

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



How to cite / Як цитувати статтю: Hladkykh F. [Current understanding of the immunological basis of rheumatoid arthritis: from post-translational modification of proteins to the use of disease-modifying antirheumatic drugs]. *East Ukr Med J.* 2023;11(4):326-336

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):326-336](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336)

ABSTRACT

Fedir Hladkykh

<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology;

State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine, Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine;

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, Department of Experimental Cryomedicine

CURRENT UNDERSTANDING OF THE IMMUNOLOGICAL BASIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS: FROM POST-TRANSLATIONAL MODIFICATION OF PROTEINS TO THE USE OF DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is a multietiological chronic systemic autoimmune disease associated with inflammatory joint damage and extra-articular processes in internal organs. RA is recognized as the most common autoimmune inflammatory arthritis with an incidence of 0.4% to 1.3% of the population.

Objective. Summarize current information on the immunopathogenesis of RA based on data from open sources of information.

Methods. The selection of publications that covered information about the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis was performed using the following keywords: systemic autoimmune diseases, RA, citrullination, carbamylation.

Results. RA is considered an immune-mediated disease with a strong genetic influence. An important role in the initiation of the development of RA is played by genetic factors and damage to the mucous membranes in the lungs, oral cavity, and gastrointestinal tract. In response to the appearance of post-translationally modified (citrullinated/carbamylated) proteins, B-cells induce the production of antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-citrullinated peptide antibodies – ACPA). Rheumatoid factor is another well-studied autoantibody involved in the development of RA. Given the complex role that dendritic cells play in the pathogenesis of RA, targeted therapies are being developed to block their immunogenic or enhance their tolerogenic functions. Dysfunction of fibroblast-like synoviocytes leads to synovial hyperplasia. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are used to target inflammation and prevent disease progression.

Conclusions. Genetic predisposition and specific post-translational modifications of proteins play a significant role in the development of RA. The introduction of DMARDs and the prospects for the use of mesenchymal stem cells and their derivatives allows for the development of new effective treatment strategies to implement more effective control over this disease.

Keywords: systemic autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, citrullination, T cells, mesenchymal stem cells, biological therapy, disease-modifying drugs.

Corresponding author: Hladkykh F.V., V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 6 Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com;

tel.: +38 (099) 782-78-72

РЕЗЮМЕ

Федір Гладких

<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, м. Харків, Україна, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології;

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна, відділ променевої патології та паліативної медицини;

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна, відділ експериментальної кріомедицини

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ІМУНОЛОГІЧНЕ ПІДґРУНТЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ: ВІД ПОСТТРАНСЛЯЦІЙНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИРЕВМАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МОДИФІКУЮТЬ ХВОРОБУ

Актуальність. Ревматоїдний артрит (РА) є мультиетіологічним хронічним системним аутоімунним захворюванням, пов'язаним із запальним ураженням суглобів та позасуглобовими процесами у внутрішніх органах. РА визнано найпоширенішим аутоімунним запальним артритом із захворюваністю від 0,4% до 1,3% населення.

Мета. Узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез та підходи до лікування РА за даними відкритих джерел інформації.

Методи. Підбір публікацій, у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез РА виконано за ключовими словами: системні аутоімунні захворювання, РА, цитрулінування, карбамільовання.

Результати. РА вважається імуноопосередкованим захворюванням. Важливу роль у ініціації розвитку РА відіграють генетичні передумови та ураження слизових оболонок у легенях, ротовій порожнині і шлунково-кишковому тракті. У відповідь на появу посттрансляційно змінених (цитрулінованих/карбамільованих) білків В-клітини індукують вироблення антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (anti-citrullinated peptide antibodies – АСРА). Ще одним, добре вивченим аутоантитілом, залученим до розвитку РА виступає ревматоїдний фактор. Враховуючи складну роль, яку дендритні клітини відіграють у патогенезі РА, спрямована на них терапія розробляється для блокування імуногенних або посилення їх толерогенних функцій. Дисфункція фібробластоподібних синовіоцитів призводить до гіперплазії синовії. Для цілеспрямованого впливу на запалення та запобігання прогресуванню захворювання застосовують протиревматичні препарати, що модифікують хворобу (disease-modifying antirheumatic drug – DMARD).

Висновки. Генетичні передумови та специфічні посттрансляційні модифікації білків грають значущу роль у розвитку РА. Впровадження DMARD та перспективи використання мезенхімальних стовбурових клітин і їх похідних дозволяє розробити нові стратегії ефективного лікування для поліпшення більш ефективного контролю над цим захворюванням.

Ключові слова: системні аутоімунні захворювання, ревматоїдний артрит, цитрулінування, Т-клітини, мезенхімальні стовбурові клітини, біологічна терапія, препарати, що модифікують хворобу.

