

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

© Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф., 2025

УДК 616-092

**Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф.****Некоторые аспекты патофизиологии ревматоидного артрита**

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Барнаул, Россия, пр. Ленина, д. 40

Обзор посвящен анализу основных механизмов развития ревматоидного артрита (РА). Хронический воспалительный процесс и локальная гипоксия синовиальных тканей нуждаются в повышенном поступлении кислорода, что обуславливает необходимость образования новых капилляров. Активируется ряд проангиогенных факторов, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ. Под их влиянием происходит пролиферация эндотелиальных клеток, формирование тубулярных структур, связанных с базальной мембраной, и образование новой примитивной сосудистой сети. Важная роль при РА принадлежит митохондриальной дисфункции (МД). Митохондрии в очаге воспаления обеспечивают клетку повышенным образованием энергии и активных форм кислорода (АФК). В условиях РА гипоксия, повышенная частота мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК) и избыточная продукция АФК, по всей вероятности, инициируют МД. Это приводит к активации аутофагии, образованию инфламасомы NLRP3 и выходу aberrантной мтДНК в цитозоль через пору, открывающуюся в наружной мембране митохондрий. Выходящие митохондриальные структуры воспринимаются как молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP), что активирует аутоиммунный воспалительный процесс. Большое значение в патогенезе РА имеет активация свободно-радикального окисления. При развивающейся гипоксии в клетках воспалительного очага происходит сдвиг баланса оксидантных и антиоксидантных факторов в сторону чрезмерного образования АФК, что приводит к активации Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, способствует формированию внеклеточных ловушек нейтрофилов. Все это существенно стимулирует течение аутоиммунного воспаления. Стимуляция свободными радикалами функциональной активности фибробластоподобных синовиоцитов, усиливает выработку ими провоспалительных цитокинов, повышает инвазивность и задерживает апоптоз этих клеток. Кроме того, чрезмерная активация радикального окисления вносит вклад в повреждение суставного хряща и эрозию кости посредством активации ферментов, разрушающих хрящ и внеклеточный костный матрикс. Возникающий дисбаланс между остеобластами и остеокластами в пользу последних индуцирует процесс костной резекции.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ангиогенез; митохондриальная дисфункция; свободно-радикальное окисление

**Для цитирования:** Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф. Некоторые аспекты патофизиологии ревматоидного артрита.

*Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(3): 101–112.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

**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 30.09.2024

Принята к печати 25.08.2025

Опубликована 30.09.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

Rykunova A.Ya., Zverev Ya.F.

## Some aspects of the pathophysiology of rheumatoid arthritis

Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation

The review is devoted to the analysis of the main mechanisms of development of rheumatoid arthritis (RA). Chronic inflammatory process and local hypoxia of synovial tissues require an increased supply of oxygen, which necessitates the formation of new capillaries. A number of proangiogenic factors are activated, including vascular endothelial growth factor (VEGF), adhesion molecules, proinflammatory cytokines, chemokines, and matrix metalloproteinases. Under their influence, the proliferation of endothelial cells occurs, the formation of tubular structures associated with the basement membrane, and the formation of a new primitive vascular network. Mitochondrial dysfunction (MD) plays an important role in RA. Mitochondria at the site of inflammation provide the cell with increased production of energy and reactive oxygen species (ROS). In RA conditions, hypoxia, increased mitochondrial DNA (mtDNA) mutation rates, and excess ROS production are likely to initiate MD. This leads to the activation of autophagy, the formation of the NLRP3 inflammasome, and the release of aberrant mtDNA into the cytosol through a pore that opens in the outer mitochondrial membrane. Emitted mitochondrial structures are sensed as damage-associated molecular patterns (DAMPs), which activate an autoimmune inflammatory process. Activation of free radical oxidation is of great importance in the pathogenesis of RA. With developing hypoxia in the cells of the inflammatory focus, the balance of oxidative and antioxidant factors shifts towards excessive formation of ROS, which leads to the activation of T- and B-lymphocytes, macrophages, and promotes the formation of extracellular traps of neutrophils. All this significantly stimulates the course of autoimmune inflammation. Stimulation of the functional activity of fibroblast-like synoviocytes by free radicals enhances their production of pro-inflammatory cytokines, increases invasiveness and delays the apoptosis of these cells. In addition, excessive activation of radical oxidation contributes to articular cartilage damage and bone erosion through the activation of enzymes that degrade cartilage and extracellular bone matrix. The resulting imbalance between osteoblasts and osteoclasts in favor of the latter induces the process of bone resection.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; angiogenesis; mitochondrial dysfunction; free radical oxidation**For citation:** Rykunova A.Ya., Zverev Ya.F. Some aspects of the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(3): 101–112. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

**Author's contribution:** concept, writing the text – Rykunova A.Ya.; editing the text, 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:** Rykunova Anna Yakovlevna, 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 30.09.2024

Accepted 25.08. 2025

Published 30.09.2025

### Ангиогенез при ревматоидном артрите

Как установлено, начинающийся при ревматоидном артрите (РА) воспалительный процесс в суставах протекает на фоне локальной гипоксии. Увеличенная потребность в поступлении кислорода и питательных веществ в связи с усилением клеточной миграции и пролиферативных процессов в очаге воспаления, с одной стороны, индуцирует гипоксию, а с другой – обуславливает необходимость образования новых капилляров. В результате происходит локальный сдвиг равновесия в сторону преобладания ангиогенных факторов над антиангиогенными, эндотелиальные клетки (ЭК) переходят из обычного дремлющего состояния в активное, что

является триггером феномена, называемого «включение ангиогенеза» [1].

Ангиогенез, как образование новых капилляров из ранее существовавших, является комплексным многофакторным процессом, играющим ключевую роль в патогенезе РА. Он включает ряд последовательных стадий: 1. Активация эндотелиоцитов с протеолитическим разрушением базальной мембраны и межклеточного матрикса; 2. Миграция и прикрепление ЭК; 3. Пролиферация ЭК; 4. Формирование тубулярных структур с базальной мембраной, которые являются новыми кровеносными сосудами примитивной капиллярной сети [2–4].

Среди многочисленных эндогенных соединений, участвующих в индукции неоваскуляризации, выделя-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

ют следующие: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF); трансформирующий фактор роста (TGF), фактор тромбоцитарного происхождения (PDGF), ангиопэтины (ANG), хемокины, провоспалительные цитокины, матриксные металлопротеиназы (ММП), интегрины, протеазы, эфрины. Активируются синтез простагландинов, образование оксида азота (NO), ряд внутриклеточных сигнальных путей, таких как Notch, Wnt, PI3K-Akt и другие [3, 5, 6]. Перечисленные факторы и соединения совместно обеспечивают процесс образования новых кровеносных сосудов по ходу инициирования сложного процесса неоваскуляризации и его регулирования. Важно отметить, что многие из этих проангиогенных факторов активируются в ответ на развивающуюся гипоксию благодаря стимулирующему воздействию HIF-1 $\alpha$  [6, 7].

