

Получена: 1 июня 2021 / Принята: 22 августа 2022 / Опубликовано online: 31 августа 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.4.019

УДК 616.72-002.77-07

ИММУНОМАРКЕРЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ержан Е. Хошанов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8086-9475>

Баян А. Айнабекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

Аргуль А. Исильбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

Асель М. Мейрамова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Лаура Е. Чуленбаева², <https://orcid.org/0000-0002-8691-9485>

¹ Кафедра внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Лаборатория микробиома человека и долголетия, Центр наук о жизни, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Ревматоидный артрит (РА) является одним из тяжелых иммуновоспалительных заболеваний суставов, распространенность которого составляет 0,5-2% среди взрослого трудоспособного населения. При этом РА встречается у женщин в 2-3 раза чаще, чем у мужчин. В Республике Казахстан распространенность РА составляет 0,36–0,38%, а заболеваемость равна 0,085–0,087%. Основу патогенеза РА составляют нарушения иммунного ответа, а лимфоцитарная и цитокиновая системы осуществляют важную роль в возникновении и прогрессировании заболевания.

Цель: Систематический поиск и анализ научной информации об иммунологическом профиле пациентов при ревматоидном артрите.

Стратегия поиска: Данная обзорная статья выполнена в рамках исследования по проекту AP08052703 "Определение микробиотических и геномных биомаркеров ревматоидного артрита в Казахстанской популяции". Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, EMBASE, Elsevier, Medline, в специализированной поисковой системе GoogleScholar.

Результаты: Патопфизиология ревматоидного артрита, характеризуется устойчивым высоким уровнем провоспалительных (включая TNF-α, IL-1, IL-6 и др.) и сниженным уровнем противовоспалительных цитокинов (как IL-1ra, IL-4, IL-13 и др.) в сыворотке крови и прилежащем к кости отделе. Многие источники сообщают о результатах солидарных с вышеизложенными данными, однако встречаются и противоречивые данные относительно концентрации отдельных цитокинов (например, IL-2, IL-13 и др.).

Выводы: Иммунологический профиль пациентов с РА в настоящее время является актуальной и недостаточно изученной проблемой, в том числе и в Казахстане. Учитывая иммунопатогенетические данные, заболеваемость, высокую инвалидизацию и экономический ущерб РА, безусловно, данная проблема требует особого внимания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, иммунология, цитокины, хемокины, биомаркеры.

Abstract

IMMUNOMARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Yerzhan Y. Khochshanov¹, <https://orcid.org/0000-0001-8086-9475>

Bayan A. Ainabekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

Argul A. Issilbayeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

Assel M. Meiramova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Laura Y. Chulenbayeva², <https://orcid.org/0000-0002-8691-9485>

¹ Department of Internal Medicine with the Course of Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, NJSC Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan;

² Laboratory of Human Microbiome and Longevity, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Relevance: Rheumatoid arthritis (RA) is one of the severe immuno-inflammatory diseases of the joints, the prevalence of which is 0.5-2% among the adult employable population. Meanwhile, RA occurs in women 2-3 times more often than in men. In the Republic of Kazakhstan, the prevalence of RA is 0.36-0.38%, and the incidence is 0.085-0.087%. It is known that disorders of the immune response underlie the pathogenesis of RA, while an important role in the occurrence and progression of the disease belongs to the lymphocytic and cytokine systems.

Objective: To carry out the systematic search and analysis of scientific information about the immunological profile of RA patients.

Search strategy and methods: This review article was accomplished within the framework of the AP08052703 project "Determination of microbiotic and genomic biomarkers of rheumatoid arthritis in the Kazakhstan population". The search for scientific publications was carried out in the databases PubMed, EMBASE, Elsevier, Medline, in the specialized search engine GoogleScholar.

Results: The pathophysiology of rheumatoid arthritis is characterized by a stable high level of pro-inflammatory (including TNF- α , IL-1, IL-6, etc.) and a reduced level of anti-inflammatory cytokines (such as IL-1ra, IL-4, IL-13, etc.) in the blood serum and adjacent to the bone part. Many sources report results in solidarity with the data above, however, there are also contradictory data regarding the concentration of individual cytokines (for instance, IL-2, IL-13, etc.).

Conclusion: The immunological profile of patients RA is currently an urgent and insufficiently studied problem, including in Kazakhstan. Considering the immunopathogenetic data, morbidity, high disability and economic damage to RA, this problem, definitely, requires special attention.

Keywords: *rheumatoid arthritis, immunology, cytokines, chemokines, biomarkers.*

Түйіндеме

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТТИҢ ИММУНОМАРКЕРЛЕРІ

Ержан Е. Хошанов¹, <https://orcid.org/0000-0001-8086-9475>

Баян А. Айнабекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5427-3931>

Аргуль А. Исильбаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7350-6083>

Асель М. Мейрамова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4030-0783>

Лаура Е. Чуленбаева², <https://orcid.org/0000-0002-8691-9485>

¹ Гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасы, «Астана Медицина университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Адам микробиомасы және ұзақ өмір сүру зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, «National Laboratory Astana» ЖМ, Назарбаев университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Ревматоидты артрит (РА) буындардың ауыр иммундық қабыну ауруларының бірі болып саналады, оның таралуы ересек еңбекке қабілетті тұрғындар арасында 0,5-2% құрайды. Сонымен қатар РА әйелдерде ерлерден қарағанда 2-3 есе жиі кездеседі. Қазақстан Республикасында РА таралуы 0,36–0,38%-ды құрайды, ал аурушандығы 0,085-0,087%-ға тең. Иммундық жауаптың бұзылуы РА патогенезінің негізін құрайды, ал аурудың пайда болуы мен өршуінде лимфоциттік және цитокиндік жүйелер маңызды рөл атқарады.

Мақсаты: Ревматоидты артрит кезіндегі пациенттердің иммунологиялық профилі туралы ғылыми ақпаратты жүйелі түрде іздеу.

Іздеу стратегиясы: Шолу мақаласы AP08052703 «Қазақстандық популяциядағы ревматоидты артриттің микробиотикалық және геномдық биомаркерлерін анықтау» жобасы бойынша зерттеу шеңберінде орындалған. Ғылыми жарияланымдарды іздеу PubMed, EMBASE, Elsevier, Medline және GoogleScholar дерек қорларында жүргізілді.

Нәтижелер: Ревматоидты артриттің патофизиологиясы қан сарысуында және сүйекке іргелес бөлімінде қабыну үндеріне ықпал ететін цитокиндердің (TNF- α , IL-1, IL-6 т.б.) тұрақты жоғары деңгейімен және қабынуға қарсы цитокиндердің (IL-1ra, IL-4, IL-13 т.б.) төмендеуімен сипатталады. Көптеген дереккөздер жоғарыда келтірілген деректермен сәйкес нәтижелер туралы хабарлайды, бірақ жеке цитокиндердің (мысалы, IL-2, IL-13 т.б.) шоғырландыруына қатысты қарама-қарсы мәліметтер де бар.

Қорытынды: Қазіргі уақытта РА бар пациенттердің иммунологиялық профилі әлемде және Қазақстанда да өзекті және жеткілікті зерттелмеген мәселе болып табылады. Иммунопатогенетикалық деректерді, аурушандықты, жоғары мүгедектікті және РА-тан экономикалық зиянды ескере отырып, бұл сұрақ ерекше назар аударуды қажет етеді.

