

© Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф., 2024

УДК 616-092

Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф.**Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита**ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
656038, Барнаул, Россия, пр. Ленина, д. 40

Обзор посвящен современным представлениям о патофизиологии ревматоидного артрита (РА). Рассмотрены основные звенья аутоиммунного процесса с учетом роли общего эпитопа системы лейкоцитарного антигена человека, значение посттрансляционной модификации ряда белков, главным образом цитруллинирования, а также карбамилрования, ацетилирования, в образовании аутоантител. Особо отмечена роль антигенпрезентирующих клеток, в том числе макрофагов, В-лимфоцитов, дендритных клеток в этом процессе. Обсуждаются значимость клеток врожденного и адаптивного иммунитета, особенно В- и Т-клеток, изменения их пролиферации, дифференцировки, а также нарушение баланса хелперных CD4⁺T (Th)-клеток в условиях РА. Рассмотрена важная роль провоспалительных цитокинов и хемокинов в развитии воспалительной реакции синовиальной мембраны пораженных суставов. Подчеркнута важность ряда факторов транскрипции, воздействующих на процессы внутриклеточной сигнальной трансдукции и обеспечивающих динамику аутоиммунного воспаления. Отдельно проанализирована значимость рекрутированных и резидентных синовиальных фибробластов в развитии пролиферативного воспаления с образованием паннуса и последующим воздействием на хрящевую и костную ткань. Обсуждаются механизмы разрушения этих тканей, роль активированных хондроцитов, остеокластов и внутриклеточных биохимических каскадов в обеспечении этого патологического процесса. Особый акцент сделан на развитии локальной гипоксии, как одного из важнейших факторов патогенеза РА. Описаны причины возникновения гипоксии, подчеркивается особая роль фактора транскрипции HIF-1α и его связь с другими участниками патологического процесса при РА, такими как внутриклеточные сигнальные каскады NF-κB, JAK/STAT, PI3K-AKT, Notch. Обсуждается энергетический дисбаланс, возникающий в условиях гипоксии, что обуславливает развитие митохондриальной дисфункции, имеющей важное значение в патогенезе РА, что будет рассмотрено во второй части обзора.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; особенности патогенеза; аутоиммунное воспаление; роль гипоксии**Для цитирования:** Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф. Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита.*Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(4): 59-70.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.59-70

Участие авторов: концепция, написание текста статьи – Рыкунова А.Я.; редактирование, критический анализ – Зверев Я.Ф.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Рыкунова Анна Яковлевна, e-mail: zveranna@mail.ru**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.07.2024

Принята к печати 14.11.2024

Опубликована 20.12.2024

Rykunova A.Ya., Zverev Ya.F.**Modern concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis**Altai State Medical University,
40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation

The review focuses on modern ideas about the pathophysiology of rheumatoid arthritis (RA). The main steps of the autoimmune process are addressed with a consideration of the role of the common epitope in the human leukocyte antigen system as well as the importance of post-translational modification of a number of proteins, primarily citrullination, and also carbamylation and acetylation, in the formation of autoantibodies. The role of antigen-presenting cells, including macrophages, B-lymphocytes, and dendritic cells, in this process is highlighted. The authors discussed the importance of innate and adaptive immune cells, especially B and T cells, changes in their proliferation and differentiation, and the imbalance of helper CD4⁺T (Th) cells in RA. Also, the focus of this review is the contribution of pro-inflammatory cytokines and chemokines to the development of the inflammatory reaction of the synovial membrane of affected joints. The importance of several transcription factors involved in the intracellular signal transduction and providing the dynamics of autoimmune inflammation is emphasized. It was shown that recruited and resident synovial fibroblasts are significant for the development of proliferative inflammation with the formation of pannus and subsequent effects on the cartilage and bone tissue. The authors described the mechanisms for destruction of these tissues and the role

of activated chondrocytes, osteoclasts and intracellular biochemical cascades in maintaining this pathological process. Particular emphasis is placed on the development of local hypoxia as one of the most important factors in the RA pathogenesis. The causes of hypoxia are given along with the special role of the HIF-1 α transcription factor and its connection with other participants in the RA pathological process, such as NF- κ B, JAK/STAT, PI3K-AKT, and Notch. The energy imbalance under hypoxic conditions induces mitochondrial dysfunction, which is important in the pathogenesis of RA. This will be discussed in the second part of the review.

Keywords: rheumatoid arthritis; pathogenetic features; autoimmune inflammation; role of hypoxia

For citation: Rykunova A.Ya., Zverev Ya.F. Modern concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(4) 59–70. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.59-70

Authors' contribution: concept, writing the text of the article – Rykunova A.Ya.; editing, critical analysis – Zverev Ya.F. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Anna Y. Rykunova, e-mail: zveranna@mail.ru

Information about the authors:

Rykunova A.Ya., <https://orcid.org/0000-0002-5889-7071>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 15.07.2024

Accepted 14.11.2024

Published 20.12.2024

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – тяжелое хроническое ревматическое аутоиммунное заболевание, поражающее около 1% взрослого населения и сопровождающееся развитием воспалительного процесса в суставах с последующей инвалидизацией, обусловленной деструкцией хряща и костей и нарушениями других органов. Сегодня не вызывает сомнений, что это заболевание является результатом генетической предрасположенности на фоне определенных способствующих факторов внешней среды. Одной из основных проблем в настоящее время является то, что этиологический фактор РА до сих пор не определен. Это затрудняет своевременную диагностику и радикальное излечение заболевания. Что касается ведущих патофизиологических процессов, характеризующих течение РА, здесь ситуация иная, поскольку за последние десятилетия накоплен огромный массив сведений, позволяющий ответить на многие вопросы, возникающие по ходу изучения этой аутоиммунной патологии. Важное значение, на наш взгляд, имеет понимание патофизиологических процессов, происходящих при РА в воспалительном очаге, локализованном в синовиальной оболочке пораженных суставов и изменений, возникающих на уровне клеток, обеспечивающих развитие этого воспаления.

Поиск литературы для подготовки данного обзора проведен с использованием поисковой системы базы данных PubMed (включая MEDLINE) и Scopus, вплоть до 2024 года. Отечественные работы взяты из различных открытых источников, в частности, из базы дан-

ных eLIBRARY. Поиск сосредоточен на патофизиологических механизмах развития РА с использованием ключевых слов: «ревматоидный артрит», «механизмы развития ревматоидного артрита», «гипоксия и ревматоидный артрит», «ангиогенез при ревматоидном артрите», «митохондриальная дисфункция при ревматоидном артрите», «свободно-радикальное окисление при ревматоидном артрите». Всего было проанализировано 208 статей на русском и английском языках в основном за последние 15 лет.

Основные клеточные механизмы развития ревматоидного артрита

Не вдаваясь в подробности и детали развития РА, исчерпывающе изложенные в целом ряде фундаментальных публикаций последних лет [1-11], отметим, что весьма условно, течение РА можно разбить на 3 фазы: доклиническая, характеризующаяся потерей толерантности к аутоантигену; клинически выраженная с очевидными признаками синовиального воспаления и деструктивная с разрушением хряща, кости и перипартикулярных структур. С перечисленными этапами развития заболевания хорошо согласуется так называемая «гипотеза двух ударов». Согласно этой гипотезе во время «первого удара» происходит первоначальная презентация аутоантигена в местах, удаленных от суставов (лимфоузлы, легочная ткань), во время «второго удара» процесс смещается в суставы с развитием выраженной воспалительной реакции [7, 12]. По ходу заболевания макрофаги, плазматические и дендритные клетки,

лимфоциты, иммунные комплексы пенетрируют синовиальную оболочку и консолидируются в отдельные лимфоидные агрегаты с зародышевыми (герминальными) центрами [5]. Здесь, по-видимому, происходит выработка антител, созревание Т- и В-лимфоцитов, индукция значительного количества провоспалительных цитокинов, активация синовиоцитов, матриксных металлопротеиназ (ММП), хондроцитов (ХЦ), остеокластов (ОК). Это приводит к развитию воспалительной реакции, формированию паннуса, разрушению хряща и кости [10].