В начальной стадии РА, когда формируется воспалительная реакция, происходит усиленная миграция из кровеносного русла в синовиум миелоидных и лимфоидных клеток. Ключевая роль здесь принадлежит моноцитам, которые конвертируются в основном в М1 макрофаги в синовиальной жидкости. Макрофаги вступают в контакт с синовиальными фибробластами (СФ), покрывающими выстилающий слой синовиальной мембраны, что обуславливает обильную секрецию таких факторов роста, как VEGF и FNF, – основных регуляторов ангиогенеза. Этому же способствует и гипоксия, поскольку установлено, что HIF-1 $\alpha$  прямо и косвенно стимулирует экспрессию VEGF. Одновременно активированные макрофаги и СФ секретируют большое число провоспалительных цитокинов, по-видимому, также тесно связанных с ангиогенезом. Макрофаги и СФ стимулируют соответствующие рецепторы на мембранах ЭК, активируя их. Это ключевое в ходе ангиогенеза взаимодействие и обеспечивает образование новых капилляров. Такому взаимодействию способствуют интегрины (в основном  $\beta$ 1 и  $\beta$ 3), экспрессированные на мембранах моноцитов, а также селектины и молекулы адгезии VCAM-1, ICAM-1, ICAM-3, JAM, секретируемые ЭК. В результате ЭК активируются, что и определяет дальнейшую динамику ангиогенеза [3, 5, 8]. Очевидно, что определенную роль в активации неоваскуляризации играют хемокины семейств CXC, CC, C, CX3C, концентрация которых существенно повышена в синовиальной жидкости пациентов с РА. Их молекулы, кроме обеспечения хемотаксиса лейкоцитов и воспаления, способствуют образованию новых сосудов.

Цитокин VEGF-A секретируется макрофагами, СФ, полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами, остеобластами (ОБ) и предназначен исключительно для воздействия на ЭК. Показано, что у пациентов с РА концентрация VEGF в крови существенно превышает контроль-

ные значения [9, 10]. Взаимодействуя со специфическими мембранными рецепторами, VEGF активирует ЭК. В результате стимулируется пролиферация этих клеток, экспрессия тканевых факторов и разрушение плотных межклеточных контактов, что приводит к повышению сосудистой проницаемости. Затем, благодаря протеолитическому эффекту активированных ММП, происходит расплавление базальной мембраны капилляров с выходом ЭК и образованием трубок, которые выполняют функцию зарождающихся сосудов. Образующиеся трубки составляют основу новой сосудистой сети, которая регулируется PDGF и ангиопэтинами, усиливающими рекрутирование перicyтов и образование новой базальной мембраны.

Одновременно в ходе ангиогенеза при РА активируется целый ряд внутриклеточных сигнальных путей. Среди них важный вклад в формирование и регулирование новых сосудов вносит Notch, хотя точная роль биохимического каскада, инициируемого этим трансмембранным белком, как, впрочем, и других сигнальных путей в процессе неоваскуляризации при РА, остаётся во многом непонятной [11]. Например, большинство сведений относительно действия каскада Notch отмечает его стимулирующее влияние на процесс неоваскуляризации за счет активации фактора HIF-1 $\alpha$  и фактора роста VEGF-A. Показана прямая связь между низким уровнем  $pO_2$ , увеличением HIF-1 $\alpha$  в синовиальной жидкости и повышенным содержанием компонентов Notch-каскада. Ингибирование HIF-1 $\alpha$  приводило к связыванию не только HIF-1 $\alpha$ , но и Notch [12, 13]. В то же время существует точка зрения о наличии обратной связи между действием VEGF и активностью DLL-4, эндогенного активирующего лиганда Notch, что обусловило предотвращение избыточного ангиогенеза, индуцируемого фактором роста сосудов у мышей с инактивацией гена, кодирующего DLL-4 [11]. Это может быть обусловлено тем, что рецепторы и компоненты семейства Notch обеспечивают функционирование не всех эндотелиоцитов, а их экспрессия в ведущих ЭК (“tip cells”), в основном обеспечивающих ангиогенез, практически отсутствует [4].

Отметим также, что сосуды, образующиеся при РА в результате столь интенсивного ангиогенеза, по-видимому, не являются полноценными. Формируется значительное число незрелых сосудов, не имеющих достаточного количества перicyтов. Установлено, что в отличие от здоровых лиц и пациентов с остеоартритом, при РА в части вновь образовавшихся сосудов происходит потеря контакта эндотелиоцитов с перicyтами, а в ЭК фиксируются значительные повреждения ДНК. Не исключено, что существенное количество нестабильных сосудов при РА связано с гипоксией окружающей микросреды.

В любом случае, изучение процесса неоваскуляризации необходимо продолжить, поскольку он имеет важ-

ное значение в патогенезе РА и является перспективной мишенью для терапевтического воздействия на течение этого заболевания.

### Митохондриальная дисфункция при ревматоидном артрите

В последние годы все большее внимание в патофизиологии РА отводится митохондриальной дисфункции (МД). В соответствии с известной теорией эндосимбиогенеза около двух миллиардов лет тому назад митохондрии возникли в результате поглощения предшественницей современной эукариотической клетки  $\alpha$ -протеобактерии. Благодаря привнесенной способности вырабатывать АТФ это, по образному выражению J. Friedman и J. Nunnari [14], позволило митохондриям стать движущей силой эволюции. И действительно, митохондрии обеспечивают клетку энергией посредством окислительного фосфорилирования и через цикл трикарбоновых кислот (ТКА). Однако роль митохондрий в клеточном гомеостазе этим, безусловно, не ограничивается. Они обеспечивают выработку активных форм кислорода (АФК), участвуют в регуляции внутриклеточного гомеостаза кальция, клеточной пролиферации и метаболизме аминокислот и жирных кислот. Кроме того, как выяснилось, митохондрии участвуют в обеспечении функциональной активности иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы. Всё перечисленное позволило справедливо предположить, что нарушение нормального функционирования митохондрий или МД вносят вклад в патогенез иммунных заболеваний, в том числе и в развитие РА [13, 15–19]. Не исключено, что „чужеродное“ происхождение митохондрий также имеет отношение к развитию аутоиммунного процесса. Сегодня принято считать, что митохондриальная ДНК (мтДНК), выделившаяся из митохондрий в условиях МД, может выступать в качестве молекулярного паттерна, связанного с повреждением (DAMP) или алармина. мтДНК, как и другие признаки древних  $\alpha$ -протеобактерий, а именно, метилированные CpG-сайты и N-формильные пептиды могут распознаваться как чужеродные паттерн-распознающими рецепторами системы врожденного иммунитета (PRR), такими как TLR, Nod-подобные рецепторы (NLR) и другие, что и обуславливает предполагаемую роль митохондриальных структур в процессе аутоиммунного воспалительного процесса [15, 20–22].

Существует ряд причин, вызывающих МД и способствующих развитию РА. Среди них выделяют три основных тесно переплетающихся фактора: гипоксия окружающей микросреды, мутации мтДНК и окислительный внутриклеточный стресс.