Автор, відповідальний за листування: Гладких Ф.В., Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Майдан Свободи, буд. 6, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com;
тел.: +38 (099) 782-78-72

INTRODUCTION / ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) визначається як мультиетіологічне хронічне системне аутоімунне захворювання, пов'язане з запальним ураженням суглобів та позасуглобовими процесами у внутрішніх органах, включаючи серце, нирки, легені, травну систему, очі, шкіру та нервову систему [1, 2, 3]. Ризик розвитку РА протягом життя становить 4% у жінок та 3% у чоловіків [4], що робить РА найпоширенішим аутоімунним запальним артритом із захворюваністю від 0,4% до 1,3% населення [5]. Клінічно при РА виділяють три яскраво виражені детермінанти: запальний процес (набряк, біль, скутість при рухах); проліферативно-деструктивний процес (руйнування суглобів) та ферментативний колагенолітичний процес (первинний некротизм) [6].

Формування РА вимагає двох умов: (1) генетичної схильності відповідного пацієнта, що призводить до генерації аутореактивних Т- і В-клітин, та (2) тригерної події, такої як вірусні та бактеріальні інфекції або пошкодження тканин, забезпечуючи активовані антигенпрезентуючі клітини для активації раніше згенерованих аутореактивних лімфоцитів, що призводить до порушення толерантності та подальшого руйнування тканин/органів [7]. Таким чином, РА, ймовірно, розвивається у генетично схильних осіб через поєднання генетичних варіацій, епігенетичної модифікації та факторів навколишнього середовища, ініційованих стохастичною подією (наприклад, травмою або інфекцією) [5, 8].

Мета: узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез РА та підходи до лікування за

даними відкритих джерел інформації.

Методи. Підбір публікацій, у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез РА, виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: системні аутоімунні захворювання, РА, цитрулінування, карбамілювання. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень. Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були наступні: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо імунопатогенезу та підходів до лікування РА; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) повнотекстова індексація статті у наукометричній базі PubMed.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Посттрансляційні модифікації білків як передумови розвитку РА

РА правильно вважається імуноопосередкованим захворюванням із сильним генетичним впливом – генетичні фактори явно відіграють роль у ризику, тяжкості та прогресуванні РА. Найважливіший алель генетичного ризику для РА знаходиться в локусі головного комплексу гістосумісності II класу

(*major histocompatibility complex – MHC II*), на який припадає близько 40% генетичного впливу. Співвідношення шансів розвитку РА в осіб з алелями HLA (*human leukocyte antigen*)-DR4 МНС класу II становить приблизно 5:1. Послідовність, пов'язана із захворюванням, зазвичай є глутамін-лейцин-аргінин-аланін-аланін (QKRAA), яка присутня в деяких DR4 та DR14, на додаток до ланцюгів DR1 β [9]. Привертають увагу мутації, пов'язані з пептидил-аргіназа деіміназою (*peptidyl arginine deiminase – PADi*) та протеїн-тирозин-фосфатазою нерцепторного типу 1 (*Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 – PTPN22*).

PADi – це Ca²⁺-залежний фермент, який перетворює аргінін на цитрулін: позитивно заряджені залишки аргініну «власних» білків перетворюються на нейтральні залишки цитруліну, що призводить до сумарної втрати поверхневого заряду, підвищеної сприйнятливості цитрулінованих «власних» білків до деградації білка та генерації неоепітопів – нових потенційних антигенів, які зв'язуються з білками МНС, асоційованими з РА [4]. Розширений гаплотип PADi4 подовжує стабільність мРНК і, таким чином, може збільшити цитрулінування пептидів [9]. При РА PADi може секретуватися гранулоцитами та макрофагами [10]. У відповідь на цитруліновані білки В-клітини індуюють вироблення антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (*anti-citrullinated peptide antibodies – АСРА*). Наявність АСРА у сироватці крові пацієнтів з РА є одним із найбільш специфічних діагностичних маркерів захворювання. Поява АСРА зараз широко використовується для діагностики та прогнозування РА через його високу специфічність (>97%) у клінічній практиці, крім того АСРА можна виявити задовго до появи суглобових симптомів [10].

Окрім цитрулінування, карбамілювання (гомоцитрулінування) залишків лізину також сприяє утворенню неоепітопів з кількох «власних» білків (наприклад, колагену, фібриногену або віментину) і подальшого порушення імунологічної «власної» толерантності [11]. Імуноактивний вплив карбамілювання посилює артритогенні властивості цитрулінованих пептидів; ця властивість представляє новий механізм дії для патогенезу аутоімунного артрити [12]. Антитіла до карбамільованого білка (анти-CarP) можуть

бути присутніми навіть у пацієнтів з РА, які є серонегативними за АСРА [13].