Доклиническая фаза РА может длиться годами и характеризуется появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител.

Первым аутоантителом, обнаруженным при РА, является ревматоидный фактор (РФ), определяемый у 50-80% пациентов и ассоциированный с ухудшением течения заболевания, хотя последнее утверждение до сих пор является предметом дискуссий, как и понимание роли этого аутоантитела при РА [10, 12]. Установлено что IgG-, IgM-, IgA-изотипы РФ прямо взаимодействуют с Fc-фрагментом IgG. Полагают, что иммунные комплексы, образующиеся при взаимодействии РФ с антигеном, усиливают воспаление в синовиальной оболочке суставов, способствуя выработке провоспалительных цитокинов, активируя систему комплемента и рекрутируя нейтрофилы [6, 8].

Существенное внимание уделяется сегодня аутоантителам к белкам, подвергшимся посттрансляционным модификациям. Наибольшее значение имеют, по-видимому, аутоантитела к цитруллинированным белкам (АСРА), являющиеся более специфичными для РА, чем РФ и обнаруживаемые у 50-60% пациентов с ранней фазой и у 60-90% лиц с установленным диагнозом РА. Цитруллинирование представляет собой необратимую посттрансляционную модификацию ряда белков, опосредованную пептидил-аргинин деминазами (PAD) -2 и -4, которые активируются повышенной внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} . В результате происходит замена аминокислоты аргинина на цитруллин. В настоящее время установлено, что некоторые цитруллинированные белки гистонов, коллаген II типа, филлагрин, α -энолаза, фибриноген, фибронектин, виментин, иммуноглобулин-связывающий белок (BiP) становятся у пациентов с РА мишенью для АСРА [1, 10, 11]. Значение образовавшихся АСРА позволило ряду исследователей в свое время назвать эти аутоантитела «искрой, поджигающей огонь» [13], ответственными за порочный круг, характеризующий хроническое течение РА. Согласно существующему

мнению, образование АСРА в результате цитруллинирования как внутриклеточных, так и внеклеточных белков, происходящего скорее всего в легких, слизистой ротовой полости, кишечнике генетически предрасположенных лиц, можно рассматривать как ответ иммунной системы с помощью активированных благодаря повышенной концентрации Ca^{2+} PAD [Veale, Fearon, 2017]. Значимость цитруллинированных белков хорошо согласуется с гипотезой об «общем эпитопе», как генетическом факторе, располагающем к развитию РА. В 1987 г. Р.К. Gregersen и соавторы предложили гипотезу «общего эпитопа», которая стала важным этапом в понимании особенностей патогенеза РА. Выяснилось, что у предрасположенных к РА пациентов имеются определенные аллели (DRB4 и DRB6) системы лейкоцитарного антигена человека (HLA), являющегося человеческой версией главного комплекса гистосовместимости II класса (МНСII), локализованного на хромосоме 6 [14]. Отмеченные аллели содержат консервативные последовательности из 5 аминокислот QRRAA (глутамин-лейцин-аргинин-аланин-аланин), обеспечивающие чувствительность к РА. Приведенная аминокислотная последовательность получила название общий эпитоп (HLA-SE). Примечательно, что пока только у АСРА-положительных пациентов с РА удалось выявить ассоциацию с этими аллелями. Показано, что аллели HLA-SE связывают преимущественно цитруллинированные белки, увеличивая количество пептидных комплексов на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК), таких как дендритные клетки (ДК), макрофаги и нейтрофилы. АПК с цитруллинированными антигенами в комплексе с HLA-SE перемещаются в дренирующие лимфоузлы, где активируют иммунные Т-клетки.

К аутоантителам, выявляемым при РА, относятся также другие продукты посттрансляционной модификации, образующиеся в результате карбамилирования, к которым относятся антикарбамилированные белки (anti-Carb). Карбамилирование представляет собой неферментную посттрансляционную модификацию, в ходе которой происходит взаимодействие изоциановой кислоты со свободными аминогруппами аминокислот, что обуславливает конверсию лизина в гомоцитруллин. Показано, что карбамилированные белки активируют иммунный ответ Т-клеток, выработку антител и провоспалительных цитокинов, а anti-Carb положительно коррелируют с активностью РА и инвалидизацией пациентов. Вместе с тем, следует отметить, что прямой корреляции между anti-Carb, РФ и АСРА не обнаружено, и для более ранней и точной диагностики РА, по-видимому, следует одновременно опре-

делять в комплексе вышеуказанную комбинацию аутоантител [8].

Посттрансляционная модификация лежит также в основе ацетилирования ряда белков (ААРА) и обнаруживается примерно у 40% пациентов с РА, в основном относящихся к АСРА-позитивной подгруппе. По-видимому, антитела пациентов с РА распознают ацетилизины, образующиеся у эукариотов с помощью ферментативных реакций. Представляется важным, что способность к ацетилированию собственных белков выявлена у бактерий, что можно ожидать и в отношении пептидов человека. А это указывает на возможность вовлечения изменений микробиома хозяина в развитие РА [1, 15, 16].

Не исключено, что высокой иммуногенностью, обеспечивающей участие в патогенезе РА, обладают обнаруженные при этом заболевании аутоантитела к малоновому диальдегиду и малоновому диальдегиду-ацетальдегиду, а также к уже упоминавшемуся ферменту PAD4, серин-треониновой киназе b-Raf и рибосомальному белку гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину A2/B1 (Anti-RA33). Роль этих аутоантител пока далека от понимания, но имеются предположения, что выявляемые у 20-35% пациентов, они способствуют образованию иммунных комплексов и, индуцируя соответствующие цитокины, участвуют в развитии воспалительного процесса в суставах [7, 8].

Образование аутоантигенов обуславливает активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета. АПК (макрофаги, В-клетки и ДК), содержащие на своей поверхности аутоантигены, процессированные (обработанные) в комплексе с молекулами МНС II, вырабатывают дополнительные костимулирующие сигналы и различные цитокины, активируют поступающие CD4 T-хелперные клетки, стимулируя мембранные TCR-рецепторы последних. Процесс происходит в лимфатических узлах. Здесь в паракортикальной зоне АПК презентуют аутоантигены Т-наивным клеткам, обеспечивая их конверсию в зрелые эффекторные цитотоксические CD8⁺ и хелперные CD4⁺ Т (Th)-клетки. Последние играют центральную роль на всех этапах развития аутоиммунного процесса. Под влиянием цитокинов при участии разнообразных транскрипционных факторов наивные CD4⁺ Т-клетки дифференцируются с образованием ряда субпопуляций, таких как Treg, Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 и Tfh. Важнейшее значение для нормального функционирования иммунной системы имеет баланс Treg-клеток с одной стороны и Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 и Tfh — с другой. Роль Treg-клеток состоит в ослаблении гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов и подавлении