В экспериментах *in vitro* было показано, что культивирование СФ, полученных от пациентов с РА в ги-

поксических условиях, наряду с активацией гликолиза вызывало МД, выразившуюся во множественных изменениях генома митохондрий, снижении синтеза АТФ и избыточной продукции АФК [13]. Важную роль в возникновении МД при РА играет высокая частота мутаций мтДНК. По-видимому, это во многом обусловлено морфологическими особенностями мтДНК, которая в отличие от ядерной ДНК, не защищена структурами хроматина и гистонов. Если учесть, что активность ферментов репарации мтДНК не столь выражена по сравнению с ядерной ДНК, становится понятным, почему мтДНК легче подвергается повреждениям, в том числе и мутациям [16, 23]. Так, отсутствие гена, кодирующего нуклеазу репарации ДНК (*MRE11A*), усиливает склонность Т-клеток к старению и развитию воспалительной реакции при РА [24]. Структура, динамика и стабильность мтДНК при РА подвержены воздействию избытка АФК и провоспалительных факторов, особенно в фибробластоподобных синовиоцитах (ФПС). В свое время было показано, что наряду с гипоксией провоспалительные цитокины повышали частоту мутаций мтДНК, что обусловило развитие МД у пациентов с РА [25]. Сходные результаты были получены и в экспериментах *in vitro*, в которых частота мутаций мтДНК прямо коррелировала с содержанием провоспалительного TNF- $\alpha$  [26]. Наконец, как известно, митохондрии не только обеспечивают клетки энергией, но и производят значительные количества АФК, которые, в свою очередь, подвергают митохондрии окислению, образуя своеобразный порочный круг. Стало ясно, что окислительное повреждение митохондрий является одной из причин мутагенеза мтДНК [18]. Поэтому неудивительно, что мтДНК весьма чувствительны к мутациям, вызываемым АФК, что, в свою очередь, ставит под угрозу кодирование 13 полипептидов, необходимых для функционирования электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий. Показано, например, что АТФ-синтаза, как и другие ферменты, обеспечивающие ЭТЦ, весьма чувствительна к окислительному воздействию [26, 27]. Митохондриальный геном является гипермутабельным по сравнению с ядерной ДНК, что, по-видимому, связано с повреждающим действием, производимым локализованными поблизости АФК, а также с тем, что процесс репликации мтДНК происходит гораздо чаще, чем ядерной ДНК [29].

Таким образом, неудивительно, что избыток АФК, возникающий при определенных обстоятельствах, повышает риск мутаций мтДНК, что обуславливает развитие МД. При этом избыточные АФК, очевидно, заставляют мтДНК кодировать неправильные полипептиды, что ведет к клеточной дисфункции, а также – к повреждению собственных митохондрий [16, 19, 29].



МД, приводящая к активации аутофагии, избыточному образованию АФК, формированию инфламматомы NLRP3, а также aberrантной мтДНК, может служить триггером выхода мтДНК в цитозоль через поврежденную внутреннюю мембрану и зияющую переходную пору РТР. Затем мтДНК взаимодействует с рецептором TLR9, в результате чего происходит стимуляция сигнальных путей, активирующих воспаление [20]. Кроме того, мтДНК в условиях острого повреждения тканей может покидать клетки и попадать в общий кровоток. По крайней мере, значительный уровень внеклеточной мтДНК был обнаружен в плазме крови и синовиальной жидкости большинства пациентов с РА [30]. Особенно важной при РА представляется роль активируемого фактора транскрипции NF-κB. Этот фактор является индуктором многочисленных провоспалительных цитокинов в моноцитах, макрофагах, а также, что особенно важно при РА, в синовиоцитах. В свою очередь, эти цитокины способны активировать NF-κB в Т- и В-лимфоцитах синовиальной оболочки, главным образом – в ФПС. Это обеспечивает дополнительную экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, вовлекая тем самым иммунную систему и замыкая порочный круг [18].

Ключевую роль в провоспалительном эффекте мтДНК играет иницирование и регуляция функционирования инфламматомы NLRP3. Инфламматома NLRP3, являющаяся участником врожденного иммунитета, представляет собой высокомолекулярный полипротеиновый комплекс, содержащий паттернраспознающие рецепторы, сигнальные молекулы, каспазы-1 и -5 и другие компоненты. Она обеспечивает активацию воспалительного ответа, способствуя созреванию и секреции цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18. Доказано, что инфламматома высоко активирована у пациентов с РА, а также на соответствующих животных моделях как в клетках циркулирующей крови, так и в моноцитах/макрофагах синовиальной оболочки [31–33]. Другой важной функцией инфламматомы NLRP3 является инициация пироптоза. Этот вид воспалительной формы программируемой гибели клетки осуществляется белком гасдермином D (GSDMD), неактивным в обычных условиях, и является одним из методов борьбы с внутриклеточными патогенами. Гасдермин D является специфическим субстратом для каспазы-1, расщепляющей этот белок. GSDMD, связываясь с клеточными мембранами, образует поры, что и приводит к пироптозу и высвобождению большого количества медиаторов воспаления. мтДНК вначале покидает митохондрии, попадает во внеклеточное пространство и вместе с другими аларминами и цитокинами является мощным активатором иммунных реакций [34]. По-видимому, NLRP3 активирует этот процесс через стимуляцию каспазы-1 [19].

### Свободные радикалы и окислительный стресс в патогенезе ревматоидного артрита

Гипоксия и воспалительный процесс в синовиальной оболочке суставов, активируют избыточную продукцию АФК, приводящую к окислительному стрессу (ОС) и являющуюся важным звеном в патогенезе РА.

В условиях гипоксии и воспаления окружающих тканей мигрирующие лейкоциты вызывают мощный всплеск окисления, требующий значительного количества кислорода, часть молекул которого преобразуется в различные свободные радикалы, способствующие возникновению и персистированию аутоиммунного процесса. В нормальных условиях АФК образуются в небольших количествах и участвуют в процессе клеточного дыхания. Кроме того, они осуществляют защитную роль при инфекциях и ишемической прекондиции, выполняют функцию сигнальных молекул, а также участвуют в процессе дифференцировки клеток и апоптозе. При этом существует баланс между образованием АФК и их нейтрализацией, а также выведением из организма. Когда же происходит избыточное образование АФК или подавление антиоксидантной системы, баланс нарушается. Это обуславливает накопление АФК и связанных с ними метаболитов и приводит к повреждению тканей и развитию ОС [18, 19, 35, 36].

Сегодня мы располагаем убедительными данными, согласно которым ОС играет существенную роль в патогенезе РА, что подтверждается выявленной положительной корреляцией между клинической картиной заболевания и рядом биохимических показателей и маркеров окислительного повреждения, обнаруживаемыми в крови и синовиальной жидкости пациентов [37–42].

Роль АФК в отношении Т-клеток остается не до конца понятной и порой выглядит парадоксальной [36]. С одной стороны, недавно показано, что при РА под влиянием чрезмерной митохондриальной продукции АФК происходит изменение путей трансформации и функции CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Вместо их конверсии в клетки памяти и наивные Т-клетки, CD4<sup>+</sup>Т-клетки в лимфоидных органах трансформируются в коротко живущие эффекторные Т-клетки, которые быстро рекрутируются в синовиум. Здесь они поддерживают интенсивную воспалительную реакцию, продуцируя большое количество провоспалительных цитокинов [36, 43]. Важной представляется способность АФК активировать дифференцировку Th17, что приводит к усилению выработки ИЛ-17, содержание которого, как показано на модели экспериментального артрита, было существенно увеличено у нокаутных мышей. Это обусловило развитие более тяжелого воспаления суставов [44].

С другой стороны, как известно, АФК необходимы для транскрипции и пролиферации Т-лимфоцитов, в том числе

и Treg, которые являются важным подтипом CD4<sup>+</sup>T-клеток, поскольку поддерживают самотолерантность за счет секреции иммуносупрессивных и противовоспалительных цитокинов. Поэтому Treg нуждаются в АФК для обеспечения противовоспалительной эффективности [43]. У мышиных Th-клеток и в CD4<sup>+</sup> T-клеток, выделенных у пациентов с РА, применение прооксиданта ингибировало индуцированную экспрессию IL-17 клетками Th-17 [45]. Поэтому, по-видимому, целесообразно присоединиться к предположению, недавно высказанному X. Wang и соавторами, согласно которому АФК являются наиболее важным звеном между клеточным метаболизмом и защитой от аутоагрессивного Т-клеточного иммунитета [36].