На сьогодні чисельні дослідження стверджують, що ініціація РА включає взаємодію між зовнішніми впливами та імунною системою, що проявляється особливо на слизових оболонках [14, 15, 16]. Три ділянки були пов'язані, зокрема, з РА, а саме: 1) легені, 2) слизова ротової порожнини та 3) шлунково-кишковий тракт (рис. 1А). У людей запалення слизової оболонки порожнини рота, зокрема пародонтит, пов'язане з підвищеною сприйнятливістю до РА.

Бронхоальвеолярна імунологістика показує високі рівні цитрулінованих білків у легневих макрофагах, а куріння збільшує кількість таких цитрулінованих білків у бронхоальвеолярному лаважі [18].

Існує достатньо доказів того, що три інфекційні агенти вважаються тригерами аутоімунітету при РА, а саме *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* та вірус Епштейна–Барра (*Virus Epstein-Barr – EBV*). У дослідженні König M.F. та співав. [14] продемонстровано, що 47% (92/196) пацієнтів з РА показали ознаки попередньої інфекції *A. actinomycetemcomitans* порівняно з 11% у контрольній групі. *A. actinomycetemcomitans* може призводити до гіперцитрулінізації нейтрофілів та вивільнення цитрулінованих аутоантигенів у яснах [14].

Porphyromonas gingivalis є найпоширенішою бактерією, яка викликає пародонтит. Оскільки відомо, що *P. gingivalis* експресує фермент PADi, то вона здатна потенційно цитрулінувати пептиди в слизовій оболонці порожнини рота. Крім того, *P. gingivalis* або інші бактерії можуть діяти шляхом лігування Toll-подібного рецептора 2 (TLR2), що може збільшити виробництво інтерлейкінів (ІЛ)-1 та стимулювати локальну диференціацію CD4+ Т-лімфоцитів (Th17) [15].

Кишковий тракт є ще одним органом слизової оболонки, залученим до патогенезу РА, оскільки дисбактеріоз у пацієнтів з РА може бути пов'язаний з інвазією великої кількості бактеріальних ліній. У товстій кишці види *Prevotella copri* були виявлені при дослідженні шлунково-кишкового мікробіому у пацієнтів на ранніх стадіях РА [16].

Поступове підвищення титру АСРА може тривати кілька років до появи суглобових симптомів, а імунна відповідь на аутоантигени

може існувати за багато років до початку захворювання. Утворення цитрулінованих неоантигенів активує МНС 2-залежні Т-клітини, що, у свою чергу, допомагає В-

клітинам виробляти більше АСРА. Ця фаза розвитку РА має назву тригерної або фаза втрати (порушення) толерогенності (див. рис. 1А) [10].