иммуновоспалительной реакции, что обуславливает поддержание иммунной толерантности. Отмеченная супрессорная активность клеток Treg обеспечивается высокой экспрессией цитокинов ИЛ-2, ИЛ-10, TGF-β и ИЛ-35, но главным образом — транскрипционного фактора Foxp3, определяющего уровень функциональной активности этих клеток [17, 18]. Установлено, что при РА в условиях неадекватной презентации аутоантигенов Т-клеткам происходит сдвиг отмеченного выше баланса в сторону хелперных клеток Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 и Tfh. Эти клетки инфильтрируют синовиальную оболочку, индуцируют провоспалительные цитокины, среди которых ИЛ-6, ИЛ-1β, IFN-γ, ИЛ-17A-F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, GM-CSF при активации таких транскрипционных факторов как T-bet, GATA-3, RORγt, Bcl6, а также хемокинов CXCL1, CXCL2, CCL2, CCL7. Это обуславливает развитие хронического воспалительного процесса. Выяснено, что в сыворотке крови и синовиальной жидкости рост концентрации этих провоспалительных цитокинов прямо коррелирует с тяжестью РА. Показано также, что при РА ряд цитокинов стимулирует дифференцировку наивных Т-клеток в направлении превращения в Th17, а не в Treg. Более того, продемонстрировано, что при артрите Treg, обладая высокой пластичностью, под влиянием некоторых цитокинов трансформируется в наиболее агрессивный провоспалительный фенотип — Th17 клетки. К тому же, в условиях РА Treg, как выяснилось, теряют способность экспрессировать фактор транскрипции Foxp3 [8, 10, 17-23]. В процессе развития воспалительной реакции клетки, рекрутируемые в синовиальную полость, секретируют цитокины, активирующие резидентные макрофаги и фибробластоподобные синовиоциты (ФПС). Это, во-первых, усиливает воспалительный процесс, во-вторых, способствует формированию внутрисуставного паннуса, а в-третьих, обуславливает разрушение хряща и костной ткани, активируя остеокластогенез. Отметим также перекрестную активацию Т- и В-клеток. Так, реактивные Т-клетки при РА способны обеспечить костимуляцию В-клеток, обеспечивающих продукцию антител.

Следует подчеркнуть, что патогенез РА в значительной степени зависит от В-клеток. Афинное созревание В-клеток, подвергшихся воздействию аутоантигенов, происходит в центрах размножения (зародышевые центры) лимфоидных фолликулов, разбросанных при РА по всему воспаленному синовиуму. Здесь же ДК и макрофаги презентуют аутоантигены зрелым наивным В-клеткам, которые становятся цитруллин-реактивными В-клетками. Большинство

этих лимфоцитов благодаря помощи Т-клеток подвергается соматическим гипермутациям, что приводит к созреванию авидности по отношению к данным антигенам и переключению изотипа иммунного ответа с вовлечением кроме IgG других иммуноглобулинов, что расширяет возможности запуска эффекторных иммунных механизмов [6, 7, 11, 24]. Не исключено, что определенную роль в описываемом процессе играют Толл-подобные рецепторы (TLR), повышенная экспрессия которых выявлена на мембранах клеток синовиальной оболочки. Появились сведения, согласно которым TLR7 и TLR9 индуцируют активацию В-клеток [8, 25].

Активация В-клеток обеспечивается стимуляцией мембранных BCR-рецепторов благодаря взаимодействию с аутоантигенами. Кроме того, как уже упоминалось, для активации В-клетки нуждаются «в помощи» Т-хелперных клеток. Вполне вероятно, что лиганд CD40, экспрессируемый при РА на Т-клетках, обуславливает индукцию костимулирующего сигнала, возбуждающего мембранные рецепторы CD40, что вносит вклад в активацию В-клеток [6, 7, 19, 24]. К индукторам активации В-лимфоцитов при РА, по-видимому, относятся также члены пептидного семейства TNF, такие как фактор активации В-клеток (BAFF) и лиганд А, обеспечивающий пролиферацию (APRIL). Эти поверхностные белки, продуцируемые многими клетками, участвующими в иммунном воспалении, вносят вклад в созревание и выживание В-клеток, способствуя тем самым развитию аутоиммунных заболеваний [8, 19, 26].

Активированные цитруллин-реактивные В-клетки, экспрессирующие изотипы антител IgG, IgA и IgM, мигрируют в синовиальный компартмент, где индуцируют развитие аутоиммунного воспалительного процесса. Из внедрившихся в синовиальную мембрану В-клеток, около 7% приходится на цитруллинированные плазмобласты и плазмциты, продуцирующие аутоантитела уже после попадания в суставную полость [7, 11, 27-29].

Этим роль В-клеток в механизме аутоиммунного процесса не ограничивается. Как уже отмечалось, они функционируют как АПК, путем предъявления костимулирующих молекул для обеспечения созревания и дифференцировки CD4⁺ хелперных Т-клеток и их участия в синтезе провоспалительных и регуляторных цитокинов, которые вовлечены в иммунные реакции и прогрессирование воспалительного процесса. В результате презентации аутоантигенов Т-клетки активируются и, в свою очередь, продуцируют цитокины, обеспечивающие дифференцировку В-лимфоцитов

в плазматические клетки с последующим образованием аутоантител. Одновременно CD4⁺ Т-клетки, высвобождая GM-CSF и ИЛ-4, способствуют созреванию незрелых ДК. Образующиеся зрелые ДК, в свою очередь, трансдифференцируются в ОК, создавая своеобразный порочный круг прогрессирования тканевого повреждения при РА [11, 23].

Кроме того, как выяснилось, В-клетки у пациентов с РА способствуют продукции лиганда RANKL, который связывается с активатором рецептора NF- κ B (RANK) на мембранах предшественников, индуцируя их активность и дифференцировку с конверсией в ОК. ОК же являются ключевыми факторами эрозии костной ткани [30-32].

ДК обладают фагоцитарными свойствами и сильной антигенпрезентирующей способностью. При воздействии аутоантигенов незрелые ДК, происходящие из моноцитов, трансформируются в зрелые и, транспортируя аутоантигены во вторичные лимфоидные органы, активируют Т-клетки для индукции иммунного ответа. Важно отметить, что, мигрируя в суставы на ранних стадиях РА, ДК оказывают существенное влияние на процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза в очаге синовиального воспаления. Для этого ДК секретируют ангиогенные факторы роста, включая VEGF-A и ET-1, которые, в свою очередь, активируют транскрипционные факторы CREB, HIF-1 α и STAT3, способствующие ангиогенезу. Кроме того, ангиогенез прямо или косвенно активируется рядом проангиогенных хемокинов, высвобождаемых ДК [22, 33-35].

Нельзя не отметить важную роль, которую играют в процессе иммунного воспаления при РА моноциты и макрофаги. Моноциты рекрутируются из кровотока в синовиальный компартмент с помощью хемотаксиса, обеспечиваемого другими аутоиммунными клетками. В синовиальной ткани происходит дифференцировка до классических, промежуточных и неклассических моноцитов в зависимости от наличия тех или иных мембранных рецепторов. Продолжающийся процесс дифференцировки приводит к тому, что классические моноциты трансформируются в провоспалительные макрофаги фенотипа M1 и ОК; промежуточные — в провоспалительные макрофаги фенотипа M1; неклассические — в противовоспалительные макрофаги фенотипа M2. Преобладающей группой при РА является промежуточная подгруппа моноцитов.