К сожалению, отсутствует достаточная ясность в определении роли АФК в отношении В-клеток как в здоровом организме, так и в условиях РА. По крайней мере, появившиеся недавно пространственные обзоры, касающиеся в том числе и влияния АФК на эти клетки, не дают четких ответов на возникающие вопросы [19, 36]. Сегодня можно лишь с уверенностью утверждать, что АФК в значительной степени определяют судьбу В-клеток, а значит – их участие в патогенезе аутоиммунного процесса. Нельзя отрицать значение свободных радикалов в регуляции целого ряда метаболических процессов, контролирующих гомеостаз В-клеток за счет участия во многих внутриклеточных сигнальных путях в роли вторичных посредников. Многочисленные данные убедительно доказывают, что АФК активируют созревание, активацию, дифференцировку, пролиферацию и продукцию иммуноглобулинов. А применение антиоксидантов или скавенджеров АФК подавляло или ограничивало функциональную активность В-клеток [46–48]. С другой стороны, в экспериментах I. Khamaladze и соавторов [49] показано, что нокаутные мыши B10Q.ACВ, демонстрирующие положительную селекцию аутореактивных В-клеток, были защищены от артрита, индуцируемого коллагеном. А введение мутации в ген *Ncf1*, ведущей к дефициту АФК, нивелировало эту резистентность, что указывает на опосредованную АФК толерантность В-клеток к аутоантигенам. Не исключено, что такая дихотомия может зависеть от разницы во внутриклеточной концентрации АФК в В-клетках. В экспериментах M.L. Wheeler и A.L. Defranco [50] были продемонстрированы две волны продукции АФК в В-клетках: быстрая (в течение 0–2 часов после стимуляции BCR покоящихся лимфоцитов) и медленная (на протяжении 6–24 часов). Вполне возможно, что в одном случае низкая концентрация АФК играла роль вторичных мессенджеров и обеспечивала активацию и дифференцировку В-клеток. В другом же случае, создаваемая высокая концентрация АФК приводила к развитию ОС и вызывала окислительное повреждение клеточных органелл [51]. Установлено, что

чрезмерная продукция АФК приводит к апоптозу В-клеток через каскад реакций, вовлекающих высвобождение из митохондрий цитохрома С и каспаз [46]. В то же время применение антиоксиданта N-ацетилцистеина (НАС) ингибировало спонтанный апоптоз В-лимфоцитов миндалин человека *in vitro* [52].

Все большее внимание в последнее время привлекает роль нейтрофилов в патогенезе РА. Развивающееся воспаление обуславливает рекрутирование этих клеток в поражённые суставы, где они, активируясь и утрачивая миграционную способность, обеспечивают значительное усиление воспалительного процесса. Многофакторное действие нейтрофилов при аутоиммунном воспалении заключается в повышенной секреции цитокинов и хемокинов, что стимулирует фагоцитоз, врожденный и адаптивный иммунитет. Не менее важным представляется высвобождение из активированных нейтрофилов гранулярных ферментов и АФК, что приводит к образованию внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET), а индуцированный благодаря этому нетоз вносит существенный вклад в развитие аутоиммунного воспаления [53, 54]. При РА внутриклеточный уровень АФК в полиморфноядерных лейкоцитах существенно возрастает, коррелируя с тяжестью заболевания и степенью развития воспалительного процесса. Кроме того показано, что в результате дегрануляции нейтрофилов, поступающих в синовиальные ткани при РА, содержание АФК здесь резко увеличивается вплоть до развития локального ОС [55, 56]. Особый интерес вызывает участие АФК в образовании NET. Установлено, что формирование NET требует выработки АФК, а мутации NADPH-оксидазы в нейтрофилах пациентов с хроническим гранулематозным заболеванием нарушают образование АФК и делают невозможным образование указанной сети [36]. Таким образом, одной из функций нейтрофилов, обеспечивающих патогенез РА, по-видимому, является участие в формировании нетоза. В процессе суицидального нетоза образующиеся своеобразные сети состоят из деконденсированного хроматина, гранулярных белков и фрагментов ядер, покидающих клетки через образовавшиеся поры в цитоплазматической мембране и поступающих во внеклеточное пространство. Удалось выяснить ключевую роль АФК в механизме образования NET. В частности, оказалось, что пероксид водорода вызывает диссоциацию нейтрофильного белкового комплекса азуромы, что приводит к высвобождению ряда белков, в том числе миелопероксидазы (МПО) и нейтрофильной эластазы (НЭ), обуславливающих расщепление гистонов и деконденсацию хроматина. Кроме того, уже упоминавшийся в первой части обзора фермент PAD4, также поступающий в этих условиях в ядро, производит цитруллинирование гистонов, что с одной стороны, способствует их деконденсации, а с дру-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

гой стороны – стимулирует развитие аутоиммунного процесса [53, 57]. Исследование нейтрофилов циркулирующей крови показало у пациентов с РА значительный рост спонтанно образующихся NET, содержания цитруллинированных эпитопов, а также активности МПО, НЭ, PAD4 и образования АФК. А у животных ингибирование формирования NET ослабляло тяжесть коллаген-индуцированного артрита [57–59].

Значение макрофагов в патогенезе хронического воспалительного процесса при РА с последующим прогрессирующим разрушением суставов трудно переоценить. Резидентные макрофагоподобные синовиальные клетки (МПС), имеющие моноцитарно-макрофагальное происхождение, эволюционируют в условиях гипоксической среды синовиальной оболочки в основном в направлении M1 фенотипа. Напоминаем, что этот фенотип обладает способностью секретировать значительное количество многочисленных цитокинов, хемокинов и ММП, способствующих развитию воспалительной реакции и разрушению хряща и кости [60–62]. Выяснилось, что этим функционирование МПС не ограничивается, поскольку они продуцируют также NO и супероксид, обладающие высокой деструктивной активностью в отношении окружающих тканей. Кроме того, вырабатываемые в макрофагах АФК регулируют активацию соседних Т-клеток посредством презентации антигена [63]. По-видимому, дисбаланс в сторону M1 фенотипа МПС и обуславливает непрерывную активацию иммунных и стромальных клеток в синовиальных тканях при РА [36].

В ходе развивающегося при РА воспалительного процесса решающее значение имеют активированные ФПС. При РА, в силу ряда обстоятельств, ФПС утрачивают свои защитные и обеспечивающие регенерацию свойства и приобретают иной фенотип, подобный опухолевым клеткам. И во всех, ранее перечисленных свойствах ФПС, важную роль, по-видимому, играют свободные радикалы. Как обсуждалось выше, увеличение образования АФК в значительной степени обусловлено возникающей гипоксией в синовиальных тканях и развивающейся МД в иммунных клетках и в резидентных ФПС. Каковы причины подобных изменений фенотипа ФПС? Этот вопрос не имеет пока однозначного и исчерпывающего ответа. Но ряд подходов и предположений может быть рассмотрен. Метаболическое профилирование культивируемых ФПС от больных с РА показало множественные изменения во внутриклеточных биохимических каскадах, включая метаболизм аминокислот, жиров и углеводов, а также биосинтез белка [64]. По всей видимости, причина изменения фенотипа ФПС носит многофакторный характер и включает как генные мутации, так и факторы синовиального микроокружения. Культивирование ФПС больных