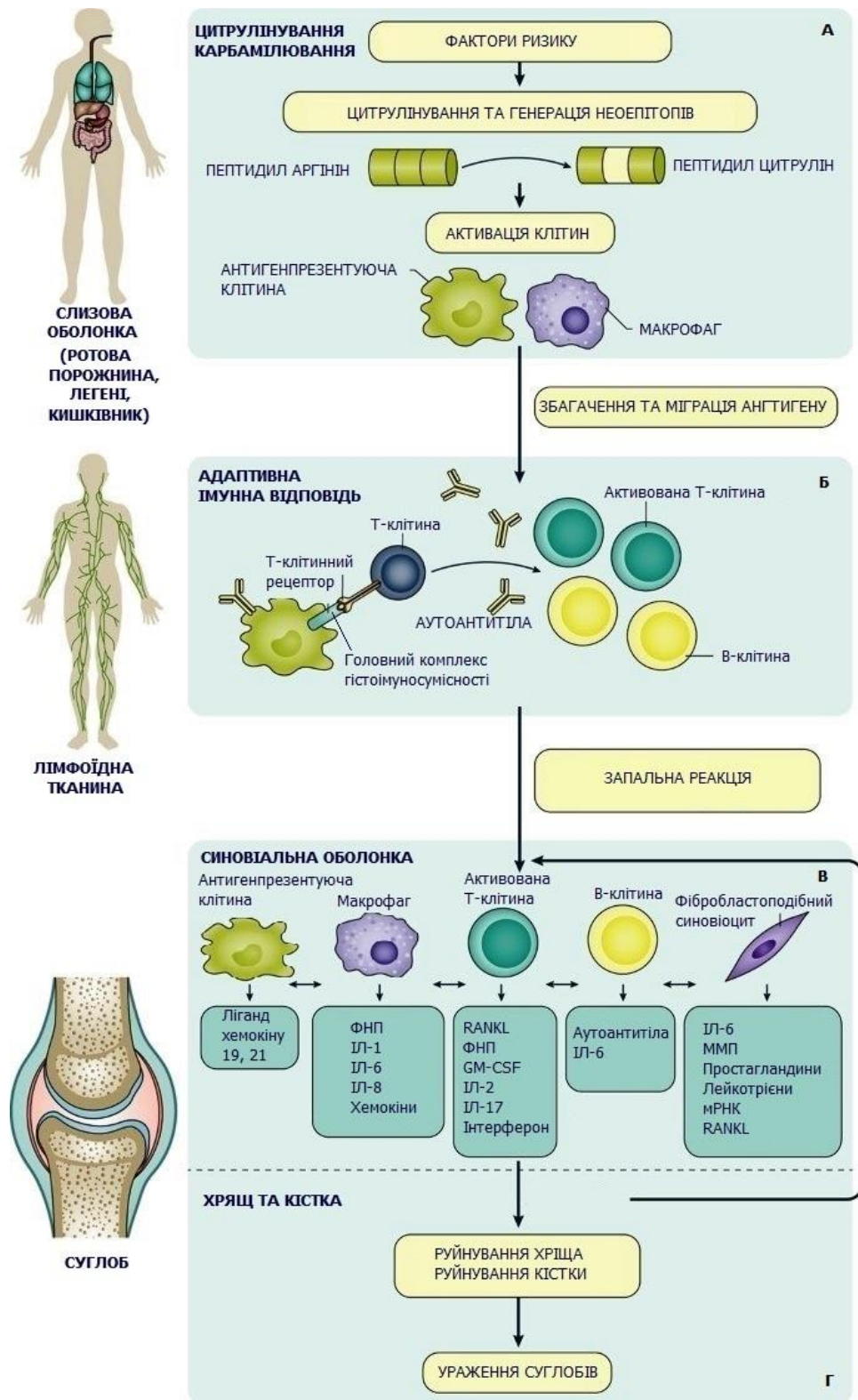


Рисунок 1 – Механізми, задіяні в ініціації та прогресії РА (адаптовано за [17])

2. Імунологічна роль ревматоїдного фактору у розвитку РА

АСРА та ревматоїдний фактор (РФ) є найбільш вивченими аутоантитілами, залученими до РА. РФ – це сімейство низькоафінних поліреактивних аутоантитіл похідних від будь-якого ізотипу імуноглобулінів (Ig). Найчастіше РФ є похідним від IgA, на долю яких припадає більшість ізотипів РФ при РА, які виявляються у 60–80% пацієнтів з РА) і рідше – від IgM та IgG [19, 20, 21], які виробляються CD5+ В-клітинами, та спрямовані проти Fc-частини інших Ig (зазвичай IgG) [22, 23]. Цікаво, що поява РФ у сироватці є послідовною до встановлення діагнозу РА: спочатку РФ від IgM, потім РФ від IgA і, нарешті РФ від IgG [24].

Оскільки концентрація IgG у сироватці приблизно в 5–10 разів перевищує концентрацію IgM та IgA, очевидним парадоксом є те, як РФ може циркулювати в крові пацієнтів з РА разом з їх антигеном (IgG) у великих кількостях, не реагуючи з ним і не виводячись із кровообігу [23]. Співіснування РФ+ В-клітин та неаутоімунного антигену IgG у здорових суб'єктів свідчить про існування механізмів толерантності [21].

РФ, незважаючи на свою назву, не є специфічним для РА. Насправді РФ зазвичай виробляються під час імунізації та вторинної імунної відповіді на інфекції, щоб допомогти у видаленні збудника [25]. Інші ревматичні захворювання, такі як системний червоний вовчак, хвороба Шегрена та саркоїдоз, також пов'язані з наявністю РФ [26]. Крім того, серед здорових людей присутність РФ зростає з віком і і виявляється більше, ніж у 25% серед літніх осіб старше 85 років [25].

Тривалий час (до визначення ролі інших аутоантитіл, у т.ч. АСРА, анти-CarP та ін.) лише РФ, зокрема ізотипи IgM та IgA у високих титрах, були єдиним добре відомим фактором, що прогнозує більш агресивні та ерозивні захворювання суглобів із більшою поширеністю позасуглобових проявів. Крім того, наявність РФ від IgM у сироватці пацієнтів робить клінічну ремісію менш досяжною. Варто зазначити, що дослідження показали, що РФ пов'язаний з ранньою неефективністю метотрексату у пацієнтів з початковим РА [27].