Как уже отмечалось, фундаментальной функцией макрофагов как АПК-клеток является индукция иммунного ответа активированными Th-хелперными клетками вследствие презентации аутоантигенов наивным Т-клеткам. Это приводит к высвобождению ци-

токинов и факторов роста. Предполагается, что при РА одновременно происходит сдвиг нормального взаимодействия макрофаги/Т-хелперные клетки в сторону макрофаги М1/Т-хелперные клетки. Это обеспечивается воспалительной окружающей средой в синовиальной мембране, в которой доминируют TLR и интерфероновые сигнальные пути. Результатом является рекрутирование в полость суставов лимфоцитов и нейтрофилов с массивной продукцией провоспалительных цитокинов, факторов хемотаксиса и ММП. В совокупности это способствует остеокластогенезу, эрозии хряща и костей, что приводит к прогрессирующей деструкции суставов [9, 22, 35].

В патогенезе РА важнейшую роль играют макрофаги, как происходящие из проникающих в суставы моноцитов, так и резидентные, выстилающие внутреннюю поверхность синовиальной мембраны.

Наряду с резидентными макрофагами, ключевым элементом, образующим внутренний слой синовиальной мембраны сустава, являются высоко специализированные мезенхимальные клетки — фибробластоподобные синовиоциты (ФПС). В физиологических условиях ФПС продуцируют суставную жидкость, содержащую смазывающие сустав вещества (в частности, гиалуроновую кислоту), которые оптимизируют движение сустава, питают поверхность хряща, формируют синовиальный внеклеточный матрикс (ЕСМ). Однако при РА под влиянием провоспалительных цитокинов, продуцируемых мигрирующими в сустав клетками и комплексами, ФПС приобретают агрессивный и инвазивный фенотип, определяющий развитие заболевания. Пролиферация ФПС обуславливает высвобождение значительного количества провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17), хемокинов (MCP-1, MCP-2), ферментов, индуцирующих воспаление (ЦОГ-2, iNOS), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), RANKL, ММП. С одной стороны, это инициирует и пролонгирует воспалительный процесс в суставах. С другой стороны — вызывает гиперплазию синовиальной оболочки и способствует формированию паннуса. И наконец, активированные ФПС мигрируют в близлежащие хрящи и кости, активируя остеокласты и усиливая деструкцию костей. Причем выяснилось, что миграция ФПС может происходить не только локально, но и через кровоток, способствуя разрушению и отдаленных суставов [10, 12, 23, 32, 36, 37]. Резкое увеличение количества активированных синовиоцитов при РА неизбежно ведет к разрушению хрящевой и костной тканей сустава. ХЦ, как известно, продуцируют коллаген, а также компоненты ЕСМ и обеспечивают гомеостаз хрящевого матрикса и развитие

суставного хряща. Под влиянием ФПС происходит трансформация синовиальной оболочки в гиперпролиферативную структуру, образующую так называемый паннус, который проникает в интерфейс между хрящом и костью и секретирует провоспалительные молекулы, способствующие разрушению хрящевой ткани, ЕСМ и кости [38]. Стимулируя TLR и выделение провоспалительных цитокинов, синовиоциты усиливают экспрессию ММП, которые вносят решающий вклад в активацию ОК, деструкцию хряща и эрозию кости. При РА в синовиальной ткани обнаружено повышенное содержание ММП-1, -2, -3, -7, -9, -10, -12, -13, -14, -25. Являясь цинк-зависимыми протеолитическими ферментами, ММП деградируют компоненты ЕСМ, основные протеогликаны и коллагены суставного хряща в пораженных суставах [32, 39, 40].

При РА решающим фактором в механизме разрушения костной ткани является стимулирующее воздействие на остеокласты. ОК, образующиеся в костном мозге путем дифференцировки линии моноцитов/макрофагов, мигрируют в виде предшественников к костной поверхности. Завершающийся здесь остеокластогенез приводит к созреванию многоядерных ОК, обладающих костно-резорбционной способностью. Они заполняют пространство между воспаленной синовиальной оболочкой и костной поверхностью и обеспечивают деструкцию кости в лакунах резорбции [41, 42]. Сегодня известно о нескольких путях, обуславливающих увеличение количества ОК, а также их созревание, дифференцировку и выживаемость. Основной причиной активации ОК является резкое локальное увеличение содержания RANKL. Цитокин RANKL — мембранный белок семейства фактора некроза опухолевого TNF, основным источником которого являются СФ, а также, возможно, некоторые подтипы Т-лимфоцитов [30]. Выработка RANKL в СФ обеспечивается стимулирующим воздействием рекрутируемых в воспаленный сустав лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, увеличивающих содержание провоспалительных цитокинов. RANKL взаимодействует с рецепторами RANK, локализованными на мембранах ОК и их предшественников. Это взаимодействие через активацию белка TRAF запускает ряд биохимических внутриклеточных каскадов, реализующих процесс костной резорбции [43]. Таким образом, ФПС становятся одним из основных участников процесса резорбции кости [11, 32, 43, 44]. Отметим также сведения, согласно которым образовавшиеся в процессе РА аутоантитела могут напрямую стимулировать ОК, приводя к образованию костных эрозий. По крайней мере, в свое время *in vitro* и *in vivo* было показано, что

АСРА способны связываться с клеточной поверхностью и усиливать дифференцировку предшественников ОК [45].

Роль гипоксии в развитии ревматоидного артрита

Мощный воспалительный процесс, захватывающий пораженный сустав, обуславливает развитие глубокой гипоксии всего суставного пространства, включая синовиальную оболочку и синовиальную жидкость, а также хрящевую и костную поверхность. Уже первые прямые измерения парциального давления кислорода (pO_2) показали снижение этого показателя с 40–100 мм Hg в норме до 26,5 мм Hg в синовиальной жидкости при РА [46]. Развитие гипоксии в синовиальных тканях обусловлено следующими причинами. В нормальном состоянии внутренняя поверхность сосудов выстлана покоящимися эндотелиальными клетками (ЭК), ориентированными по направлению кровотока и плотно связанными со слоем перицитов. Такая архитектура создает препятствие для выхода клеток крови за пределы сосудистого русла и тем самым значительно ограничивает миграцию лейкоцитов, а также снабжение ткани кислородом. В условиях же развившегося в суставе воспаления активированные ЭК теряют полярность, отделяются от слоя перицитов и выпячиваются в просвет сосуда. Происходит нарушение проницаемости сосудистой стенки, развивается отек стромы, что ограничивает доступ кислорода и питательных веществ в ткани, вызывая их гипоксию. Вторая причина, способствующая развитию гипоксии, обусловлена тем, что открывшийся путь для инфильтрации клеток способствует образованию паннуса, что требует метаболической активации. Возрастает также энергетическая потребность рекрутированных в синовиальную полость активированных иммунных клеток. Резко увеличивающиеся метаболические потребности опережают подачу кислорода через поврежденный эндотелиальный слой, что усугубляет гипоксию [47–51]. В ответ на низкий уровень pO_2 активируется ключевой регулятор кислородного гомеостаза фактор HIF семейства индуцируемых гипоксией факторов, осуществляющих клеточный ответ на гипоксию. Гетеродимерный фактор транскрипции HIF состоит из альфа-субъединиц (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), экспрессия которых косвенно регулируется наличием кислорода, и бета-субъединицы (HIF-1 β), конститутивно экспрессируемой в клеточном ядре. Альфа-субъединицы HIF воспринимают кислород непрямо через кислородзависимые пролилгидроксилазы 1–3 (PHD 1–3) и фактор аспарагингидроксилазы, ингибирующий HIF (FIH). В условиях нормального содержания кислоро-

да PHD гидроксилируют пролильные остатки HIF-1 α (pro402 и pro564), что способствует связыванию с белком фон Гиппель-Линдау (pVHL). Являясь убиквитинлигазой E3, VHL обуславливает протеасомную деградацию HIF. При гипоксии активность гидроксилаз ингибируется, субъединицы HIF-1 накапливаются и транслоцируются к ядру, где димеризуются с HIF-1 β и его кофактором p300/CBP. Образующийся комплекс связывается со специфическими мотивами ДНК и регулирует транскрипцию сотен генов, которые содержат элементы, ответственные за гипоксию (HRE), вовлеченные в выживание, метаболизм, ангиогенез и инвазию [50–53].

