbunov V.V., Aksenova T.A. Relationship between bone mineral density and immune inflammatory parameters in women with osteoporosis concurrent with coronary heart diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):41–44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-41-44>
- Царенко С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. Взаимосвязь артериальной ригидности, уровня цитокинов и минеральной плотности кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — №6. — С. 637–640. [Tsarenok S.Yu, Gorbunov V.V., Aksenova T.A. A relationship between arterial stiffness, cytokine levels, and bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):637–640. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-637-640>
- Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от биохимических маркеров воспаления у женщин в постменопаузе // *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):276–280. [Skrpnikova IA, Alikhanova NA, Kolchina MA, et al. Relationship of bone mineral density and vascular wall condition with biochemical markers of inflammation in postmenopausal women. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):276–280. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-276-280>
- Ko DS, Kim YH, Goh TS, Lee JS. Altered physiology of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *World J Clin Cases*. 2020;8(11):2102–2110. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i11.2102>
- Mangion D, Pace NP, Formosa MM. The relationship between adipokine levels and bone mass-A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2023;6(3):e408. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.408>
- Dankbar B, Fennen M, Brunert D, et al. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice. *Nat Med*. 2015;21(9):1085–1090. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3917>
- Kota S, Jammula S, Kota S, Meher L, Modi K. Correlation of vitamin D, bone mineral density and parathyroid hormone levels in adults with low bone density. *Indian J Orthop*. 2013;47(4):402–407. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5413.114932>
- Tan LM, Long TT, Guan XL, et al. Diagnostic Value of Vitamin D Status and Bone Turnover Markers in Rheumatoid Arthritis Complicated by Osteoporosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2018;48(2):197–204
- Hauser B, Harre U. The role of autoantibodies in bone metabolism and bone loss. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):522–532. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0370-4>
- Ketabforoush AHME, Aleahmad M, Qorbani M, et al. Bone mineral density status in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;22(1):775–785. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01200-w>
- Berglundh S, Malmgren L, Luthman H, et al. C-reactive protein, bone loss, fracture, and mortality in elderly women: a longitudinal study in the OPRA cohort. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):727–35. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2951-7>
- Угай Л.Г., Невзорова В.А., Кочеткова Е.А., Майстровская Ю.В., Шмыков А.В. Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани // *Пульмонология*. — 2015. — Т. 25. — №5. — С. 517–523. [Ugay LG, Nevzorova VA, Kochetkova EA, Maystrovskaya YuV, Shmykov AV. Adipokine regulation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different bone mineral density. *Pulmonologiya*. 2015;25(5):517–523. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523>
- Птичкина П.А., Скрипникова И.А., Новиков В.Е. и др. Композитный состав тела, костная масса и адипокины у женщин в постменопаузе с разным кардиоваскулярным риском (SCORE) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2012. — Т. 15. — №1. — С. 3–6. [Ptichkina PA, Skripnikova IA, Novikov VE, et al. Body composition, bone mass and adipokines in postmenopausal women with different cardiovascular risk (SCORE). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2012;15(1):3–6. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201213-6>
- Gong X, Tang Y, Yu SS, et al. Elevated serum leptin may be associated with disease activity and secondary osteoporosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(12):3333–3340. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06725-2>
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Rodopaios NE, et al. Activins, follistatins and inhibins in postmenopausal osteoporosis: A proof of concept, case-control study. *Metabolism*. 2023;141:155397. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155397>
- Qiu J, Lu C, Zhang L, Zhou X, Zou H. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis is associated with serum immune regulatory cellular factors. *Clin Rheumatol*. 2022;41(9):2685–2693. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06212-0>
- Moritani Y, Hasegawa T, Yamamoto T, et al. Histochemical assessment of accelerated bone remodeling and reduced mineralization in Il-6 deficient mice. *J Oral Biosci*. 2022;64(4):410–421. doi: <https://doi.org/10.1016/j.job.2022.10.001>
- Huang Z, Xu Z, Wan R, Hu D, Huang Y. Associations between blood inflammatory markers and bone mineral density and strength in the femoral neck: findings from the MIDUS II study. *Sci Rep*. 2023;13(1):10662 doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37377-6>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Добровольская Ольга Валерьевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Olga V. Dobrovol'skaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 34А [address: 34A, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>; Researcher ID: AAF-2921-2021; Scopus Author ID: 57197823569; eLibrary SPIN: 1477-8189; e-mail: olgavdobr@mail.ru

Демин Николай Викторович, м.н.с. лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Nikolay V. Demin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0961-978>; Researcher ID: AAF-3400-2021; Scopus Author ID: 7006802179; e-mail: epid@iramn.ru

Козырева Мария Витальевна, м.н.с. лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Maria V. Kozyreva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>; Researcher ID: HHZ-3451-2022; e-mail: epid@iramn.ru

Самаркина Елена Юрьевна, м.н.с. лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Elena Yu. Samsrkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>; e-mail: epid@iramn.ru

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [Natalia V. Toroptsova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>; Researcher ID: I-9030-2017; Scopus Author ID: 6507457856; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: torop@iramn.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 27.02.2024. Одобрена к публикации: 17.04.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Добровольская О.В., Демин Н.В., Козырева М.В., Самаркина Е.Ю., Торопцова Н.В. Иммунологические и гуморальные факторы при ревматоидном артрите: связь с минеральной плотностью костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13167>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dobrovolskaya OV, Demin NV, Kozyreva MV, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Immunological and humoral factors in rheumatoid arthritis: the association with bone mineral density. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(2):24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13167>