РА с донатором NO вызвало дисбаланс в экспрессии генов репарации ДНК *MSH6* и *MSH3*, что объясняется, по-видимому, повышенной микросателлитной нестабильностью, т.е. высокой склонностью клеток к мутациям [65]. В других исследованиях были обнаружены мутации гена *TP53*, кодирующего белок p53, поддерживающего геном клетки, так называемого „хранителя генома“. Этот белок подавляет пролиферацию клеток с поврежденной ДНК. Миссенс-мутации p53, обусловленные NO, приводят к длительной экспрессии этого белка в синовиальной оболочке при РА, что увеличивает количество ФПС, защищает их от апоптоза и повышает инвазивность [36, 66]. К аналогичному эффекту приводит и мутация гена *LBH* [67]. Существенно изменяется фенотип ФПС под влиянием избыточного образования свободных радикалов в условиях развивающейся МД [68]. В этой ситуации АФК, кроме клеточных липидов и белков, окисляют находящуюся рядом с ними мтДНК, обеспечивая образование промежуточных аддуктов ДНК, что увеличивает риск мутаций мтДНК и еще больше тягостит МД. Возросшее количество ФПС в синовиальной жидкости повышает активность ряда внутриклеточных сигнальных путей, в том числе NF-κB, инфламасомы NLRP3, а также образование множества цитокинов, способствующих развитию воспаления. Кроме того, показано, что в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ) из супероксида образуется альдегид 4-HNE, стимулирующий мутацию ДНК в синовиоцитах, что активирует проангиогенный эффект, способствующий инвазивности [69].

Итак, активация ФПС обеспечивает их инвазивность в условиях РА. Данные клетки продуцируют ряд ферментов, таких как ММП и коллагеназы, обладающие инвазивными свойствами, что обуславливает проникновение синовиоцитов в хрящевую и костную ткань с последующим ее разрушением. Этому же способствует повышенная экспрессия молекул адгезии и интегринов, которые влияют на соседние хондроциты ХЦ, продуцируя ферменты, деградирующие синовиальный внеклеточный матрикс (ЕСМ) [17, 70, 71].

Наконец, следует отметить такие важные факторы, изменяющие функциональную активность ФПС, как аутофагия и апоптоз. Показано, что повышение образования АФК активирует аутофагию, тем самым защищая ФПС от апоптоза и способствуя накоплению синовиоцитов и их инвазивности. Напомним, что аутофагия – защитный процесс, с помощью которого клетка избавляется от дисфункциональных компонентов, что позволяет пролонгировать ее жизненный цикл. Выяснено, что при РА уровень аутофагии в синовиальных тканях увеличивается, коррелируя со степенью тяжести заболевания и содержанием связанных с аутофагией белков, таких как Beclin 1, Atg5

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

и LC3 [72]. Как отмечено в обзоре канадских исследователей, гипоксия, симулируя различными путями образование АФК, индуцирует аутофагию [73]. При этом в синовиоцитах четко прослеживается обратная зависимость между аутофагией и апоптозом [74, 75]. Здесь следует согласиться с мнением W. Jing и соавторов, согласно которому биологическая роль и механизмы аутофагии, в том числе и при РА, весьма далеки от понимания. Не просто, например, совместить с одной стороны защиту ФПС от различных повреждающих воздействий, с другой стороны – усиление агрессивности и инвазивности синовиоцитов [19]. По всей вероятности, происходящие в ФПС изменения выработки АФК, функционирования митохондрий и резистентности к апоптозу, связаны целым комплексом сложных взаимодействий, к сожалению, до сих пор не всегда понятных. Возможно, угнетение апоптоза ФПС при РА обусловлено нарушением баланса между проапоптотическими и антиапоптотическими факторами, от которого зависит целостность наружной мембраны митохондрий. При РА в синовиоцитах происходит сдвиг отмеченного баланса в сторону преобладания активности антиапоптотических белков семейства BCL-2, что и вносит вклад в повышение выживаемости этих клеток [76]. Не так давно в экспериментах *in vitro* с использованием ФПС пациентов с РА, активированных цитокином TL1A, наряду с повышением образования АФК, в поврежденных митохондриях было обнаружено снижение внутриклеточного уровня цитохрома C. Это наводит на мысль, что зафиксированная устойчивость к апоптозу была обусловлена вовлечением внутреннего митохондриального пути [68]. Отметим и вероятную роль сигнального пути NF-κB, активируемого с помощью TNF и обладающего антиапоптотическим эффектом, что также может вносить вклад в резистентность ФПС к апоптозу. Это представляет интерес в связи с появлением сведений о том, что ингибирование TNF у мышей с экспериментальным артритом повышало чувствительность СФ к ферроптозу, типу клеточной гибели, вызываемой железодефицитным ПОЛ [77]. Так, следует согласиться с мнением, согласно которому резистентность синовиоцитов к апоптозу возникает как следствие комплексного процесса.

Чрезмерная активация радикального окисления при РА оказывает неблагоприятное воздействие не только на синовиальную оболочку, но и вносит вклад в повреждение суставного хряща и в резорбцию кости. Патогенез окислительного повреждения хряща в значительной степени зависит от его структурных и функциональных особенностей. Основными структурными элементами хряща являются ЕСМ и высокодифференцированные клетки ХЦ. Около 75% сухого остатка ЕСМ приходится на долю коллагенов (в основном коллагена II типа) и 20–30% – на

долю протеогликанов (в основном агрекана). Поскольку суставной хрящ лишен кровоснабжения, он приспособлен к функционированию в гипоксической среде. Так, если в нормальной крови напряжение кислорода составляет 13–17%, в хряще этот показатель колеблется от 5–7% на поверхности до 1% в глубоких слоях хряща. Тем не менее, ХЦ, получая кислород из синовиальной жидкости, содержат большое количество митохондрий, обеспечивающих значительную выработку АТФ и АФК. При этом энергетические потребности ХЦ на 75% удовлетворяются за счет гликолиза и на 25% за счет окислительного фосфорилирования [78, 79]. В норме зрелые резидентные ХЦ проявляют низкую метаболическую активность на фоне оксидантного и антиоксидантного баланса. При РА происходит сдвиг баланса в сторону увеличения образования свободных радикалов, что и обуславливает деградацию ЕСМ и гибель ХЦ. Безусловно, ключевым драйвером этого процесса является развивающееся при РА синовиальное воспаление. Среди АФК, вырабатываемых ХЦ, наибольшего внимания заслуживают супероксид и  $H_2O_2$ , а также, возможно, реактивные формы NO. Чрезмерная выработка свободных радикалов приводит к окислительному повреждению белков, липидов, ДНК, а также резко изменяет функционирование внутриклеточных редокс-регулируемых сигнальных путей. Причем активация описываемого процесса тесно связана с уже неоднократно упоминавшимися факторами, такими как гипоксия и МД [70, 78, 80].

Провоспалительные цитокины, вырабатываемые СФ, количество которых резко возрастает в условиях аутоиммунного процесса, стимулируют образование ферментов, разрушающих хрящ и ингибирующих выработку ЕСМ. К ним относятся ММП и агреканы. В частности, при РА была выявлена сверхэкспрессия целого ряда ММП. А применение антител к ММП-14 ингибировало деструкцию хряща у мышей с экспериментальным артритом [81]. В другом исследовании показано, что коллагены ЕСМ хряща разрушались ферментами ММП-1 и ММП-13, а протеогликаны – ММП-3 [82]. В последние годы выявлен еще один путь деградации хряща, связанный со свободными радикалами и обусловленный локальным накоплением продуктов окисления белков (АОРР). АОРР представляют собой битиризиновые соединения („сшивки“) отдельных молекул белков, образующихся при воздействии АФК, которые, в свою очередь, активируют у пациентов с РА образование свободных радикалов в ХЦ. Установлено, что в результате действия АОРР в клетках хряща индуцируются МД, стресс эндоплазматического ретикулума и активация каспаз, что приводит к апоптозу ХЦ [19, 79]. Применение же антиоксиданта НАС существенно ослабляло описываемый эффект у кроликов с экспериментальным артритом [83].