Рост HIF (главным образом HIF-1 α) установлен в синовиальных тканях пациентов с РА, как и на моделях воспалительного артрита у животных. Не рискуя ошибиться, можно утверждать, что сверхэкспрессия этого фактора транскрипции, имеющая место при гипоксии, существенно активирует ангиогенез, секретицию провоспалительных медиаторов, активность и инвазивность клеток, участвующих в развитии аутоиммунного процесса [49]. Важно отметить, что повышенная экспрессия HIF-1 α может быть зафиксирована на ранних стадиях гипоксии или кислородного голодания еще до появления клинических признаков болезни. В экспериментах с артритом, индуцированным у мышей, она была определена в синовиальной мембране уже через неделю после инъекции коллагена II типа [54]. Предполагается, что в цитируемом исследовании повышение HIF-1 α происходит у животных быстрее 24 часов после введения индуктора артрита, тогда как для экспрессии HIF-2 α характерно более медленное нарастание. По-видимому, уменьшение потребления кислорода приводит к снижению активности ферментов из семейства PHD и/или FIH, что и обуславливает активацию HIF [54]. Необходимо подчеркнуть, что при РА повышенная экспрессия HIF-1 α и HIF-2 α выявляется в синовиальной оболочке, резидентных и инфильтрирующих ее клетках, а также в ХЦ и ОК [55]. Показано, например, что избыточная экспрессия индуцируемого HIF-1 α проангиогенного адипокина ANGPTL4 имела место в сыворотке крови и всех типах клеток синовиальной оболочки пациентов с РА. По мнению авторов, это обеспечивает опосредованную ОК резорбцию кости при РА [56].

Следует отметить, что гипоксия, возникающая в поврежденных суставах, опосредует активацию и ряда других взаимосвязанных внутриклеточных сигнальных путей, усугубляющих развитие воспалительного процесса в синовиуме. Среди них активация NF- κ B, Notch, JAK-STAT, PI3K-AKT и других. Извест-

но, что активность канонического пути, обеспечиваемого транскрипционным фактором NF- κ B, регулирует уровень провоспалительных медиаторов и апоптотического процесса. Показано также, что в биоптатах синовиальной мембраны, взятых у пациентов с воспалительным артритом была обнаружена активация субъединицы NF- κ B p65, обусловленная низким уровнем pO_2 [57]. В условиях гипоксии I κ B α , внутриклеточный ингибитор NF- κ B, подавляется упомянутыми выше гидроксилазами PHD, в результате чего субъединицы NF- κ B p65 и p50 транслоцируются в ядро, где активируют транскрипцию таких провоспалительных генов как *TNF*, *IL-1 β* , *VCAM* и *IL-8* [49]. Следует отметить тесную взаимосвязь сигнальных путей NF- κ B и HIF-1 α в ходе развития воспалительного процесса. Возможность этого взаимодействия подтверждается фактом наличия связывающего NF- κ B сайта в промоторе HIF-1 α , мутация которого приводит к потере активации HIF-1 α в ответ на гипоксию [58]. Показан также синергизм NF- κ B и HIF-1 α , обусловленный гипоксией, в отношении лейкоцитарной инфильтрации, ангиогенеза, инвазивности, экспрессии VEGF в остеокластах [59, 60].

В условиях гипоксии при РА происходит активация трансмембранного белка Notch, являющегося регулятором пролиферации, дифференцировки, ангиогенеза, выживания и апоптоза клеток. После расщепления γ -секретазой NCID, внутриклеточный домен Notch, перемещается к ядру, где стимулирует транскрипцию. *In vivo* обнаружено, что в воспаленном суставе человека гипоксия активирует Notch и ряд связанных с ним других транскрипционных факторов в синовиуме [61]. Поэтому активация сигнального пути Notch при РА обуславливает увеличение продукции провоспалительных цитокинов, синовиальных фибробластов (СФ) и ангиогенез [53, 62]. Отметим, что в отношении Notch и HIF-1 α также выявлено синергетическое взаимодействие в условиях гипоксии [63].

Одним из ключевых факторов, благодаря которым гипоксия влияет на течение РА, является сигнальный путь JAK-STAT, хотя полностью его вклад в патогенез не изучен. Не подлежит сомнениям, что каскад, включающий взаимодействие семейства янус-киназ (JAK) и преобразователей сигналов из активаторов транскрипции (STAT), активировавшись под влиянием сниженного pO_2 в клетках синовиальных тканей, оказывает существенное влияние на протекание воспалительного процесса в пораженных суставах. Установлено, что сигнальный путь JAK-STAT аномально активируется при РА [64, 65]. Высказано предположение, согласно которому указанный путь при РА вовле-

чен в воспаление синовиальной оболочки, аномальную гиперплазию ФПС, эрозию костной ткани [10, 66, 67]. Эксперименты на животных моделях воспалительного артрита подтвердили вовлеченность описываемого сигнального пути в патофизиологические механизмы развития РА [68]. Более того, было продемонстрировано, что опосредованная Notch регуляция воспалительного ответа осуществляется посредством синергетического взаимодействия сигнальных путей NF- κ B и JAK-STAT [49]. Показано, что индуцированная гипоксией активация STAT3 стимулирует накопление и активацию HIF-1 α в клетках почечной карциномы, а связывание STAT3 с HIF-1 α оберегает последний от убиквитинирования с помощью VHL [69, 70]. С другой стороны, отметим сведения, согласно которым в условиях молчания HIF-1 α угнеталось влияние STAT3 на миграцию и инвазию ФПС, а ингибирование JAK-STAT3 подавляло индуцированную гипоксией экспрессию HIF-1 α и Notch при РА, как это было показано ранее в отношении стволовых клеток глиобластомы [71, 72]. Резюмируя приведенные данные, упомянем мнение Q. Ding и соавторов, согласно которому STAT1 в синовиальных тканях может проявлять как защитное, так и вредоносное действие, но поскольку при РА его экспрессия в условиях суставного воспаления возрастает в значительной степени, провоспалительный эффект преобладает над противовоспалительным [20]. Примем к сведению эту точку зрения.

Установлено также, что HIF опосредует связанный с гипоксией эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) в ФПС через активацию внутриклеточного сигнального пути PI3K/Akt/HIF-1 α . Такая трансформация фенотипа может привести к значительному усилению миграционной инвазивной способности ФПС в условиях гипоксического микроокружения [73].