Було висунуто низку гіпотез, щоб пояснити можливу ключову роль РФ у розвитку РА, включаючи його здатність збільшувати елімінацію імунних комплексів макрофагами [28]. Також було припущено, що РФ потенціують

презентацію антигенів Т-клітинам за допомогою поглинання дендритними клітинами (ДК) імунних комплексів з екзогенними антигенами та за допомогою РФ В-клітин, які, здається, є більш ефективними антигенпрезентуючими клітинами, ніж інші В-клітини [28]. Участь РФ у формуванні імунного комплексу може призвести до подальшої фіксації комплементу та залучення клітин, що викликають запалення, таких як макрофаги, нейтрофіли та лімфоцити. Це призводить до пошкодження тканин і забезпечує позитивний зворотний зв'язок для виробництва ще більшої кількості аутоантитіл [6].

3. Значення дендритних клітини у ініціації адаптивних імунних реакцій при РА

Участь ДК у толерантності та аутоімунитеті є складною та двонаправленою. Дійсно, ДК можуть сприяти толерантності за допомогою багатьох механізмів, у тому числі через генерацію та підтримку регуляторних Т-клітин – T-Reg (CD4+, CD25+, FOXP3+), а також через індукцію нереагування Т-клітин [29, 30]. І навпаки, здатність ДК до презентації антигену може сприяти праймінгу та/або ефекторній диференціації самореактивних Т-клітин. У запаленій синовіальній тканині при РА більшість антигенпрезентуючих клітин є повністю диференційованими ДК, які експресують високі рівні МНС класу I і II та костимулюючі молекули Т-клітин [31].

У патогенезі РА беруть участь дві основні підгрупи ДК: звичайні/класичні, та плазмочитарні. Звичайні ДК можна розділити на дві підгрупи: ДК1 та ДК2, які спеціалізуються на представленні ендогенного та екзогенного антигену як на МНС-I, так і на МНС-II, до CD8+ і CD4+ Т-клітин відповідно [32]. Плазматичні ж ДК циркулюють у крові та периферичних органах і мають унікальну здатність швидко виробляти велику кількість інтерферонів I типу під час вірусної інфекції [32]. Накопичення звичайних ДК в периваскулярній ділянці синовіальної оболонки пацієнтів з РА може бути наслідком підвищеної експресії хемокінових рецепторів або їх специфічних лігандів у тканині. Причиною накопичення може бути міграція до дренажних лімфатичних вузлів із запаленої тканини. Вважається, що локальний процес дозрівання опосередковує секвестрацію ДК в агрегатах лейкоцитів у запаленій тканині пацієнтів з РА [29]. Крім того, безклітинна синовіальна рідина хворих на РА стимулює дозрівання ДК з мієлоїдних клітин-попередників, надаючи прями

докази того, що запалене середовище суглоба РА сприяє зростанню ДК [31]. Потім зрілі класичні ДК можуть поляризувати наївні Т-лімфоцити в Th1 (CD4+), Th2, T-Reg або Th17 через секрецію різних наборів цитокінів [33]. Як звичайні ДК, так і плазматичні ДК сприяють патогенезу РА та прогресуванню захворювання шляхом секреції великої кількості цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлин (ФНП; *tumor necrosis factor – TNF*), ІЛ-1, ІЛ-12, ІЛ-6, інтерферонів, а також факторів диференціації, включаючи фактор стимуляції колоній макрофагів (*macrophage colony-stimulating factor – M-CSF*) та фактор росту фібробластів (*fibroblast growth factor – FGF*) [34]. За даними Segura E. та співав. [35] після хемотаксису до суглоба зрілі ДК виробляють цитокіни – ІЛ-12 та ІЛ-23, які стимулюють антиген-специфічні відповіді Th17, що призводить до дисбалансу між відповідями Th1, Th2 та Th17. У цьому контексті було припущено, що CD14+, CD1a+ та CD1c+ запальні ДК (локально диференціюються від моноцитів, що проникають у запалений суглоб) у синовіальній рідині відіграють важливу роль у патогенезі РА шляхом ефективної активації клітин Th17 у суглобах хворих на РА через їхнє виробництво ФНП- β , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-23 [35].

Враховуючи складну роль, яку ДК відіграють у патогенезі РА, спрямована на них терапія розробляється для блокування імуногенних або посилення толерогенних функцій ДК [29, 36]. Аутологічні «толерогенні» ДК (толДК) отримують із власних мієлоїдних попередників пацієнта з РА *ex vivo*, «завантажують» антигеном і маніпулюють для пригнічення аутореактивних Т-клітин, а потім вводять пацієнтам [29]. У клінічному дослідженні Bell G.M. та співав. «*Autologous Tolerogenic Dendritic Cells for Rheumatoid and Inflammatory Arthritis (AuToDeCRA)*» [37] показано, що у змішаних культурах толДК домінують над зрілими, прозапальними ДК та знижують активацію Т-клітин [29, 37]. Spiering R. та співав. [38] встановили, що попереднє «завантаження» толДК білками теплового шоку (пептиди, отримані з HSP-40/60/70 (*heat shock protein – HSP*) може бути багатообіцяючим інструментом для відновлення імуноної толерантності у пацієнтів з РА шляхом перетворення HSP-специфічних CD4+ Т-клітин у протизапальні T-Reg [29].