Түйінді сөздер: *ревматоидты артрит, иммунология, цитокиндер, хемокиндер, биомаркерлер.*

Библиографическая ссылка:

Хошанов Е.Е., Айнабекова Б.А., Исильбаева А.А., Мейрамова А.М., Чуленбаева Л.Е. Иммуномаркеры ревматоидного артрита // Наука и Здравоохранение. 2022. 4(Т.24). С. 146-156. doi 10.34689/SH.2022.24.4.019

Khochshyanov Ye.Y., Ainabekova B.A., Issilbayeva A.A., Meiramova A.M., Chulabayeva L.Y. Immunomarkers of rheumatoid arthritis // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 4, pp. 146-156. doi 10.34689/SH.2022.24.4.019

Хошанов Е.Е., Айнабекова Б.А., Исильбаева А.А., Мейрамова А.М., Чуленбаева Л.Е. Ревматоидты артриттің иммуномаркерлері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 4 (Т.24). Б. 146-156. doi 10.34689/SH.2022.24.4.019

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из частых и тяжелых хронических системных иммуновоспалительных заболеваний, поражающим главным образом суставы [38], распространенность которого, в разных странах мира, составляет 0,5-2% среди взрослого населения [61]. По половозрастному признаку РА встречается у женщин в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, причем пик начала заболевания отмечается у лиц трудоспособного возраста [11]. В Республике Казахстан распространенность РА составляет 0,37‰, а заболеваемость равна 0,086‰ [6]. Ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП) являются основными серологическими маркерами РА, которые способствуют развитию тяжелой формы РА [66, 73]. В сравнении с РФ, который может присутствовать не только при РА, но и при других аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях, АЦЦП выявляются примерно у 2/3 пациентов с РА и у 1-3% здоровых людей. Более того, эти антитела связаны с более тяжелым и эрозивным фенотипом РА и внесуставными проявлениями [65, 74].

Основу патогенеза РА составляют нарушения иммунного ответа, а лимфоцитарная и цитокиновая системы осуществляют важную роль в возникновении и прогрессировании заболевания [24]. Так, например, имеются данные указывающие на изменчивость Th17 клеток, продуцирующих интерлейкин 17 (IL-17), IL-6, IL-22, интерферон γ (IFN γ), фактор некроза опухоли (TNF α) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), как на важный процесс в патогенезе РА, т.к. Th17 способны мутировать под воздействием воспалительных, генетических факторов и факторов окружающей среды [4, 62, 68].

Исследования взаимодействий между внешними воздействиями и иммунной системой, способных привести к возникновению РА, показали, что такие изменения особенно проявляются на слизистых оболочках: легких, полости рта и ЖКТ [22]. В основе этих изменений лежит нарушение процесса регуляции посттрансляционного превращения протеин-связывающего аргинина в аминокислоту цитруллин, катализируемый семейством кальций-зависимых пептидиларгининдеиминаз (PADs), в результате чего происходят изменения в молекулярной массе и потеря положительного заряда в модифицированном белке – цитруллиниции белка [16].

В США ученые при бронхоальвеолярной иммуногистологии у генетически предрасположенных к РА мышей обнаружили большое количество цитруллинированных белков в легочных макрофагах, и что курение наращивает число этих цитруллинированных белков, поскольку вдыхание токсичных химических веществ сигаретного дыма потенциально увеличивает выработку пептидиларгиназой деиминазы (PAD1) в дыхательных путях и, тем самым, цитруллиниацию белка [69].

Исследователи из Германии предполагают, что *Porphyromonas gingivalis*, благодаря своей способности генерировать цитруллинированные белки в условиях

воспаления, способствует выработке АЦЦП, и последующему развитию РА [51]. Это подтверждается обнаружением антител к *porphyromonas gingivalis* за несколько лет до начала РА [31]. *Actinomycetemcomitans*, которые были обнаружены в микробиоме ротовой полости [34], и *Prevotella copri*, обнаруженные в толстой кишке пациентов с РА, также могут выступать в качестве бактериального триггера РА [58].

Цель: В связи со стремительным развитием науки, особенно иммунологии за последние три года, появилось множество новых данных о иммунологических процессах при аутоиммунных заболеваниях, в частности при РА. Поэтому целью данного исследования является анализ научной информации об иммунологическом профиле пациентов при РА, с последующими выводами, в каком направлении следует продолжать изыскания с целью совершенствования диагностики и коррекции терапевтических подходов.

Стратегия поиска: Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, EMBASE, Elsevier, Medline, в специализированной поисковой системе GoogleScholar по следующим ключевым словам: «ревматоидный артрит», «иммунология», «цитокины», «хемокины», «биомаркеры». Всего было найдено 164 литературных источника, из которых для анализа были отобраны 81 статья. **Критерии включения:** полнотекстовые статьи, опубликованные на английском и русском языках в течение последних 5 лет, но для описания базовых знаний, основных механизмов были использованы и более ранние источники. **Критерии исключения:** дубликаты, абстракты, нерелевантные источники, публикации ранее 2012 года.

Результаты

Существует предположение, что патофизиология ревматоидного артрита, характеризуется устойчивым высоким уровнем провоспалительных (включая TNF- α , IL-1 и IL-6) и сниженным уровнем противовоспалительных цитокинов в прилегающем к кости отделе, и тоже самое наблюдается при периодонтите, а также пациенты с РА чаще страдают периодонтитом по сравнению со здоровыми людьми [33]. Таким образом обнаружена взаимосвязь между уровнями антител к *porphyromonas gingivalis* и ревматоидным артритом, а титры антител Anti-ENO1, являющихся аутоантителами к α -энолаза человека (ENO1), благодаря которой возможна молекулярная мимикрия между бактериальными и человеческими белками, связаны с активностью заболевания РА [39]. Группа ученых во главе с *Kaja Eriksson* выявили у пациентов с установленным ревматоидным артритом и периодонтитом значительно высокие уровни провоспалительных цитокинов (sCD30/TNFRSF8, IFN- α 2, IL-19, IL-26, MMP-1, gp130/sIL-6R β и sTNF-R1) в сыворотке крови, чем у группы пациентов без периодонтита [21].

Слизистые оболочки непосредственно способствуют взаимодействию человека с окружающей средой. Выше упоминалось, что нарушение нормальной микробиоты слизистых оболочек полости рта и легких, под воздействием факторов окружающей среды,

представляют собой участки продукции АЦЦП, а дисбактериоз кишечника усиливает воспаление, что приводит к изменениям иммунитета слизистых, которые таким образом участвуют в патологических процессах, предшествующих развитию РА [10, 14, 54]. Иммуноглобулины, нейтрофилы, макрофаги и пр. на уровне слизистой оболочки первыми взаимодействуют с антигенами из окружающей среды, в последствии через миграцию антиген-несущих дендритных клеток, местный иммунитет индуцирует системный иммунный ответ [41].

Маркером Th17 клеток, продуцирующих интерлейкин 17 (IL-17A, IL-17F), интерферон γ (IFN γ), фактор некроза опухоли (TNF α) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), вовлеченных в патогенез РА, является CD161. Определение процентного содержания CD4+CD161+ Т-клеток в синовиальной жидкости может быть использовано в качестве прогностического маркера активности заболевания при РА [43], а их накопление в синовиальной жидкости и их высокая выработка CD147 могут способствовать местному воспалению при РА [42, 44]. Также в Польше при анализе профиля цитокинов, связанных с Th17 и Трег-клетками, у пациентов с РА обнаружили, что концентрация IL-2, IL-17, IL-21 и IFN γ в сыворотке крови была значительно выше, чем у здоровых лиц, а уровни IL-22, IL-6, IL-10, IL-35 и TGF- β были равны в исследуемой и контрольной группах [53].