На фоне воспаления синовиума, развивающегося при РА, быстрая активация и пролиферация иммунных клеток требует переключения метаболизма с состояния покоя на высокоактивное для поддержания метаболического гомеостаза. В условиях нормального уровня кислорода, как известно, одна молекула глюкозы окисляется путем гликолиза, генерируя две молекулы пирувата, который, проникая в митохондрии, декарбоксилируется с помощью пируватдегидрогеназы (PDH) и включается в цикл трикарбоновых кислот (TCA). В результате же окислительного фосфорилирования в митохондриях на одну молекулу глюкозы образуется более 30 молекул АТФ. Однако в условиях гипоксической окружающей среды в стремлении восполнить энергетический дефицит клетка переходит на переключение окислительного фосфорилирования

в направлении гликолиза. Для этого HIF-1 α , концентрация которого, как уже отмечено, резко возрастает, активирует лактатдегидрогеназу А (LDHA), которая конвертирует пируват в лактат с выработкой двух молекул АТФ. Хотя теперь образуется почти в 20 раз меньше АТФ, чем при полном сгорании в цикле Кребса, более высокая скорость продукции АТФ в целом обеспечивает удовлетворение потребностей активированных иммунных клеток, как и пролиферативных процессов [49, 50, 74, 75]. Таким образом, в пораженных суставах происходит увеличение накопления лактата параллельно со снижением содержания глюкозы в синовиальной жидкости при РА [49, 51]. Выяснилось, что накопление лактата в воспаленном суставе в условиях гипоксии является не просто промежуточным продуктом метаболизма, но может усиливать воспалительную реакцию. Показано, что лактат, продуцируемый СФ при РА, как и при других воспалительных состояниях, воздействует на Т-клетки, моноциты/макрофаги, ДК и ОК, повышая их функциональную активность и дифференцировку, инвазивность ФПС, секрецию провоспалительных медиаторов, что усугубляет течение заболевания [46, 76-78]. Следует отметить, что в воспаленном суставе происходит накопление не только лактата, но и других промежуточных продуктов метаболизма, таких как сукцинат, цитрат, итаконат, которые также принимают активное участие в развитии воспаления в суставах при РА [50, 51].

Поскольку в ходе аутоиммунного процесса при РА происходит активная дифференцировка, пролиферация и миграция иммунных клеток в синовиальных тканях, снижение напряжения кислорода не может не повлиять на их адаптацию к условиям гипоксии. По-видимому, стабилизация уровня HIF-1 α в синовиуме способствует выживанию Т-клеток и повышению их функциональной активности [49, 79, 80]. Кроме того, накапливающийся в условиях гипоксии лактат также, по-видимому, может косвенно воздействовать на Т-клетки. Так, показано, что лактат, накапливаясь в синовиальной оболочке у пациентов с РА, хотя и подавлял подвижность CD4⁺ Т-клеток, но переключал их на дифференцировку подтипа Th17 Т-клеток, способствующих, как уже отмечалось, развитию иммунного воспаления [77].

Давно установлено, что гипоксия может влиять на морфологию, выживание, фагоцитоз, метаболическую активность, секрецию цитокинов и активность белков клеточной поверхности макрофагов, что в результате активирует неоваскуляризацию и воспалительную реакцию [81]. А таргетная делеция гена *Hif-1 α* в миелоидных клетках артритных мышей снижала мобильность, инвазивность и бактерицидную активность ма-

крофагов, обуславливая ослабление их синовиальной инфильтрации и уменьшая припухлость суставов [82]. Высказано предположение, согласно которому гипоксия повышает главным образом жизнеспособность М1 макрофагов, использующих для своего функционирования гликолиз, переключение на который, как отмечалось выше, происходит в условиях снижения содержания кислорода в тканях [49, 52, 83].

Существенное влияние гипоксия оказывает на функционирование ДК. В экспериментах *in vitro* было показано, что во время дифференцировки моноцитов в зрелые ДК при гипоксии усиливается экспрессия большого количества генов, в том числе обеспечивающих развитие воспалительной реакции [84]. Затем созревшие ДК запускают дифференцировку Т-клеток в Th2-клетки, играющие заметную роль в аутоиммунном воспалении [85]. Отметим также интересные данные, согласно которым ДК, созревшие в условиях острой гипоксии, проявляют повышенную провоспалительную активность на фоне сниженной способности к миграции. А ДК, созревшие при хронической гипоксии, усиливают экспрессию генов, ответственных за провоспалительный фенотип, склонный к клеточной миграции, адгезии и тканевому ремоделированию [84, 86, 87].

Литература

(п.п. 4-16; 18; 20-73; 76-87 см. References)

1. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55(3): 277-94. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>
2. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61(4): 397-420. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-397-420>
3. Шендригин И.Н., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: исторические аспекты. *Современная ревматология*. 2023; 17 (2): 116-24. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-2-116-124>
17. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Рубцов Ю.П. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(4): 430-7. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-430-437>
19. Зиядуллаев Ш.Х., Худайбердиев Ш.Ш., Арипова Т.У., Ризаев Ж.А., Камалов З.С., Султонов И.И. и др. Иммунные изменения в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. *Иммунология*. 2023; 44(5): 653-62. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-5-653-662>
74. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами. *Трансфузиология*. 2013; 14(2): 49-65.
75. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксийного сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 4(4): 207-13. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>

References

- Nasonov E.L. Problems of rheumatoid arthritis. Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017; 55 (3): 277-94. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294> (in Russian)
- Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2023; 61 (4): 397-420. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-397-420> (in Russian)
- Shchendrigin I.N., Lila A.M. Rheumatoid arthritis: historical aspects. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2023; 17(2): 116-24. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-2-116-124> (in Russian)
- McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.* 2011; 365: 2205-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
- Alam J., Jantan I., Nasir S., Bukhari A. Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 92: 615-33. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055>
- van Delft M.A.M., Huizinga T.W.J. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 2020; 110: 102392. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102392>
- Volkov M., van Schie K.A., van der Woude D. Autoantibodies and B cells: the ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol. Rev.* 2020; 294 (1): 148-63. <https://doi.org/10.1111/imr.12829>
- Mueller A.-L., Payanden Z., Mohammadkhani N., Mubarak S.M.H., Zakeri A., Bahrami A.A., et al. Recent advanced in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new treatment strategies. *Cells*. 2021; 10 (11): 3017. <https://doi.org/10.3390/cells10113017>
- Cutolo M., Campitiello R., Gotelli E., Soldano S. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 867260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.867260>
- Ding Q., Hu W., Wang R., Yang Q., Zhu M., Li M., et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8: 68. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01331-9>
- Nandakumar K.S., Fang Q., Ågren I.W., Bejmo Z.F. Aberrant activation of immune and non-immune cells contributes to joint inflammation and bone degradation in rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (21): 15883. <https://doi.org/10.3390/ijms242115883>
- Veale D.J., Orr C., Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39(4): 343-54. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0633-1>
- Vossenaar E.R., van Venrooij W.J. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6(3): 107-11. <https://doi.org/10.1186/ar1184>
- Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30(11): 1205-13. <https://doi.org/10.1002/art.1780301102>
- Simon G.M., Cheng J., Gordon J.I. Quantitative assessment of the impact of the gut microbiota on lysine epsilon-acetylation of host proteins using gnotobiotic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109(28): 11133-38. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208669109>
- Ma K.-W., Ma W. YopJ family effectors promote bacterial infection through a unique acetyltransferase activity. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016; 80(4): 1011-27. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00032-16>
- Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Avdeeva A.S., Rubtsov Yu.P. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2014; 52(4): 430-37. (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-430-437>
- Sun L., Su Y., Jiao A., Wang X., Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8: 235. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01471-y>
- Ziyadullaev Sh.Kh., Khydaiberdiev Sh.Sh., Aripova T.U., Rizaev J.A., Kamalov Z.S., Sultonov I.I., et al. Immune changes in synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Immunologiya*. 2023; 44(5): 653-62. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-5-653-662> (in Russian)
- Noack M., Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(6): 668-77. <https://doi.org/10.1016/j.aurev.2013.12.004>
- Yang Y., Zhang X., Xu M., Wu X., Zhao F., Zhao Z. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of Heme Oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 54: 153-62. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.013>
- Zhang Y., Yang M., Xie H., Hong F., Yang S. Role of miRNAs in rheumatoid arthritis therapy. *Cells*. 2023; 12(13): 1749. <https://doi.org/10.3390/cells12131749>
- Zhu M., Ding Q., Lin Z., Fu R., Zhang F., Li Z., et al. New targets and strategies for rheumatoid arthritis: from signal transduction to epigenetic aspect. *Biomolecules*. 2023; 13(5): 766. <https://doi.org/10.3390/biom13050766>
- Kerkman P.F., Fabre E., van der Voort E.I.H., Zaldumbide A., Rombouts Y., Rispens T., et al. Identification and characterization of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75(6): 1170-76. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207182>
- Huang Q.-Q., Pope R.M. The role of toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2009; 11(5): 357-64. <https://doi.org/10.1007/s11926-009-0051-z>
- Vincent F.B., Saulep-Easton D., Figgett W.A., Fairfax K.A., Mackay F. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013; 24(3): 203-15. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.04.003>
- Kerkman P.F., Rombouts Y., van der Voort E.I.H., Trouw L.A., Huizinga T.W., Toes R.E.M., et al. Circulating plasmablasts/plasmacells as a source of anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72(7): 1259-63. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202893>
- Kerkman P.F., Kempers A.C., van der Voort E.I.H., van Oosterhout M., Huizinga T.W.J., Toes R.E.M., et al. Synovial fluid mononuclear cells provide an environment for long-term survival of antibody-secreting cells and promote the spontaneous production of anti-citrullinated protein antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75(12): 2201-7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208554>
- Corsiero E., Bombardieri M., Carlotti E., Pratesi F., Robinson W., Migliorini P., et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75(10): 1866-75. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208356>
- Matsuda K., Shiba N., Hiraoka K. New insights into role of synovial fibroblasts leading to joint destruction in rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(6): 5173. <https://doi.org/10.3390/ijms24065173>