4. Імунологічні аспекти синовіїту та гіперплазії синовії при РА

Ураження суглобів при РА зазвичай проявляється синовіїтом, що виникає в симетричних дрібних суглобах. набряк суглоба є зовнішнім відображенням запалення синовіальної оболонки після імуноної активації – синовіальна оболонка, інфільтрована лейкоцитами, а синовіальна рідина заповнена прозапальними медіаторами, які взаємодіють, створюючи запальний каскад, який характеризується взаємодією фібробластоподібних синовіоцитів (див. рис. 1В) з клітинами вродженої імуноної системи, включаючи моноцити, макрофаги, тучні клітини, ДК та ін., а також з клітинами адаптивної імуноної системи, такими як Т-лімфоцити (клітинно-опосередкований імунітет) та В-клітини (гуморальний імунітет). Дві імуноні системи та їх взаємодія тісно залучені до розвитку АСРА-позитивного РА, що призводить до декомпенсації запального процесу – до розвитку хронічного синовіїту [10].

Згідно сучасних уявлень, у синовіальній оболонці суглобів, уражених РА, аутореактивні Т-клітини активують макрофаги та фібробласти через секрецію прозапальних медіаторів – ФНП- α , ІЛ-17, інтерферон- γ та активатор рецептора ліганду ядерного фактора κB (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – RANK-L*). Активовані макрофаги, у свою чергу, виділяють велику кількість сильних прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6, які сприяють створенню та підтримці запального середовища в синовіальній оболонці. Вироблені В-клітинам аутоантитіла (АСРА та РФ) додатково викликають запалення шляхом прямої активації макрофагів або запуску каскаду комплементу. Крім того, RANK-L, що виробляється активованими фібробластами, сприяє диференціюванню остеокластів. Разом із матриксними металопротеазами (*matrix metalloproteinases – MMP*), остеокластами та антитілами, отриманими з фібробластів, активовані нейтрофіли опосередковують залежне від запалення руйнування хряща та ерозію кісток (див. рис. 1 В,Г) [7].

Як відомо, синовіальні клітини суглобової оболонки підтримують стабільний стан суглоба шляхом виділення гіалуронової кислоти та лубрицину для змащування та функціонування суглобів. При РА дисфункція фібробластоподібних синовіоцитів призводить до гіперплазії синовії [29]. Аномальна проліферація фібробластоподібних синовіоцитів є результатом втрати контактного гальмування, яке відіграє вирішальну роль при РА, продукуючи запальні

цитокіни та протеїнази, такі як MMP та тканинні інгібітори металопротеїназ (*tissue inhibitor of metalloproteinases* – TIMP), які сприяють руйнуванню суглобів. Вони створюють мікрооточення, яке забезпечує виживання Т-клітин та В-клітин, а також накопичення нейтрофілів [39].

Крім того, відомо, що розвиток РА супроводжується навколосуглобовою та системною втратою кісткової тканини. Періартикулярна втрата кісткової тканини відноситься до клітинних змін субхондрального кісткового мозку, таких як диференціація остеокластів та утворення запальних інфільтратів. Відомо, що ФНПа, ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-17 та інші запальні цитокіни, залучені до РА, можуть проявляти проостеокластогенну дію та пригнічувати формування кісткової тканини опосередковано RANKL та M-CSF [40], які сприяють хемотаксису та диференціації моноцитів в остеокласти в контексті запалення, тоді як протизапальна терапія РА зупиняє прогресування пошкодження суглобів [10].

5. Стратегії лікування хворих на РА крізь призму імунних механізмів

До початку 1990-х років загальна стратегія лікування РА базувалась на ступеневій терапії, яка складалася з постільного режиму, прийому нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) і, якщо ці методи лікування були неефективними, протиревматичних препаратів, що модифікують хворобу (*disease-modifying antirheumatic drug* – DMARD) [41].

На сьогоднішній день підходи лікування хворих на РА поділяються на 4 основні стратегії: (1) немедикаментозне лікування (фізіотерапія, модифікація способу життя та хірургічна заміна уражених суглобів/кісток); (2) застосування НПЗЗ (зазвичай використовуються лише для симптоматичного лікування та/або до встановлення діагнозу РА, оскільки ці препарати зменшують біль і скутість у пацієнтів, але не впливають на прогресування захворювання); (3) застосування глюкокортикоїдів для неспецифічного пригнічення імунної системи має швидкий ефект модифікації захворювання, але його тривале використання обмежене через серйозні побічні ефекти; (4) DMARD використовуються для цілеспрямованого впливу на запалення та запобігання подальшому пошкодженню суглобів і прогресуванню захворювання [7, 10].