Существуют два сходных Интерлейкина 1: IL-1 α , который выделяется в качестве предшественника и присутствует в эпителиальных клетках слизистых оболочек по всему организму и в тромбоцитах здоровых людей, IL-1 β , напротив, не присутствует в организме, он является продуктом моноцитов, дендритных клеток и тканевых макрофагов, и требует дополнительного сигнала для синтеза, которым могут быть не только бактериальные агенты, но и некоторые цитокины, такие как TNF α , IL-18, IL-1 α , и уровни IL-1 β при тяжелых аутоиммунных заболеваниях в крови повышаются до пяти раз [19, 30]. Противовоспалительный цитокин IL-1Ra является естественным антагонистом провоспалительных цитокинов IL-1 α и IL-1 β [49], содержание которого недостаточно при РА, также биологический период полураспада которого составляет 4-6ч [2], в решении этой проблемы ученые из Китая достигли успеха путем продления устойчивой выработки IL-1Ra из инкапсулированных клеток, трансфицированных геном IL-1Ra, в течение 30 дней [28].

При изучении характеристик и функций IL-2 было обнаружено, что IL-2 может оказывать противоположные эффекты: с одной стороны, он действует как провоспалительный фактор, содействующий аутоиммунной воспалительной реакции; с другой стороны, он индуцирует дифференцировку Трег-клеток и ингибирует Th17-клетки для поддержания иммунной толерантности в качестве противовоспалительного фактора [56, 64, 75]. Это может означать, что содержание данного цитокина будет различным у пациентов в зависимости от индивидуальных характеристик. Также *Ruihe Wu u др.* рассматривают возможность применения низких доз IL-2 как целенаправленной терапии РА [75].

IL-4 и IL-13, относящиеся к семейству цитокинов Th2, снижают синтез множества провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , специфичный для моноцитов хемокин-3 (MCP-3), гамма-интерферон-индуцируемый белок 10 (IP-10), воспалительный белок макрофагов-3 (MIP-3), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), также ингибируют развитие Th17 и подавляют высвобождение ими цитокинов [15, 23]. Последние данные сообщают о возможности высокого содержания IL-4 в сыворотке крови и синовиальной жидкости у пациентов с ранним РА, но постепенное снижение данного показателя при хроническом РА [9, 29]. Имеются противоречивые данные относительно концентрации IL-13 в сыворотке крови пациентов с РА. Так, например, в Румынии обнаружили повышенное содержание IL-13 в сравнении со здоровой контрольной группой, также выявили положительную корреляцию между уровнем IL-13 в сыворотке крови и активностью заболевания [60]. Однако *Azizieh u др.* не установили различий между уровнями IL-13 у пациентов с РА и контрольной группой, также не обнаружено корреляции между концентрациями IL-13 и активностью заболевания [8].

Интерлейкин-12 играет важную роль в воспалительной реакции и в генерации Th1, данный цитокин состоит из тяжелой (p40) и легкой цепей (p35), ковалентно связанных дисульфидными связями, образующими гетеродимерную молекулу (p70) [46]. *Paradowska-Goryska и др.* при изучении содержания IL-12, а именно его гетеродимер (называемый «p70») и гомодимер «p40», у пациентов с РА в польской популяции, выявили, что содержание IL-12p40 было повышено в синовиальной жидкости пораженных суставов, а уровень IL-12p70, биологически активной формы IL-12, был повышен как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости, кроме того положительно коррелировал с активностью заболевания [52].

К семейству цитокинов IL-17 входят IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (или IL-25) и IL-17F, которые участвуют в защите организма от различных агентов, при различных заболеваниях, включая аутоиммунные расстройства, в том числе и РА [20]. При РА IL-17A, IL-17B и IL-25 участвуют в патогенезе в качестве провоспалительных цитокинов, повышенные уровни которых были обнаружены в синовиальной ткани пациентов с РА [17, 35, 63]. *Lavocat u др.* предполагают, что IL-25 может действовать как антагонист IL-17A и ингибирует его провоспалительные эффекты, они также обнаружили, что синовиоциты продуцируют IL-25 в более поздние сроки от начала заболевания в сравнении с IL-17A, поэтому IL-25 возможно действует как регулятор воспаления, вызванного IL-17A [37]. Также сообщается о возможности IL-25 ингибировать IL-22 индуцированный остеокластогенез, что может расширить представление о новых вариантах лечения РА [45].

На рисунке 1 представлена схема механизма воспалительного процесса при РА, вызываемого аутореактивными Т-клетками, которые активируют макрофаги посредством секреции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-17, IFN- γ). Фибробласты,

активированные этими цитокинами, продуцируют матриксные металлопротеиназы (MMPs), способствующие разрушению тканей, и лиганд для рецепторов TNFRSF11B и TNFRSF11A (RANK-L). RANK-L, относящийся к семейству цитокинов TNF, является основным активатором остеокластов, разрушающих кости. В свою очередь, активированные макрофаги также секретируют цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α), которые способствуют

возникновению и поддержанию воспаления в синовиальной оболочке. Кроме того, активированные Т-клетки содействуют аутореактивным В-клеткам, что приводит к выработке АЦЦП и аутоантител к РФ. Эти аутоантитела дополнительно индуцируют воспаление либо путем прямой активации макрофагов, либо путем запуска системы комплемента. Всё это в совокупности приводит к разрушению хряща и эрозии кости [40, 59].