31. Orsini F., Crotti C., Cincinelli G., Di Taranto R., Amati A., Ferrito M., et al. Bone involvement in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: an updated review. *Biology (Basel)*. 2023; 12(10): 1320. <https://doi.org/10.3390/biology12101320>
32. Tong Y., Li X., Deng Q., Shi J., Feng Y., Bai L. Advances of the small molecule drugs regulating fibroblast-like synovial proliferation for rheumatoid arthritis. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1230293. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1230293>
33. Bosio D., Ronca R., Salvi V., Presta M., Sozzani S. Dendritic cells in inflammatory angiogenesis and lymphangiogenesis. *Curr. Opin. Immunol.* 2018; 53: 180-6. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.05.011>
34. Del Prete A., Salvi V., Soriani A., Laffranchi M., Sozio F., Bosio D., et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing. *Cell. Mol. Immunol.* 2023; 20(5): 432-47. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00990-6>
35. Zhao F., He Y., Zhao Z., He J., Huang H., Ai K., et al. The Notch signaling-regulated angiogenesis in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and therapeutic potentials. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1272133. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1272133>
36. Wang Y., Chen S., Du K., Liang C., Wang S., Boadi E.O., et al. Traditional herbal medicine: therapeutic potential in rheumatoid arthritis. *J. Ethnopharmacol.* 2021; 279: 114368. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114368>
37. Gravalles E.M., Firestein G.S. Rheumatoid arthritis – common origins, divergent mechanisms. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388: 529-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2103726>
38. Nygaard G., Firestein G.S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16(6): 316-33. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0413-5>
39. Li R-L., Duan H-X., Liang Q., Huang Y-L., Wang L-Y., Zhang Q., et al. Targeting matrix metalloproteinases: a promising strategy for herbal medicines to treat rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1046810. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1046810>
40. Pulik Z., Zegosz P., Motyl G. Matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a state of the art review. *Rheumatologia*. 2023; 61(3): 191-201. <https://doi.org/10.5114/reum/168503>
41. Schett G., Gravalles E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8(11): 656-64. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.153>
42. Auréal M., Machuca-Gayet I., Coury F. Rheumatoid arthritis in the view of osteoimmunology. *Biomolecules*. 2021; 11(1): 48. <https://doi.org/10.3390/biom11010048>
43. Singh S., Singh T.G., Mahajan K., Dhiman S. Medicinal plants used against various inflammatory biomarkers for the management of rheumatoid arthritis. *J. Pharm. Pharmacol.* 2020; 7(10): 1306-27. <https://doi.org/10.1111/jph.13326>
44. Xu H., Wang W., Liu X., Huang W., Zhu C., Xu Y., et al. Targeting strategies for bone diseases: signaling pathways and clinical studies. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8(1): 202. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01467-8>
45. Harre U., Georgess D., Bang H., Bozec A., Axmann R., Ossipova E., et al. Induction of osteoclastogenesis in bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(5): 1791-802. <https://doi.org/10.1172/jci60975>
46. Lund-Olesen K. Oxygen tension in synovial fluids. *Arthritis Rheum.* 1970; 13(6): 769-76. <https://doi.org/10.1002/art.1780130606>
47. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol. Med.* 2001; 7(8): 345-50. [https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(01\)02090-1](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(01)02090-1)
48. Biniecka M., Canavan M., McGarry T., Gao W., McCormick J., Cregan S., et al. Dysregulated bioenergetics: a key regulator of joint inflammation. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75(12): 2192-200. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208476>
49. Fearon U., Canavan M., Biniecka M., Veale D.J. Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016; 12(7): 385-97. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.69>
50. McGarry T., Biniecka M., Veale D.J., Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 125: 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042>
51. Hanlon M.M., Canavan M., Barker B.E., Fearon U. Metabolites as drivers and targets in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2022; 208: 167-80. <https://doi.org/10.1093/cei/uxab021>
52. Guo X., Chen G. Hypoxia-inducible factor is critical for pathogenesis and regulation of immune cell functions in rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1668. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01668>
53. López-Armas M.J., Fernández-Rodríguez J.A., Blanco F.J. Mitochondrial dysfunction oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Antioxidants*. 2022; 11(6): 1151. <https://doi.org/10.3390/antiox11061151>
54. Jeon C.H., Ahn J-K., Chai J-Y., Kim H.J., Bae E-K., Park S.H., et al. Hypoxia appears at pre-arthritis stage and shows co-localization with early synovial inflammation in collagen induced arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008; 26(4): 646-48.
55. Ryu J-H., Chae C-S., Kwak J-S., Oh H., Shin Y., Huh Y.H., et al. Hypoxia-inducible factor-2α is an essential catabolic regulator of inflammatory rheumatoid arthritis. *PLoS Biol.* 2014; 12(6): e1001881. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001881>
56. Swales C., Athanasou N.A., Knowles H.J. Angiopoietin-like 4 is over-expressed in rheumatoid arthritis patients: association with pathological bone resorption. *PLoS One*. 2014; 9(10): e109524. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109524>
57. Oliver K.M., Garvey J.F., Ng C.T., Veale D.J., Fearon U., Cummins E.P., et al. Hypoxia activates NF-κB-dependent gene expression through the canonical signaling pathway. *Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11(9): 2057-64. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2400>
58. Bruning U., Fitzpatrick S.F., Frank T., Birtwistle M., Taylor C.T., Cheong A. NF-κB and HIF display synergistic behavior during hypoxic inflammation. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012; 69(8): 1319-29. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0876-2>
59. Trebec-Reynolds D.P., Voronov I., Heersche J.N.M., Manolson M.F. VEGF-A expression in osteoclasts is regulated by NF-κB induction of HIF-1α. *J. Cell. Biochem.* 2010; 110(2): 343-51. <https://doi.org/10.1002/jcb.22542>
60. Li G., Zhang Y., Qian Y., Zhang H., Guo S., Sunagawa M., et al. Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP₂ and MMP₉ expression through NF-κB/HIF-1α pathway. *Mol. Immunol.* 2013; 53(3): 227-36. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.03.001>
61. Gao W., Sweeney C., Connolly M., Kennedy A., Ng C.T., McCormick J., et al. Notch-1 mediates hypoxia-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(7): 2104-13. <https://doi.org/10.1002/art.34397>
62. Chen J., Cheng W., Li J., Wang Y., Chen J., Shen X., et al. Notch-1 and Notch-3 mediate hypoxia-induced activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(10): 1810-19. <https://doi.org/10.1002/art.41748>
63. Gustafsson M.V., Zheng X., Pereira T., Gradin K., Jin S., Lundkvist J., et al. Hypoxia requires notch signaling to maintain the un-