Доступні на сьогоднішній день DMARD поділяються на (1) звичайні синтетичні (метотрексат, гідрохлорохін та ін.), (2) цільові синтетичні (інгібітори янус-кіназ – пан-JAK- та JAK1/2-інгібітори) та (3) біологічні [42, 43]. Біологічні DMARD – це генетично сконструйовані білкові молекули, що поділяються на кілька класів залежно від механізму дії, а саме:

- інгібітори ФНП- α (етанерцепт, інфліксимаб, голімумаб, адалімумаб, цертолізумаб пегол);
- деплетори В-клітин (ритуксимаб, офатумумаб);
- інгібітори В-клітинних рецепторів (белімумаб, атацицепт, табалумаб);
- антагоністи CD28 на Т-клітинах (абатацепт, белатасепт);
- інгібітори ІЛ-1 (анакінра, канакінумаб, рилонасепт);
- інгібітори ІЛ-6 (тоцилізумаб, сарілумаб, сіркумаб, олокізумаб, клазакізумаб);
- інгібітор ІЛ 12/23 (устекінумаб);
- інгібітори ІЛ -17 (іксекізумаб, секукінумаб, бродалумаб);
- інгібітор гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора (маврілімумаб, отілімаб);
- інгібітор RANKL (деносумаб) [2, 10, 42, 44, 46].

Багатообіцяючим терапевтичним підходом у лікуванні РА виступає застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) та їх похідних, як через їхню здатність диференціюватися в нові тканини, такі як кістки та хрящі, та і рахунок їх імуносупресивних властивостей *in vitro* за рахунок пригнічення активації Т-клітин. Крім того, лікування МСК як у дослідженнях на тваринах, так і в клінічних випробуваннях у пацієнтів з РА продемонструвало зниження прозапальної відповіді та пригнічення симптомів РА шляхом зниження рівнів у крові ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α [2, 7]. Враховуючи відсутність експресії МНС класу II та залишкову експресію МНС класу I, вважається, що мезенхімальні стромальні/стовбурові клітини мають імунні привілейовані властивості, і як такі можуть бути застосовані без врахування імуносумісності та/або імуносупресії [46].

Оцінка проявів артриту *in vivo* на моделі ад'ювантного артриту показала терапевтичний потенціал 3D-праймованого секретому з МСК тканини пуповини [45]. Гістологічний аналіз підтвердив швидшу ремісію місцевих та

системних проявів артриту у тварин, які отримували секретом з МСК, а стратегія застосування безклітинних біологічних засобів

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

РА є складним аутоімунним захворюванням. Генетичні передумови грають значущу роль у розвитку РА, зокрема алель HLA-DR4 та специфічні посттрансляційні модифікації білків, такі як цитрулінування. АСРА та РФ виступають важливими діагностичними маркерами РА та можуть бути виявлені на ранніх стадіях, ще до

(секретом, кондиціоновані середовища та ін.) представляє інноваційний підхід у лікуванні хворих на РА [45].

появи клінічних симптомів. Розуміння генетичних та імунологічних аспектів розвитку вказаного захворювання, впровадження DMARD та перспективи використання МСК і їх похідних дозволяє розробити нові стратегії ефективного лікування для поліпшення якості життя пацієнтів і здійснення більш ефективного контролю над цим захворюванням.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS / ВКЛАД АВТОРІВ

Автор підтверджує виключну відповідальність за наступне: концепцію та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретацію результатів, а також підготовку рукопису.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, Giacomelli R, Cipriani P. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102735>
2. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11):2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
3. Joseph A, Brasington R, Kahl L, Ranganathan P, Cheng TP, Atkinson J. Immunologic rheumatic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S204-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.067>
4. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care.* 2018;45(2):237-255. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010>
5. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
6. Oberemok VV, Andreeva O, Laikova K, Alieva E, Temirova Z. Rheumatoid Arthritis Has Won the Battle but Not the War: How Many Joints Will We Save Tomorrow? *Medicina (Kaunas).* 2023;59(10):1853. <https://doi.org/10.3390/medicina59101853>
7. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020;9(4):880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
8. Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020;9(4):880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
9. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183-196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
10. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
11. Ospelt C, Gay S, Klein K. Epigenetics in the pathogenesis of RA. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):409-419. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0621-5>
12. Mydel P, Wang Z, Brisslert M, Hellvard A, Dahlberg LE, Hazen SL, Bokarewa M. Carbamylation-dependent activation of T cells: a novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis. *J Immunol.* 2010;184(12):6882-90. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000075>
13. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):437-446. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z>
14. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, Rosen A, Nigrovic PA, Sokolove J, Giles JT, Moutsopoulos NM, Andrade F. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.*