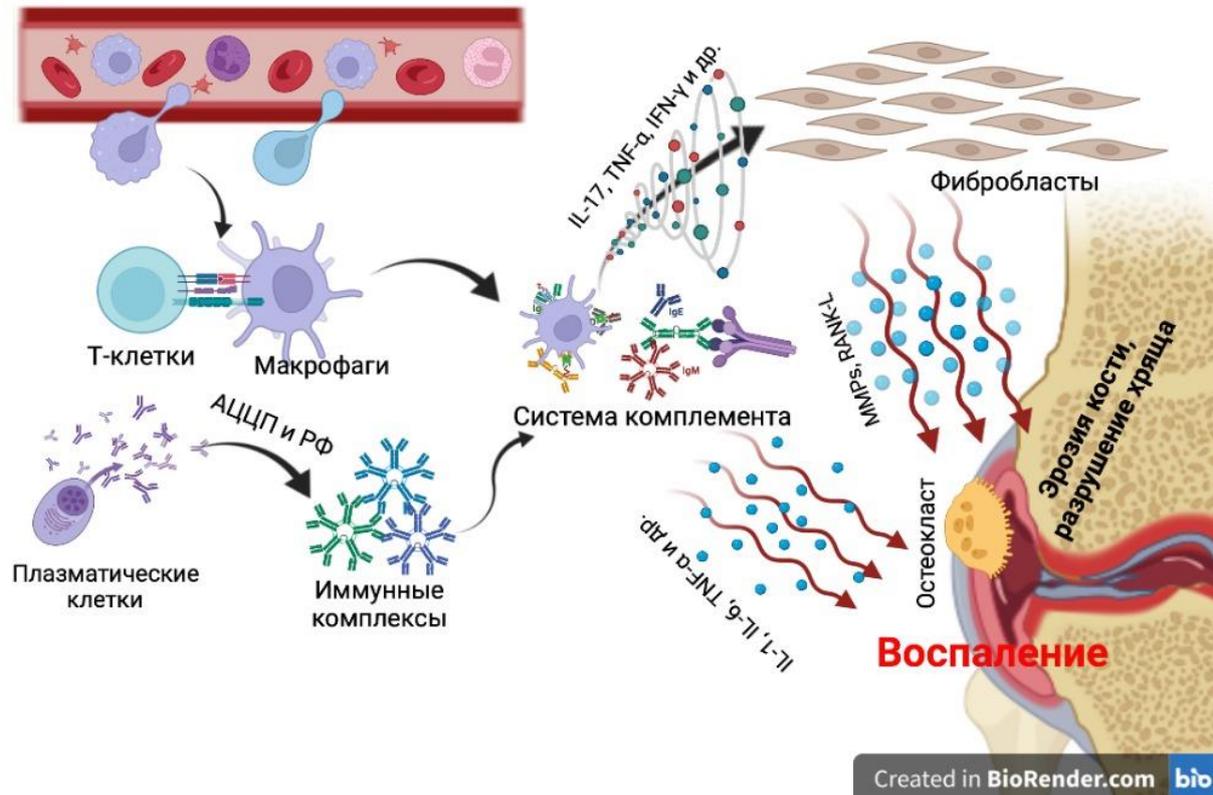


Рисунок 1. Схема патомеханизма РА.

(Figure 1. Scheme of the pathomechanism of RA.)

Моноциты экспрессируют рецепторы хемокинов CCR2 и CX3CR1, которые взаимодействуют с продуцируемыми синовиоцитами лигандами хемокинов CCL2 (MCP-1) и CX3CL1, соответственно, посредством данных связей происходит их миграция в синовиальную оболочку при РА [55]. An Q. и др. обнаружили высокое содержание MCP-1, IL-6, IL-8 и IL-10 в синовиальной жидкости пациентов с РА [5]. Также *Yoon CH и др.* выявили повышенную экспрессию хемокинов CCL2/MCP-1 и CCL7/MCP-3 в сыворотке крови у пациентов с РА до начала лечения [76]. Кроме того, имеются данные о возможности лиганда 1 (CX3CL1 или фракталкин/ligand Fractalkine) регулировать дифференцировку остеокластов, тем самым выполняя важную роль в патогенезе РА не только за счет накопления воспалительных клеток, но и за счет остеокластогенеза [47, 48, 77]. *Román-Fernández I.V. и др.* выявили высокое содержание уровней трансмембранных гликопротеидов CD40 лиганд (CD40L, sCD40L), относящихся к семейству факторов некроза опухоли, у пациентов с РА, и пришли к выводу, что количество CD40L является маркером активности данного заболевания [57].

Eotaxin-1 (также известный как CCL11), вырабатываемый лейкоцитами и клетками, экспрессия

которого на эпителиальных клетках и фибробластах индуцируется провоспалительными цитокинами (в основном TNF- α), посредством связывания с рецепторами хемокинов CCR3 индуцирует миграцию некоторых типов лейкоцитов, таких как эозинофилы, базофилы, макрофаги и дендритные клетки [32, 79]. Имеются данные о том, что концентрация CCL11 повышена у пациентов с РА до начала заболевания в сравнении со здоровыми лицами контрольной группы, и уровни данного показателя имеет тенденцию к увеличению после начала РА [49]. *Wakabayashi и др.* также сообщают, что концентрация CCL11 у пациентов с РА значительно выше не только в сыворотке крови, чем у здоровых лиц, но и в синовиальной жидкости, чем у пациентов с остеоартрозом [70].

Фактор роста фибробластов 2 (FGF-2, также известный как основной FGF) относится к семейству из более чем 15 членов FGF, гепарин-связывающих белков, посредством которых происходит эпителиально-мезенхимальный переход клеток, иными словами FGF участвуют в ангиогенезе, заживлении ран и эмбриональном развитии [36]. А транспорт воспалительных клеток в суставы при помощи активации ангиогенеза поддерживает воспаление при РА [71]. FGF-2 экспрессируется в большом количестве у

пациентов с РА как в синовиальной ткани, так и в синовиальной жидкости [78]. Кроме того, в синовиальной жидкости при РА значительно повышены уровни цитокинов, связанных со стромальными клетками и макрофагами, включая эпидермальный фактор роста (EGF), который может активировать синтез ДНК и клеточную пролиферацию

[72]. Также из ангиогенных факторов при РА отмечается повышенная концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови и в синовиальной ткани [1, 25], который экспрессируется в ответ на TNF- α , тем самым увеличивая проницаемость эндотелия, отек и стимулируя ангиогенез [13]. Подробнее о функциях вышеупомянутых цитокинов указано в таблице 1.

Таблица 1.

Функции цитокинов, вовлеченных в патогенез РА [3, 41, 67].

(Table 1. Functions of cytokines involved in the pathogenesis of RA [3, 41, 67]).

Цитокин	Клетки – источники	Клетки – мишени	Основная функция
1	2	3	4
IL-1 α и IL-1 β	Макрофаги, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты, клетки синовиальной оболочки	Т-клетки, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки	Пирогенная, провоспалительная функции; пролиферация и дифференцировка Th17 клеток; пролиферация мезенхимальных стволовых клеток
IL-1Ra	Моноциты, макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, эпителиальные и эндотелиальные клетки	Т-клетки, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки	Антагонизм IL-1
IL-2	CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетки, дендритные клетки, естественные киллеры, тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки	CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетки, В-клетки, естественные киллеры, врожденные лимфоидные клетки	Пролиферация эффекторных Т- и В-клеток; развитие регуляторных Т-лимфоцитов; дифференцировка и пролиферация естественных киллеров; стимуляция синтеза антител; пролиферация и выработка цитокинов во врожденных лимфоидных клетках
IL-3	Т-клетки, естественные киллеры	Стволовые клетки	Пролиферация и дифференцировка гемопозитических предшественников
IL-4	Т-хелперы	Т-клетки, В-клетки, макрофаги	Индукция дифференцировки Th2; стимуляция выработки IgG и IgE; усиление экспрессии основного комплекса гистосовместимости II класса
IL-5	Т-хелперы	Эозинофилы, В-клетки	Пролиферация и созревание, стимуляция выработки IgA и IgM
IL-6	Т-хелперы, макрофаги, фибробласты	Активированные В-клетки, плазматические клетки	Дифференцировка Т-клеток; выработка IgG, IgM и IgA; участие в остеокластогенезе; неоангиогенез; синовиальная пролиферация фибробластов
IL-7	Мезенхимальные стромальные клетки, эпителиальные клетки	Стволовые клетки	Фактор роста В- и Т-клеток
IL-8	Макрофаги	Нейтрофилы	Хемоаттрактант нейтрофилов, естественных киллеров, Т-клеток, базофилов и эозинофилов; мобилизация гемопозитических стволовых клеток; ангиогенез
IL-9	Т-клетки	Т-клетки	Рост и пролиферация
IL-10	Т-клетки	В-клетки, макрофаги	Иммуносупрессивный эффект посредством прямого воздействия на подмножество клеток; подавление IgE и индукция IgG посредством В-клеток
IL-12	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы	Т-клетки (Th1), естественные киллеры	Развитие и поддержание Th1-клеток; активация естественных киллеров; поддержка созревания дендритных клеток; индукция цитотоксичности
IL-13	Т-клетки, естественные киллеры, тучные клетки; базофилы, эозинофилы, врожденные лимфоидные клетки	В-клетки, тучные клетки, эпителиальные клетки, эозинофилы, гладкомышечные клетки и макрофаги	активация эозинофилов и тучных клеток; выработка IgG4 и IgE; регуляция CD23, основного комплекса гистосовместимости II класса на В-клетках; защита от паразитарных инфекций