- differentiated cell state. *Dev. Cell.* 2005; 9(5): 617-28. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.09.010>
64. Malemud C.J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2018; 10(5-6): 117-27. <https://doi.org/10.1177/1759720x18776224>
 65. Simon L.S., Taylor P.C., Choy E.H., Sebba A., Quebe A., Knopp K.L., et al. The Jak/STAT pathway: a focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2021; 51(1): 278-84. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.008>
 66. Hammaker D., Nygaard G., Kuhs A., Ai R., Boyle D.L., Wang W., et al. Joint location-specific JAK-STAT signaling in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *ACR Open Rheumatol.* 2019; 1(10): 640-48. <https://doi.org/10.1002/acr2.11093>
 67. Emori T., Kasahara M., Sugahara S., Hashimoto M., Ito H., Narumiya S., et al. Role of JAK-STAT signaling in the pathogenic behavior of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: effect of the novel JAK inhibitor peficitinib. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 882: 173238. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173238>
 68. Oike T., Sato Y., Kobayashi T., Miyamoto K., Nakamura S., Kaneko Y., et al. Stat3 as a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 10965. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11233-w>
 69. Jung J.E., Lee H.G., Cho I.H., Chung D.H., Yoon S-H., Yang Y.M., et al. STAT3 is a potential modulator of HIF-1 mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells. *FASEB J.* 2005; 19(10): 1296-98. <https://doi.org/10.1098/fj.04-3099-fje>
 70. Jung J.E., Kim H.S., Lee C.S., Shin Y.J., Kim Y.N., Kang G.H., et al. STAT3 inhibits the degradation of HIF-1alpha by pVHL-mediated ubiquitination. *Exp. Mol. Med.* 2008; 40(5): 479-85. <https://doi.org/10.3858/emm.2008.40.5>
 71. Qiang L., Wu T., Zhang H-W., Lu N., Hu R., Wang Y-J., et al. HIF-1α is critical for hypoxia-mediated maintenance of glioblastoma stem cells by activating Notch signaling pathway. *Cell Death Differ.* 2012; 19: 284-94. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.95>
 72. Gao W., McCormick J., Connolly M., Balogh E., Veale D.J., Fearon U. Hypoxia and STAT3 signaling interactions regulate pro-inflammatory pathways in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(6): 1275-83. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204105>
 73. Li G-Q., Zhang Y., Liu D., Qian Y-Y., Zhang H., Guo S-Y., et al. PI3 kinase/Akt/HIF-1α pathway is associated with hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis. *Mol. Cell Biochem.* 2013; 372: 221-31. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1463-z>
 74. Slepneva L.V., Khmylova G.A. Failure mechanism of energy metabolism during hypoxia and possible ways to correlation of fumaratecontaining solutions. *Transfuziologiya.* 2013; 14(2): 49-65. (in Russian)
 75. Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *RMZH Meditsinskoe obozrenie.* 2020; 4(4): 207-13. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213> (in Russian)
 76. Shime H., Yabu M., Akazawa T., Kodama K., Matsumoto M., Seya T., et al. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway. *J. Immunol.* 2008; 180(11): 7175-83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.11.7175>
 77. Haas R., Smith J., Rocher-Ros V., Nadkarni S., Montero-Melendez T., D'Acquisito F., et al. Lactate regulates metabolic and pro-inflammatory circuits in control of T cell migration and effector functions. *PLoS Biol.* 2015; 13(7): e1002202. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002202>
 78. Yi O., Lin Y., Hu M., Hu S., Su Z., Liao J., et al. Lactate metabolism in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and therapeutic intervention with natural compounds. *Phytomedicine.* 2022; 100: 154048. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154048>
 79. Makino Y., Nakamura H., Ikeda E., Ohnuma K., Yamauchi K., Yabe Y., et al. Hypoxia-inducible factor regulates survival of antigen receptor-driven T cells. *J. Immunol.* 2003; 171(12): 6534-40. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.12.6534>
 80. Gaber T., Häupl T., Sandig G., Tykwinska K., Fangradt M., Tschirschmann M., et al. Adaptation of human CD4 T cells to pathophysiological hypoxia: a transcriptome analysis. *J. Rheumatol.* 2009; 36(12): 2655-69. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090255>
 81. Lewis J.S., Lee J.A., Underwood J.C., Harris A.L., Lewis C.E. Macrophage responses to hypoxia: relevance to disease mechanisms. *J. Leukoc. Biol.* 1999; 66(6): 889-900. <https://doi.org/10.1002/jlb.66.6.889>
 82. Cramer T., Yamanishi Y., Clausen B.E., Förster I., Pawlinski R., Mackman N., et al. HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cells.* 2003; 112(5): 645-57. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00154-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00154-5)
 83. Blagih J., Jones R.G. Polarizing macrophages through reprogramming of glucose metabolism. *Cell. Metab.* 2012; 15(6): 793-95. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.05.008>
 84. Riccardi A., Elia A.R., Cappello P., Puppo M., Vanni C., Fardin P., et al. Transcriptome of hypoxic immature dendrite cells: modulation of chemokine/receptor expression. *Mol. Cancer Res.* 2008; 6(2): 175-85. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-0391>
 85. Yang M., Ma C., Liu S., Sun J., Shao Q., Gao W., et al. Hypoxia skews dendritic cells to a T helper type 2-stimulating phenotype and promotes tumour cell migration by dendritic cell-derived osteopontin. *Immunology.* 2009; 128(1 Suppl): e237-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02954.x>
 86. Mancino A., Schioppa T., Larghi P., Pasqualini F., Nebuloni M., Chen I-H., et al. Divergent effects of hypoxia on dendritic cell functions. *Blood.* 2008; 112(9): 3723-34. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-142091>
 87. Blengio F., Raggi F., Pierobon D., Cappello P., Eva A., Giovarelli M., et al. The hypoxic environment reprograms the cytokine/chemokine expression profile of human mature dendritic cells. *Immunology.* 2013; 218(1): 76-89. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.02.002>

Сведения об авторах:

Рыкунова Анна Яковлевна, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России;

Зверев Яков Федорович, доктор мед. наук, проф. каф. фармакологии им. проф. В.М. Брюханова ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.