Основным фактором, приводящим к эрозии костной ткани сустава при РА, является нарушение метаболического баланса между остеокластами (ОК) и остеобластами (ОБ) в пользу ОК, что приводит к деструкции кости, нарушению ее минеральной плотности и повышению хрупкости. Существенную роль в нарушении этого баланса играют АФК (в основном супероксид и  $H_2O_2$ ). Описываемое взаимодействие через активацию адаптерной молекулы TRAF6 индуцирует стимуляцию ряда внутриклеточных редокс-модулируемых каскадов, таких как NF- $\kappa$ B, PI3K и MAPK (ERK, JNK и p38). Это приводит к транслокации к ядру фактора транскрипции NFATc1, обеспечивающего экспрессию ферментов деструкции костной ткани, таких как ММП, катепсин К и TRAP (тарtrate-резистентная кислая фосфатаза). Названные ферменты продуцируют локальную ацидификацию окружающей среды и деградируют костный матрикс. Этим, по-видимому, роль АФК в костной резорбции не исчерпывается. По мнению ряда исследователей, образующиеся в ОК свободные радикалы в качестве вторичных посредников, кроме выше-названных сигнальных путей, активируют также GM-CSF – фактор, способствующий созреванию и дифференцировке предшественников ОК. Кроме того, было показано, что АФК, индуцируя внутриклеточную активацию тирозинкиназы c-Src и инактивацию тирозинфосфатазы SHP-1, обеспечивают выживание ОК. Выяснилось также, что свободные радикалы повышали экспрессию в ОК уже не раз упоминавшегося HIF-1 $\alpha$  с последующей активацией янус-киназы и сигнального пути JAK2/STAT3, приводя к активации RANKL и дифференцировке ОК [19].

Что касается ОБ, воздействие АФК на эти клетки, по-видимому, менее выражено. Большинство исследователей полагает, что значительное увеличение содержания свободных радикалов губительно воздействует на ОБ, вызывая их апоптоз. По крайней мере, имеются сведения, согласно которым МД, индуцированная АФК, вызвала повышенный выход из митохондрий этих клеток цитохрома С и активацию каспазы-3 – бесспорные признаки апоптоза [84]. По всей вероятности, следует согласиться с мнением приведенных авторов, согласно которому подобный эффект свойствен лишь чрезмерным количествам АФК, от меньших же концентраций следует ожидать скорее благоприятного влияния на функциональную активность ОБ [84].

### Литература

(п.п. 5–8; 11–19; 22–33; 36; 39–52; 54–57; 60–84 см. References)

1. Спринджук М.В. Ангиогенез. *Морфология*. 2010; 4(3): 4–13.
2. Щава С.П. Факторы роста сосудов и неоангиогенез при гипоксии и ишемии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2007; (1): 127–31.

3. Васильев И.С., Васильев С.А., Абушкин И.А., Денис А.Г., Судейкина О.А., Лапин В.О. и др. Ангиогенез (Литературный обзор). *Человек. Спорт. Медицина*. 2017; 17(1): 36–45. <https://doi.org/10.14529/hsm170104>
4. Черток В.М., Захарчук Н.В., Черток А.Г. Клеточно-молекулярные механизмы регуляции ангиогенеза в головном мозге. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(8–2): 43–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178243-55>
9. Комарова Е.Б. Маркеры ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей заболевания. *Современная ревматология*. 2017; 11(1): 28–32.
10. Александрова Л.А., Филиппова Н.А., Иман А., Субботина Т.Ф., Трофимов В.И. Взаимосвязь медиатора онтогенеза VEGF-A с параметрами метаболизма глутатиона и клиническими характеристиками системных аутоиммунных заболеваний с поражением суставов. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2018; XXV(4): 64–9.
20. Григорьев Е.В., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г. и др. Митохондриальная ДНК как кандидатный DAMP при критических состояниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(3): 134–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-134-143>
21. Саидов М.З. DAMP-опосредованное воспаление и регулируемая гибель клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(1): 7–38. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-DMI-2557>
34. Гаранина Е.Е., Мартынова Е.В., Иванов К.Я., Ризванов А.А., Хайбуллина С.Ф. Инфламасомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал. *Ученые записки Казанского университета*. 2020; 162(1): 80–111. <https://doi.org/10.26907/2542-064x.2020.1.80-111>
35. Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Плотноков Е.Ю., Лихванцев В.В. Молекулярные механизмы окислительного стресса. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; (3): 13–21. <https://www.elibrary.ru/wybggn>
37. Жданова Е.В., Костоломова Е.Г., Волкова Д.Е., Зыков А.В. Клеточный состав и цитокиновый профиль синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. *Медицинская иммунология*. 2022; 24(5): 1017–26. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ССА-2520>
38. 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>
53. Воробьева Н.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты. *Вестник Московского Университета. Серия 16. Биология*. 2020; 75(4): 210–25.
58. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А. Образование внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитами периферической крови больных ревматоидным артритом: изучение нового цитруллинсодержащего аутоантигена. *Медицинская иммунология*. 2021; 23(5): 1165–70. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOE-2301>
59. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: особенности образования при ревматоидном артрите и остеоартрите. *Медицинская иммунология*. 2024; 26(1): 175–80. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-NET-2672>

### References

1. Sprindjuk M.V. The angiogenesis. *Morfologiya*. 2010; 4(3): 4–13. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