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4
IL-15	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, CD4 ⁺ Т-клетки, фибробласты, эпителиальные клетки, стромальные клетки костного мозга	Естественные киллеры, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, Т- и В-клетки	Активация Т-клеток; пролиферация и активация естественных киллеров; дифференцировка $\gamma\delta$ Т-клеток; гомеостаз CD81 клеток памяти, естественных киллеров; усиление дифференцировки Th2; предотвращение апоптоза нейтрофилов и эозинофилов
IL-17A	Th17 клетки, CD81 Т-клетки, естественные киллеры, $\gamma\delta$ Т-клетки, нейтрофилы, врожденные лимфоидные клетки	Эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, моноциты, макрофаги, В- и Т-лимфоциты, стромальные клетки костного мозга	Индукция провоспалительных цитокинов, хемокинов и металлопротеаз; активация нейтрофилов
TNF- α	Макрофаги	Макрофаги	Активация клеток фагоцитов; эндотоксический шок
TNF- β	Т-клетки	Фагоциты, опухолевые клетки	Хемотаксическая, фагоцитарная, онкостатическая функции, индукция многих цитокинов
IFN- α	Лейкоциты	Различные	Противовирусный эффект
IFN- γ	Т-клетки	Различные	Противовирусный эффект; активация макрофагов; увеличивает функцию нейтрофилов и моноцитов, экспрессию основного комплекса гистосовместимости - I и - II в клетках
G-CSF	Фибробласты, эндотелий	Стволовые клетки	Выработка гранулоцитов
GM-CSF	Т-клетки, макрофаги, фибробласты	Стволовые клетки	Выработка гранулоцитов, моноцитов, эозинофилов
TGF- β	Т- и В-клетки	Активированные Т- и В-клетки	Подавляют пролиферацию Т- и В-клеток; подавляют кроветворение; способствуют заживлению ран

Японские исследователи утверждают, что определение секретируемых различными клетками внеклеточных везикул (EV) в качестве нового типа биомаркеров, которые содержат уникальные белки, отражающие клетки происхождения, могут быть полезными для мониторинга состояния активации общих CD4⁺, CD8⁺ и Т-клеток Th1/TC1-типа [50]. Учитывая, что при РА содержание CD4⁺ Т-клеток превосходит содержание CD8⁺ Т-клеток, и абсолютное количество циркулирующих CD8⁺ Т-клеток в активной фазе в пределах нормы, но значительно ниже в период ремиссии [12, 44], оценка циркулирующих внеклеточных везикул (EV) может иметь значение для определения активности РА.

Есть сообщения о новом биомаркере 14-3-3 η , представляющий собой белки, обнаруживаемые внеклеточно в суставах пациентов с РА, который способствует усилению экспрессии медиаторов провоспаления и воспаления, связанных с патогенезом РА, и вызывает выработку аутоантител к нативному белку; повышенное содержание 14-3-3 η имеет связь с более тяжелой эрозией суставов и плохоподдающейся терапией [26, 80, 81]. Кроме того потенциальным диагностическим и прогностическим маркером при РА признаны антитела к карбамиллированному белку (anti-CaP), которые можно обнаружить у АЦЦП-негативных пациентов [7].

Выводы

Иммунологический профиль пациентов с РА в настоящее время является актуальной и недостаточно изученной проблемой, в том числе и в Казахстане.

Имеющиеся данные о концентрациях ряда цитокинов, таких как интерлейкины, интерфероны, TNF- α , IP-10, EGF, FGF-2, Eotaxin/CCL11 и др. необходимы для поиска различных способов сохранения баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, что считается догмой патогенеза РА. Кроме того анализ последних источников показал необходимость исследования уровней цитокинов и хемокинов не только в сыворотке крови, но и в синовиальной жидкости и тканях суставов, вовлеченных в патологический процесс. Изучение новых типов биомаркеров, как anti-CaP, EV, 14-3-3 η может быть полезным для ранней диагностики РА.

Принимая во внимание возможные предрасполагающие этиологические факторы, иммунопатогенетические данные, заболеваемость, наличие и применение только двух маркеров для диагностики, высокую инвалидизацию и экономический ущерб от РА, данная проблема требует особого внимания.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: Отсутствует, данный материал не был ранее заявлен для публикации в других изданиях.

Финансирование: Данная обзорная статья выполнена в рамках исследования по проекту AP08052703 «Определение микробиотических и геномных биомаркеров ревматоидного артрита в Казахской популяции».

Литература:

1. Achudhan D., Liu S.C., Lin Y.Y., Lee H.P., Wang S.W., Huang W.C., Wu Y.C., Kuo Y.H., Tang C.H. Antcin K inhibits VEGF-dependent angiogenesis in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts // *J Food Biochem.* 2022 Jan;46(1):e14022. doi: 10.1111/jfbc.14022. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34841538.
2. Akash M.S., Rehman K., Chen S. IL-1Ra and its delivery strategies: inserting the association in perspective // *Pharm Res.* 2013 Nov;30(11):2951-66. doi: 10.1007/s11095-013-1118-0. Epub 2013 Jun 22. PMID: 23794040.
3. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Cramer R., Duan S., Eiwegger T., Eljaszewicz A., Ferstl R., Frei R., Garbani M., Globinska A., Hess L., Huitema C. et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases // *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct; 138(4):984-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033. Epub 2016 Aug 28. PMID: 27577879.
4. Andersson K.M., Cavallini N.F., Hu D., Brissler M., Cialic R., Valadi H., Erlandsson M.C., Silfverswärd S., Pullerits R., Kuchroo V.K., Weiner H.L., Bokarewa M.I. Pathogenic Transdifferentiation of Th17 Cells Contribute to Perpetuation of Rheumatoid Arthritis during Anti-TNF Treatment // *Mol Med.* 2015 Jun 4;21(1):536-43. doi: 10.2119/molmed.2015.00057. PMID: 26062018; PMCID: PMC4607618.
5. An Q., Yan W., Zhao Y., Yu K. Enhanced neutrophil autophagy and increased concentrations of IL-6, IL-8, IL-10 and MCP-1 in rheumatoid arthritis // *Int Immunopharmacol.* 2018 Dec;65:119-128. doi: 10.1016/j.intimp.2018.09.011. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30312880.
6. Argul Issilbayeva, Kushugulova A., Meiramova A., Kozhakhmetov S., Akhmetova Zh., Nurgazyev M., Chulenbayeva L., Babenko D., Kunz Je., Ainabekova B. Epidemiological Trends of Rheumatoid Arthritis and PADI4, PTPN22, and HLA-DRB9 Genes Distribution in the Kazakhstan Population // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2021 Aug 20; 9(B):747-757.
7. Atzeni F., Talotta R., Masala I.F., Bongiovanni S., Boccassini L., Sarzi-Puttini P. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2017 Aug;19(8):512-516. PMID: 28825772.
8. Azizieh F.Y., Al Jarallah K., Shehab D., Gupta R., Dingle K., Raghupathy R. Patterns of circulatory and peripheral blood mononuclear cytokines in rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* 2017 Oct;37(10):1727-1734. doi: 10.1007/s00296-017-3774-6. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28726020.
9. Bahlas S., Damiati L., Dandachi N., Sait H., Alsefri M., Pushparaj P.N. Rapid immunoprofiling of cytokines, chemokines and growth factors in patients with active rheumatoid arthritis using Luminex Multiple Analyte Profiling technology for precision medicine // *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jan-Feb;37(1):112-119. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29998825.
10. Bamias G., Arseneau K.O., Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity // *Curr Opin Gastroenterol.* 2014 Nov;30(6):547-52. doi: 10.1097/MOG.000000000000118. PMID: 25203451; PMCID: PMC4234041.
11. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment // *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-507. doi: 10.1159/000493390. Epub 2018 Sep 2. PMID: 30173215; PMCID: PMC6422329.
12. Carvalheiro H., Duarte C., Silva-Cardoso S., da Silva J.A., Souto-Carneiro M.M. CD8+ T cell profiles in patients with rheumatoid arthritis and their relationship to disease activity // *Arthritis Rheumatol.* 2015 Feb;67(2):363-71. doi: 10.1002/art.38941. PMID: 25370956.
13. Chen Z., Wang H., Xia Y., Yan F., Lu Y. Therapeutic Potential of Mesenchymal Cell-Derived miRNA-150-5p-Expressing Exosomes in Rheumatoid Arthritis Mediated by the Modulation of MMP14 and VEGF // *J Immunol.* 2018 Oct 15;201(8):2472-2482. doi: 10.4049/jimmunol.1800304. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30224512; PMCID: PMC6176104.
14. Chriswell M.E., Kuhn K.A. Microbiota-mediated mucosal inflammation in arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Dec. 33(6):101492. doi: 10.1016/j.berh.2020.101492. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32151461; PMCID: PMC7709780.
15. Cooney L.A., Fox D.A. Regulation of Th17 maturation by interleukin 4 // *Crit Rev Immunol.* 2013. 33(5):379-87. doi: 10.1615/critrevimmunol.2013007096. PMID: 24099299.
16. Darrah E., Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination // *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Jan;30(1):72-78. doi: 10.1097/BOR.0000000000000452. PMID: 28937414; PMCID: PMC5848217.
17. Deng C., Peng N., Tang Y., Yu N., Wang C., Cai X., Zhang L., Hu D., Ciccia F., Lu L. Roles of IL-25 in Type 2 Inflammation and Autoimmune Pathogenesis // *Front Immunol.* 2021 May 28;12:691559. doi: 10.3389/fimmu.2021.691559. PMID: 34122457; PMCID: PMC8194343.
18. Deng Z., Hu W., Ai H., Chen Y., Dong S. The Dramatic Role of IFN Family in Aberrant Inflammatory Osteolysis // *Curr Gene Ther.* 2021;21(2):112-129. doi: 10.2174/1566523220666201127114845. PMID: 33245272.
19. Dinarello C.A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans // *Semin Immunol.* 2013 Dec 15;25(6):469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24275598; PMCID: PMC3953875.
20. Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells // *Annu Rev Immunol.* 2021 Apr 26;39:51-76. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053702. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33428453.
21. Eriksson K., Fei G., Lundmark A., Benchimol D., Lee L., Hu Y.O.O., Kats A., Saevarsdottir S., Catrina A.I., Klinge B., Andersson A.F., Klareskog L., Lundberg K., Jansson L., Yucel-Lindberg T. Periodontal Health and Oral Microbiota in Patients with Rheumatoid Arthritis // *J Clin Med.* 2019 May 8;8(5):630. doi: 10.3390/jcm8050630. PMID: 31072030; PMCID: PMC6572048.
22. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis // *Immunity.* 2017 Feb 21;46(2):183-196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006. PMID: 28228278; PMCID: PMC5385708.
23. Funes S.C., Rios M., Escobar-Vera J., Kalergis A.M. Implications of macrophage polarization in

- autoimmunity // *Immunology*. 2018 Jun;154(2):186-195. doi: 10.1111/imm.12910. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29455468; PMCID: PMC5980179.
24. Georg Schett, Iain B. McInnes, Markus F. Neurath. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. August 12, 2021 // *N Engl J Med* 2021; 385:628-639. DOI: 10.1056/NEJMra1909094.
25. Gong Y., Yu Z., Wang Y., Xiong Y., Zhou Y., Liao C.X., Li Y., Luo Y., Bai Y., Chen B., Tang Y., Wu P. Effect of Moxibustion on HIF-1 α and VEGF Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis // *Pain Res Manag*. 2019 Nov 27;2019:4705247. doi: 10.1155/2019/4705247. PMID: 31885755; PMCID: PMC6900949.
26. Guan S.Z., Yang Y.Q., Bai X., Wang Y., Feng K.Q., Zhang H.J., Dong M., Yang H.W., Li H.Q. Serum IL-33 Could Improve the Diagnostic Rate of Rheumatoid Arthritis and Correlates to Disease Activity // *Ann Clin Lab Sci*. 2019 Jan;49(1):57-62. PMID: 30814078.
27. Harrell C.R., Markovic B.S., Fellbaum C., Arsenijevic N., Djonov V., Volarevic V. The role of Interleukin 1 receptor antagonist in mesenchymal stem cell-based tissue repair and regeneration // *Biofactors*. 2020 Mar;46(2):263-275. doi: 10.1002/biof.1587. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31755595.
28. Hu J., Li H., Chi G., Yang Z., Zhao Y., Liu W., Zhang C. IL-1RA gene-transfected bone marrow-derived mesenchymal stem cells in APA microcapsules could alleviate rheumatoid arthritis // *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jan 15;8(1):706-13. PMID: 25785047; PMCID: PMC4358502.
29. Iwaszko M., Biały S., Bogunia-Kubik K. Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis // *Cells*. 2021 Nov 3;10(11):3000. doi: 10.3390/cells10113000. PMID: 34831223; PMCID: PMC8616130.
30. Jäger E., Murthy S., Schmidt C., Hahn M., Strobel S., Peters A., Stäubert C., Sungur P., Venus T., Geisler M., Radusheva V., Raps S., Rothe K., Scholz R., Jung S., Wagner S., Pierer M., Seifert O., Chang W., Estrela-Lopis I., Raulien N. et al. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calciprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis // *Nat Commun*. 2020 Aug 25;11(1):4243. doi: 10.1038/s41467-020-17749-6. PMID: 32843625; PMCID: PMC7447633.
31. Johansson L., Sherina N.Y., Kharlamova N., Potempa B., Larsson B., Israelsson L., Potempa J., Rantapää-Dahlqvist S., Lundberg K. Concentration of antibodies against *Porphyromonas gingivalis* is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*, 2016. 18.
32. Kindstedt E., Holm C.K., Sulniute R., Martinez-Carrasco I., Lundmark R., Lundberg P. CCL11, a novel mediator of inflammatory bone resorption // *Sci Rep*. 2017 Jul 13;7(1):5334. doi: 10.1038/s41598-017-05654-w. PMID: 28706221; PMCID: PMC5509729.
33. Kobayashi T., Yoshie H. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis // *Curr Oral Health Rep*. 2015;2(1):1-8. doi: 10.1007/s40496-014-0039-2. PMID: 25657893; PMCID: PMC4312392.
34. König M.F., Abusleme L., Reinholdt J., Palmer R.J., Teles R.P., Sampson K., Rosen A., Nigrovic P.A., Sokolove J., Giles J.T., Moutsopoulos N.M., Andrade F. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis // *Sci Transl Med*. 2016 Dec 14;8(369):369ra176. doi: 10.1126/scitranslmed.aaj1921. PMID: 27974664; PMCID: PMC5384717.
35. Kouri V.P., Oikkonen J., Ainola M., Li T.F., Björkman L., Kontinen Y.T., Mandelin J. Neutrophils produce interleukin-17B in rheumatoid synovial tissue // *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):39-47. doi: 10.1093/rheumatology/ket309. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24056520.
36. Larose H., Shami A.N., Abbott H., Manske G., Lei L., Hammoud S.S. Gametogenesis: A journey from inception to conception // *Curr Top Dev Biol*. 2019;132:257-310. doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.12.006. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30797511; PMCID: PMC7133493.
37. Lavocat F., Ndongo-Thiam N., Miossec P. Interleukin-25 Produced by Synoviocytes Has Anti-inflammatory Effects by Acting As a Receptor Antagonist for Interleukin-17A Function // *Front Immunol*. 2017 May 31;8:647. doi: 10.3389/fimmu.2017.00647. PMID: 28620392; PMCID: PMC5449741.
38. Lee J.E., Kim I.J., Cho M.S., Lee J. A Case of Rheumatoid Vasculitis Involving Hepatic Artery in Early Rheumatoid Arthritis // *J Korean Med Sci*. 2017 Jul;32(7):1207-1210. doi: 10.3346/jkms.2017.32.7.1207. PMID: 28581281; PMCID: PMC5461328.
39. Lee J.Y., Choi I.A., Kim J., Kim K., Lee E.Y., Lee E.B., Lee Y., Song Y. Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA // *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2015. 16.
40. Lin Y.J., Anzaghe M., Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):880. doi: 10.3390/cells9040880. PMID: 32260219; PMCID: PMC7226834.
41. Lucchino B., Spinelli F.R., Iannuccelli C., Guzzo M.P., Conti F., Di Franco M. Mucosa-Environment Interactions in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2019 Jul 10;8(7):700. doi: 10.3390/cells8070700. PMID: 31295951; PMCID: PMC6678242.
42. Lv M., Miao J., Zhao P., Luo X., Han Q., Wu Z., Zhang K., Zhu P. CD147-mediated chemotaxis of CD4+CD161+ T cells may contribute to local inflammation in rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol*. 2018 Jan;37(1):59-66. doi: 10.1007/s10067-017-3800-9. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28948414.
43. Miao J., Zhang K., Lv M., Li Q., Zheng Z., Han Q., Guo N., Fan C., Zhu P. Circulating Th17 and Th1 cells expressing CD161 are associated with disease activity in rheumatoid arthritis // *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):194-201. doi: 10.3109/03009742.2013.846407. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24392804.
44. Miao J., Zhang K., Qiu F., Li T., Lv M., Guo N., Han Q., Zhu P. Percentages of CD4+CD161+ and CD4-CD8-CD161+ T cells in the synovial fluid are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis // *Mediators Inflamm*. 2015;2015:563713. doi: 10.1155/2015/563713. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25960619; PMCID: PMC4415659.