2. Shhava S.P. Vascular growth factors and neoangiogenesis during hypoxia and ischemia. *Dal'nevo-stochnyi meditsinskiy zhurnal*. 2007; (1): 127–31. (in Russian)
3. Vasilyev I.S., Vasilyev S.A., Abushkin I.A., Denis A.G., Sudeykina O.A., Lapin V.O., et al. Angiogenesis: literature review. *Chelovek, sport, meditsina*. 2017; 17(1): 36–45. <https://doi.org/10.14529/hsm170104> (in Russian)
4. Chertok V.M., Zakharchuk N.V., Chertok A.G. The cellular and molecular mechanisms of angiogenesis regulation in the brain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(8–2): 43–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178243-55> (in Russian)
5. Elshabrawy H.A., Chen Z., Volin M.V., Ravella S., Virupannavar S., Shahra S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*. 2015; 18(4): 433–48. <https://doi.org/10.1007/s10456-015-9477-2>
6. Wang Y., Wu H., Deng R. Angiogenesis as a potential treatment strategy for rheumatoid arthritis. *Eur. J. Pharmacol.* 2021; 910: 174500. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174500>
7. 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>
8. Szekanecz Z., Besenyei T., Paragh G., Koch A.E. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*. 2009; 42(7): 563–73. <https://doi.org/10.1080/08916930903143083>
9. Komarova E.B. Markers of angiogenesis in patients with rheumatoid arthritis depending on its clinical characteristics. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2017; 11(1): 28–32. (in Russian)
10. Alexandrova L.A., Filippova N.A., Iman A., Subbotina T.F., Trofimov V.I. Interrelationship of the mediator of angiogenesis of VEGF-A with glutathione metabolism parameters and the clinical characteristics of systemic autoimmune diseases with joint damage. *Uchenyye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2018; XXV (4): 64–9. (in Russian)
11. 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>
12. Gao W., Sweeney C., Connolly M., Kennedy A., Ng C.T., McCormic 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>
13. 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>
14. Friedman J.R., Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014; 505(7483): 335–43. <https://doi.org/10.1038/nature12985>
15. 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>
16. Ma C., Wang J., Hong F., Yang S. Mitochondrial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Biomolecules*. 2022; 12(9): 1216. <https://doi.org/10.3390/biom12091216>
17. Li M., Luo X., Long X., Jiang P., Jiang Q., Guo H., et al. Potential role of mitochondria in synoviocytes. *Clin. Rheumatol.* 2021; 40(2): 447–57. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05263-5>
18. López-Armada M.J., Fernández-Rodríguez J.A., Blanco F.J. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(6): 1151. <https://doi.org/10.3390/antiox11061151>
19. Jing W., Liu C., Su C., Liu L., Chen P., Li X., et al. Role of reactive oxygen species and mitochondrial damage in rheumatoid arthritis and targeted drugs. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1107670. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1107670>
20. Grigoriev E.V., Salakhov R.R., Golubenkov M.V., Ponasenko A.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., et al. Mitochondrial DNA as DAMP in critical conditions. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2019; 18(3): 134–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-134-143> (in Russian)
21. Saidov M.Z. DAMP-mediated inflammation and regulated cell death in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Meditsinskaya immunologiya*. 2023; 25(1): 7–38. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-DMI-2557> (in Russian)
22. Koenig A., Buskiewicz-Koenig I.A. Redox activation of mitochondrial DAMPs and the metabolic consequences for development of autoimmunity. *Antioxid. Redox Signal.* 2022; 36(7–9): 441–61. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0073>
23. Sharma P., Sampath H. Mitochondrial DNA integrity: role in health and disease. *Cells*. 2019; 8(2): 100. <https://doi.org/10.3390/cells8020100>
24. Li Y., Shen Y., Hohensinner P., Ju J., Wen Z., Goodman S.B., et al. Deficient activity of the nuclease MRE11A induces T cell aging and promotes arthritogenic effector functions in patients with rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2016; 45(4): 903–16. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.013>
25. Biniecka M., Fox E., Gao W., Ng C.T., Veale D.J., Fearon U., et al. Hypoxia induces mitochondrial mutagenesis and dysfunction in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8): 2172–82. <https://doi.org/10.1002/art.30395>
26. Harty L.C., Biniecka M., O'Sullivan J., Fox E., Mulhall K., Veale D.J., et al. Mitochondrial mutagenesis correlates with the local inflammatory environment in arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71(4): 582–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200245>
27. Ebanks B., Chakrabarti L. Mitochondrial ATP synthase is a target of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Front. Mol. Biosci.* 2022; 9: 854321. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.854321>
28. Lawless C., Greaves L., Reeve A.K., Turnbull D.M., Vincent A.E. The rise and rise of mitochondrial DNA mutations. *Open Biol.* 2020; 10(5): 200061. <https://doi.org/10.1098/rsob.200061>
29. Li C.-J. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human diseases: pathophysiology, predictive biomarkers, therapeutic. *Biomolecules*. 2020; 10(11): 1558. <https://doi.org/10.3390/biom10111558>
30. Collins L.V., Hajizadeh S., Holme E., Jonsson I.-M., Tarkowski A. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75: 995–1000. <https://doi.org/10.1189/jlb.0703328>
31. Choulaki C., Papadaki G., Repa A., Kampouraki E., Kambas K., Ritis K., et al. Enhanced activity of NLRP3 inflammasome in peripheral blood cells of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17(1): 257. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0775-2>
32. Zhang Y., Zheng Y., Li H. NLRP3 inflammasome plays an important role in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. *Mediat. Inflamm.* 2016; 2016: 9656270. <https://doi.org/10.1155/2016/9656270>
33. Guo C., Fu R., Wang S., Huang Y., Li X., Zhou M., et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2018; 194(2): 231–43. <https://doi.org/10.1111/cei.13167>
34. Garanina E.E., Martynova E.V., Ivanov K.Y., Rizvanov A.A., Khaiboullina S.F. Inflammasomes: role in disease pathogenesis and therapeutic potential. *Uchenyye zapiski Kazanskogo universiteta*. 2020; 162(1): 80–111. <https://doi.org/10.26907/2542-064x.2020.1.80-111> (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

35. Grebenchikov O.A., Zabelina T.S., Philippovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Plotnikov E.Y., Likhvantsev V.V. Molecular mechanisms of oxidative stress. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2016; (3): 13–21. (in Russian)
36. Wang X., Fan D., Cao X., Ye Q., Wang Q., Zhang M., et al. The role of reactive oxygen species in the rheumatoid arthritis-associated synovial microenvironment. *Antioxidants*. 2022; 11(6): 1153. <https://doi.org/10.3390/antiox11061153>
37. Zhdanova E.V., Kostolomova E.G., Volkova D.E., Zykov A.V. Cellular composition and cytokine profile of synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2022; 24(5): 1017–26. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CCA-2520> (in Russian)
38. Ziyadullaev Sh.Sh., Khudaiberdiev 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. (in Russian). <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-5-653-662>
39. Datta S., Kundu S., Ghosh P., De S., Ghosh A., Chatterjee M. Correlation of oxidant status with oxidative tissue damage in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol*. 2014; 33(11): 1557–15. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2597-z>
40. Phull A-R., Nasir B., Haq I.U., Kim S.J. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chem. Biol. Interact*. 2018; 281: 121–36. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.024>
41. Da Fonseca L.J.S., Nunes-Souza V., Goulart M.O.F., Rabelo L.A. Oxidative stress in rheumatoid arthritis: what the future might hold regarding novel biomarkers and add-on therapies. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019; 2019: 7536805. <https://doi.org/10.1155/2019/7536805>
42. de Paz N.M., Quevedo-Abeledo J.C., Gómez-Bernal F., de Vera-González A., Abreu-González P., Martín-González C., et al. Malondialdehyde serum levels in a full characterized series of 430 rheumatoid patients. *J. Clin. Med*. 2024; 13: 901. <https://doi.org/10.3390/jcm13030901>
43. Chávez M.D., Tse H.M. Targeting mitochondrial-derived reactive oxygen species in T cell-mediated autoimmune disease. *Front. Immunol*. 2021; 12: 703972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.703972>
44. Zhi L., Ustyugova I.V., Chen Z., Zhang Q., Wu M.X. Enhanced Th17 differentiation and aggravated arthritis in IEX-1-deficient mice by mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling. *J. Immunol*. 2012; 189: 1639–47. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200528>
45. Abimannan T., Peroumal D., Parida J.R., Barik P.K., Padhan P., Devadas S. Oxidative stress modulates the cytokine response of differentiated Th17 and Th1 cells. *Free Radic. Biol. Med*. 2016; 99: 352–63. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.026>
46. Zhang H., Wang L., Chu Y. Reactive oxygen species: the signal regulator of B cell. *Free Radic. Biol. Med*. 2019; 142: 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.004>
47. Kristyanto H., Blomberg N.J., Slot L.M., van der Voort E.I.H., Kerkman P.F., Bakker A., et al. Persistently activated, proliferative memory autoreactive b cells promote inflammation in rheumatoid arthritis. *Sci. Transl. Med*. 2020; 12(570): eaaz5327. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz5327>
48. Bassoy E.Y., Walch M., Martinvalet D. Reactive oxygen species: do they play a role in adaptive immunity? *Front. Immunol*. 2021; 12: 755856. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.755856>
49. Khamaladze I., Saxena A., Nandakumar K.S., Holmdahl R. B-cell epitope spreading and inflammation in a mouse model of arthritis associated with a deficiency in reactive oxygen species production. *Eur. J. Immunol*. 2015; 45(8): 2243–51. <https://doi.org/10.1002/eji.201545518>
50. Wheeler M.L., Defranco A.L. Prolonged production of reactive oxygen species in response to B cell receptor stimulation promotes B cell activation and proliferation. *J. Immunol*. 2012; 189(9): 4405–16. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201433>
51. Berman-Riu M., Cunill V., Clemente A., López-Gómez A., Pons J., Ferrer J.M. Dysfunctional mitochondria, disrupted levels of reactive oxygen species, and autophagy in B cells from common variable immunodeficiency patients. *Front. Immunol*. 2024; 15: 1362995. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362995>
52. Rosati E., Sabatini R., Ayroldi E., Tabilio A., Bartoli A., Bruscoli S. et al. Apoptosis of human primary B lymphocytes is inhibited by N-acetyl-L-cysteine. *J. Leukoc. Biol*. 2004; 76(1): 152–61. <https://doi.org/10.1189/jlb.0403148>
53. Vorobjeva N.V. Neutrophil extracellular traps: new aspects. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2020; 75(4): 210–25. (in Russian)
54. Cecchi I., Arias de la Rosa I., Menegatti E., Roccatello D., Collantes-Estevez E., Lopez-Pedraza C., et al. Neutrophils: novel key players in rheumatoid arthritis. Current and future therapeutic targets. *Autoimmun. Rev*. 2018; 17(11): 1138–49. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.06.006>
55. Bedouhène S., Dang P.M.-C., Hurtado-Nedelec M., El-Benna J. Neutrophil degranulation of azurophil and specific granules. *Methods Mol. Biol*. 2020; 2087: 215–22. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0154-9\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0154-9_16)
56. Kaushal J., Kamboj A., Anupam K., Tandon A., Sharma A., Bhatnagar A. Interplay of redox imbalance with matrix gelatinases in neutrophils and their association with disease severity in rheumatoid arthritis patients. *Clin. Immunol*. 2022; 237: 108965. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108965>
57. Song W., Ye J., Pan N., Tan C., Herrmann M. Neutrophil extracellular traps tied to rheumatoid arthritis: points to ponder. *Front. Immunol*. 2020; 11: 578129. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.578129>
58. Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsyna S.S., Mamus M.A. Formation of extracellular traps by circulating neutrophils and monocytes in rheumatoid arthritis patients: a study of new citrullinated autoantigen. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2021; 23(5): 1165–70. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOE-2301> (in Russian)
59. Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spicina S.S., Mamus M.A. Neutrophil extracellular traps: features of their formation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2024; 26(1): 175–80. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-NET-2672> (in Russian)
60. Yang X., Chang Y., Wei W. Emerging role of targeting macrophages in rheumatoid arthritis: focus on polarization, metabolism and apoptosis. *Cell Prolif*. 2020; 53(7): e12854. <https://doi.org/10.1111/cpr.12854>
61. 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>
62. Nandakumar K.S., Fang Q., Agren 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>
63. Dumas A., Knaus U.G. Raising the ‘good’ oxidants for immune protection. *Front. Immunol*. 2021; 12: 698042. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.698042>
64. Hu Z., Li Y., Zhang L., Jiang Y., Long C., Yang Q., Yang M. Metabolic changes in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: state of the art review. *Front. Immunol*. 2024; 15: 1250884. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1250884>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.101-112

65. Kullman F., Widmann T., Kirner A., Jüsten H.P., Wessinghage D., Dietmaier W., et al. Microsatellite analysis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59(5): 386–9. <https://doi.org/10.1136/ard.59.5.386>
66. Taghadossi M., Adib M., Jamshidi A., Mahmoudi M., Farhadi E. The p53 status in rheumatoid arthritis with focus on fibroblast-like synoviocytes. *Immunol. Res.* 2021; 69(3): 225–38. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09202-7>
67. Ekwall A.-K.H., Whitaker J.W., Hammaker D., Bugbee W.D., Wang W., Firestein G.S. The rheumatoid arthritis risk gene LBH regulates growth in fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(5): 1193–202. <https://doi.org/10.1002/art.39060>
68. Al-Azab M., Qaed E., Ouyang X., Elkhider A., Walana W., Li H., et al. TL1A/TNFR2-mediated mitochondrial dysfunction of fibroblast-like synoviocytes increases inflammatory response in patients with rheumatoid arthritis via reactive oxygen species generation. *FEBS J.* 2020; 287(14): 3088–104. <https://doi.org/10.1111/febs.15181>
69. Balogh E., Veale D.J., McGarry T., Orr C., Szekanecz Z., Ng C.-T., et al. Oxidative stress impairs energy metabolism in primary cells and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20(1): 95. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1592-1>
70. Henrotin Y.E., Bruckner P., Pujol J.P. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. *Osteoarthritis Cartil.* 2003; 11(10): 747–55. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00150-x](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00150-x)
71. Tu J., Hong W., Zhang P., Wang X., Korner H., Wei W. Ontology and function of fibroblast-like and macrophage-like synoviocytes: how do they talk to each other and can they be targeted for rheumatoid arthritis therapy? *Front. Immunol.* 2018; 98: 1467. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01467>
72. Zhu L., Wang H., Wu Y., He Z., Qin Y., Shen Q. The autophagy level is increased in the synovial tissues of patients with active rheumatoid arthritis and is correlated with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 7623145. <https://doi.org/10.1155/2017/7623145>
73. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Interactions between reactive oxygen species and autophagy: special issue: death mechanisms in cellular homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2021; 1868(8): 119041. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119041>
74. Karami J., Masoumi M., Khorramdelazad H., Bashiri H., Darvishi P., Sereshki H.A., et al. Role of autophagy in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: latest evidence and therapeutic approaches. *Life Sci.* 2020; 254: 117734. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117734>
75. Ding J.T., Hong F.-F., Yang S.-L. Roles of autophagy in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022; 40(11): 2179–87. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/exg1ic>
76. Busteed S., Bennett M.W., Molloy C., Houston A., Stone M.A., Shanahan F., Molloy M.G., O'Connell J. Bcl-x<sub>L</sub> expression *in vivo* in rheumatoid synovium. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25(6): 789–793. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0191-0>
77. Wu J., Feng Z., Chen L., Li H., Bian H., Geng J., et al. TNF antagonist sensitizes synovial fibroblasts to ferroptotic cell death in collagen-induced arthritis mouse models. *Nat. Commun.* 2022; 13: 676. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27948-4>
78. Bolduc J.A., Collins J.A., Loeser R.F. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 132: 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.038>
79. Kan S., Duan M., Liu Y., Wang C., Xie J. Role of mitochondria in physiology of chondrocytes and diseases of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Cartilage.* 2021; 13(Suppl 2): 1102–21. <https://doi.org/10.1177/19476035211063858>
80. Hitchon C.A., El-Gabalawy H.S. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6(6): 265–78. <https://doi.org/10.1186/ar1447>
81. 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>
82. Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front. Biosci.* 2006; 11: 529–43. <https://doi.org/10.2741/1817>
83. Ye W., Zhu S., Liao C., Xiao J., Wu Q., Lin Z., et al. Advanced oxidation protein products induce apoptosis of human chondrocyte through reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress pathways. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2017; 31(1): 64–74. <https://doi.org/10.1111/fcp.12229>
84. Tao H., Ge G., Liang X., Zhang W., Sun H., Li M., et al. ROS signaling cascades: dual regulations for osteoclast and osteoblast. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2020; 52(10): 1055–62. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa098>

**Сведения об авторах:**

**Рыкунова Анна Яковлевна**, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, e-mail: zveranna@mail.ru;

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