45. Min H.K., Won J.Y., Kim B.M., Lee K.A., Lee S.J., Lee S.H., Kim H.R., Kim K.W. Interleukin (IL)-25 suppresses IL-22-induced osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis via STAT3 and p38 MAPK/I κ B α pathway // *Arthritis Res Ther.* 2020 Sep 23;22(1):222. doi: 10.1186/s13075-020-02315-8. PMID: 32972460; PMCID: PMC7517649.
46. Mondal S., Kundu M., Jana M., Roy A., Rangasamy S.B., Modi K.K., Wallace J., Albalawi Y.A., Balabanov R., Pahan K. IL-12 p40 monomer is different from other IL-12 family members to selectively inhibit IL-12R β 1 internalization and suppress EAE // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Sep 1;117(35):21557-21567. doi: 10.1073/pnas.2000653117. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32817415; PMCID: PMC7474649.
47. Muraoka S., Kaneko K., Motomura K., Nishio J., Nanki T. CX3CL1/fractalkine regulates the differentiation of human peripheral blood monocytes and monocyte-derived dendritic cells into osteoclasts // *Cytokine.* 2021 Oct;146:155652. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155652. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34325117.
48. Nanki T., Imai T., Kawai S. Fractalkine/CX3CL1 in rheumatoid arthritis // *Mod Rheumatol.* 2017 May;27(3):392-397. doi: 10.1080/14397595.2016.1213481. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27484962.
49. Nocturne G., Seror R., Fogel O., Belkhir R., Boudaoud S., Saraux A., Larroche C., Le Guern V., Gottenberg J.E., Mariette X. CXCL13 and CCL11 Serum Levels and Lymphoma and Disease Activity in Primary Sjögren's Syndrome // *Arthritis Rheumatol.* 2015 Dec;67(12):3226-33. doi: 10.1002/art.39315. PMID: 26359802.
50. Oba R., Isomura M., Igarashi A., Nagata K. Circulating CD3+HLA-DR+ Extracellular Vesicles as a Marker for Th1/Tc1-Type Immune Responses // *J Immunol Res.* 2019 May 8;2019:6720819. doi: 10.1155/2019/6720819. PMID: 31205958; PMCID: PMC6530242.
51. Oluwagbemigun K., Yucel-Lindberg T., Dietrich T., Tour G., Sherina N.Y., Hansson M., Bergmann M.M., Lundberg K., Boeing H. A cross-sectional investigation into the association between Porphyromonas gingivalis and autoantibodies to citrullinated proteins in a German population // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2019. 11.
52. Paradowska-Gorycka A., Sowinska A., Stypińska B., Haladyj E., Pawlik A., Romanowska-Próchnicka K., Olesinska M. IL-12B Gene Polymorphisms and IL-12 p70 Serum Levels Among Patients with Rheumatoid Arthritis // *Scand J Immunol.* 2017 Feb;85(2):147-154. doi: 10.1111/sji.12514. PMID: 27896842.
53. Paradowska-Gorycka A., Wajda A., Romanowska-Próchnicka K., Walczuk E., Kuca-Warnawin E., Kmiolek T., Stypinska B., Rzeszotarska E., Majewski D., Jagodzinski P.P., Pawlik A. Th17/Treg-Related Transcriptional Factor Expression and Cytokine Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis // *Front Immunol.* 2020 Dec 11;11:572858. doi: 10.3389/fimmu.2020.572858. PMID: 33362761; PMCID: PMC7759671.
54. Pizarro T.T., Dinarello C.A., Cominelli F. Editorial: Cytokines and Intestinal Mucosal Immunity // *Front Immunol.* 2021 May 14;12:698693. doi: 10.3389/fimmu.2021.698693. PMID: 34054881; PMCID: PMC8161542.
55. Rana A.K., Li Y., Dang Q., Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis // *Int Immunopharmacol.* 2018 Dec;65:348-359. doi: 10.1016/j.intimp.2018.10.016. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30366278.
56. Rao D.A., Gurish M.F., Marshall J.L., Slowikowski K., Fonseka C.Y., Liu Y., Donlin L.T., Henderson L.A., Wei K., Mizoguchi F., Teslovich N.C., Weinblatt M.E., Massarotti E.M. et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis // *Nature.* 2017 Feb 1;542(7639):110-114. doi: 10.1038/nature20810. PMID: 28150777; PMCID: PMC5349321.
57. Román-Fernández I.V., García-Chagollán M., Cerpa-Cruz S., Jave-Suárez L.F., Palafox-Sánchez C.A., García-Arellano S., Sánchez-Zuno G.A., Muñoz-Valle J.F. Assessment of CD40 and CD40L expression in rheumatoid arthritis patients, association with clinical features and DAS28 // *Clin Exp Med.* 2019 Nov;19(4):427-437. doi: 10.1007/s10238-019-00568-5. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31313080.
58. Scher J.U., Szczesnak A., Longman R.S., Segata N., Ubeda C., Bielski C., Rostron T., Cerundolo V., Pamer E.G., Abramson S.B., Huttenhower C., Littman D.R. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis // *Elife.* 2013 Nov 5;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202. PMID: 24192039; PMCID: PMC3816614.
59. Scherer H.U., Häupl T., Burmester G.R. The etiology of rheumatoid arthritis // *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31980337.
60. Siloși I., Boldeanu M.V., Cojocaru M., Biciușcă V., Pădureanu V., Bogdan M., Badea R.G., Avramescu C., Petrescu I.O., Petrescu F., Siloși C.A. The Relationship of Cytokines IL-13 and IL-17 with Autoantibodies Profile in Early Rheumatoid Arthritis // *J Immunol Res.* 2016;2016:3109135. doi: 10.1155/2016/3109135. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27579330; PMCID: PMC4989068.
61. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3. Erratum in: *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):1984. PMID: 27156434.
62. Stadhouders R., Lubberts E., Hendriks R.W. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity // *J Autoimmun.* 2018 Feb;87:1-15. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.007. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29275836.
63. Su X., Huang Q., Chen J., Wang M., Pan H., Wang R., Zhou H., Zhou Z., Liu J., Yang F., Li T., Liu L. Calycosin suppresses expression of pro-inflammatory cytokines via the activation of p62/Nrf2-linked heme oxygenase 1 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts // *Pharmacol Res.* 2016 Nov;113(Pt A):695-704. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.031. Epub 2016 Sep 24. PMID: 27678042.
64. Tardito S., Martinelli G., Soldano S., Paolino S., Pacini G., Patane M., Alessandri E., Smith V., Cutolo M. Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: A

- systematic review // *Autoimmun Rev.* 2019 Nov;18(11):102397. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102397. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520798.
65. *Tiwari V., Jandu J.S., Bergman M.J.* Rheumatoid Factor. 2021 Jul 28. In: *StatPearls [Internet] // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan – PMID: 30422493.*
66. *Turdalin N.B., Gabdulina G.Kh., Aubakirova B.A., Amanzholova A.S., Smagulova G.A.* Revmatoidnyi artrit. Klinicheskii protokol MZ RK №12 ot 29 sentyabrya 2016 goda.
67. *Turner M.D., Nedjai B., Hurst T., Pennington D.J.* Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease // *Biochim Biophys Acta.* 2014 Nov. 1843(11):2563-2582. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24892271.
68. *van Hamburg J.P., Tas S.W.* Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis // *J Autoimmun.* 2018 Feb;87:69-81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29254845.
69. *Vassallo R., Luckey D., Behrens M., Madden B., Luthra H., David C., Taneja V.* Cellular and humoral immunity in arthritis are profoundly influenced by the interaction between cigarette smoke effects and host HLA-DR and DQ genes // *Clin Immunol.* 2014 May-Jun;152(1-2):25-35. doi: 10.1016/j.clim.2014.02.002. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24631425; PMCID: PMC4004713.
70. *Wakabayashi K., Isozaki T., Tsubokura Y., Fukuse S., Kasama T.* Eotaxin-1/CCL11 is involved in cell migration in rheumatoid arthritis // *Sci Rep.* 2021 Apr 12;11(1):7937. doi: 10.1038/s41598-021-87199-7. PMID: 33846499; PMCID: PMC8041786.
71. *Wang C.H., Yao H., Chen L.N., Jia J.F., Wang L., Dai J.Y., Zheng Z.H., Chen Z.N., Zhu P.* CD147 induces angiogenesis through a vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible transcription factor 1 α -mediated pathway in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):1818-27. doi: 10.1002/art.34341. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22170561.
72. *Wang L., Bo L., Yan T., Zhang H., Zhou G., Liu R.* EGF rs11568835 G/A polymorphism is associated with increased risk of rheumatoid arthritis // *Biomarkers.* 2014 Nov;19(7):563-6. doi: 10.3109/1354750X.2014.946450. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25089940.
73. *Wasserman A.* Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management // *Am Fam Physician.* 2018 Apr 1;97(7):455-462. PMID: 29671563.
74. *Wu C.Y., Yang H.Y., Lai J.H.* Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis // *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 4;21(11):4015. doi: 10.3390/ijms21114015. PMID: 32512739; PMCID: PMC7312469.
75. *Wu R., Li N., Zhao X., Ding T., Xue H., Gao C., Li X., Wang C.* Low-dose Interleukin-2: Biology and therapeutic prospects in rheumatoid arthritis // *Autoimmun Rev.* 2020 Oct;19(10):102645. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102645. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32801037.
76. *Yoon C.H., Chung S.J., Lee S.W., Park Y.B., Lee S.K., Park M.C.* Gallic acid, a natural polyphenolic acid, induces apoptosis and inhibits proinflammatory gene expressions in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes // *Joint Bone Spine.* 2013 May;80(3):274-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.010. Epub 2012 Oct 9. PMID: 23058179.
77. *Zhao L., Wang Q., Zhang C., Huang C.* Genome-wide DNA methylation analysis of articular chondrocytes identifies TRAF1, CTGF, and CX3CL1 genes as hypomethylated in osteoarthritis // *Clin Rheumatol.* 2017 Oct;36(10):2335-2342. doi: 10.1007/s10067-017-3667-9. Epub 2017 May 3. PMID: 28470428.
78. *Zhao S., Wang Y., Hou L., Wang Y., Xu N., Zhang N.* Pentraxin 3 inhibits fibroblast growth factor 2 induced osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis // *Biomed Pharmacother.* 2020 Nov;131:110628. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110628. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32890968.
79. *Zhebrun D.A., Totolyan A.A., Maslyanskii A.L., Titov A.G., Patrukhin A.P., Kostareva A.A., Goltseva I.S.* Synthesis of some CC chemokines and their receptors in the synovium in rheumatoid arthritis // *Bull Exp Biol Med.* 2014 Dec;158(2):192-6. doi: 10.1007/s10517-014-2720-9. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25430645.
80. *Zeng T., Tan L.* 14-3-3 η protein: a promising biomarker for rheumatoid arthritis // *Biomark Med.* 2018 Aug;12(8):917-925. doi: 10.2217/bmm-2017-0385. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30022679.
81. *Zeng T., Tan L., Wu Y., Yu J.* 14-3-3 η Protein in Rheumatoid Arthritis: Promising Diagnostic Marker and Independent Risk Factor for Osteoporosis // *Lab Med.* 2020 Sep 1;51(5):529-539. doi: 10.1093/labmed/lmaa001. PMID: 32080735.

Контактная информация:

Хошанов Ержан Ерланович - Кафедра внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Достык 12/1, кв. 22.

E-mail: erzhanhoshanov@gmail.com

Телефон: +7 776 406 46 06