- 2016;8(369):369ra176.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj1921>
15. Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, van de Loo FA, Pruijn GJ, Marijnissen RJ, Walgreen B, Helsen MM, et al. Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1-driven Th17 response. *J Immunol.* 2014;192(9):4103-11.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301970>
 16. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer EG, Abramson SB, Huttenhower C, Littman DR. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013;2:e01202. <https://doi.org/10.7554/eLife.01202>
 17. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
 18. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, Grunewald J, Skold CM, Klareskog L, Catrina AI. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1488-92.
<https://doi.org/10.1136/ard.2007.075192>
 19. Malmström V, Grönwall C. The parallel worlds of ACPA-positive and RF-positive B cells. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(11):626-628.
<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0094-5>
 20. Tiwari V, Jandu JS, Bergman MJ. Rheumatoid Factor. 2023. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 30422493.
 21. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, Brockmueller A, Shakibaei M. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells.* 2021;10(11):3017.
<https://doi.org/10.3390/cells10113017>
 22. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM.* 2010;103(3):139-46.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp165>
 23. Maibom-Thomsen SL, Trier NH, Holm BE, Hansen KB, Rasmussen MI, Chailyan A, Marcatili P, Højrup P, Houen G. Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217624.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217624>
 24. Deane KD, Norris JM, Holers VM. Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(2):213-41.
<https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.02.001>
 25. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):686.
<https://doi.org/10.3390/ijms22020686>
 26. Falkenburg WJJ, von Richthofen HJ, Rispens T. On the origin of rheumatoid factors: Insights from analyses of variable region sequences. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):603-610.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.006>
 27. Bluett J, Sergeant JC, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Symmons DPM, Verstappen SMM. Risk factors for oral methotrexate failure in patients with inflammatory polyarthritis: results from a UK prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1544-9>
 28. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727-34.
<https://doi.org/10.1155/2013/726598>
 29. Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomed J.* 2021;44(2):172-182.
<https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.06.010>
 30. Iberg CA, Jones A, Hawiger D. Dendritic Cells As Inducers of Peripheral Tolerance. *Trends Immunol.* 2017;38(11):793-804.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.007>
 31. Yu MB, Langridge WHR. The function of myeloid dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(7):1043-1051.
<https://doi.org/10.1007/s00296-017-3671-z>
 32. Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(2):89-103.
<https://doi.org/10.1038/s41577-018-0088-1>
 33. Reynolds G, Gibbon JR, Pratt AG, Wood MJ, Coady D, Raftery G, Lorenzi AR, Gray A, Filer A, Buckley CD, Haniffa MA, Isaacs JD, Hilkens CM. Synovial CD4+ T-cell-derived GM-CSF supports the differentiation of an inflammatory dendritic cell population in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):899-907.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206578>
 34. Saferding V, Blüml S. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2020;110:102382.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102382>
 35. Segura E, Touzot M, Bohineust A, Cappuccio A, Chiocchia G, Hosmalin A, Dalod M, Soumelis V, Amigorena S. Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity.* 2013;38(2):336-48.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.018>
 36. Khan S, Greenberg JD, Bhardwaj N. Dendritic cells as targets for therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(10):566-71.
<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.185>

37. Bell GM, Anderson AE, Diboll J, Reece R, Eltherington O, Harry RA, Fouweather T, MacDonald C, Chadwick T, McColl E, Dunn J, Dickinson AM, Hilkens CM, Isaacs JD. Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):227-234. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208456>
38. Spiering R, Jansen MAA, Wood MJ, Fath AA, Eltherington O, Anderson AE, Pratt AG, van Eden W, Isaacs JD, Broere F, Hilkens CMU. Targeting of tolerogenic dendritic cells to heat-shock proteins in inflammatory arthritis. *J Transl Med.* 2019;17(1):375. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2128-4>
39. Filer A, Parsonage G, Smith E, Osborne C, Thomas AM, Curnow SJ, Rainger GE, Raza K, et al. Differential survival of leukocyte subsets mediated by synovial, bone marrow, and skin fibroblasts: site-specific versus activation-dependent survival of T cells and neutrophils. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2096-108. <https://doi.org/10.1002/art.21930>
40. Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, Sawa S, Nitta T, Takayanagi H. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems. *Physiol Rev.* 2017;97(4):1295-1349. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2016>
41. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2338-2348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31491-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31491-5)
42. Vollenhoven RF. New therapeutic approaches in rheumatoid arthritis. *Presse Med.* 2016;45(6 Pt 2):e179-92. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.05.004>
43. Fassmer AM, Garbe E, Schmedt N. Frequency and trends of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use in Germany. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4(5):e00254. <https://doi.org/10.1002/prp2.254>
44. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(7):924-939. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
45. Miranda JP, Camões SP, Gaspar MM, Rodrigues JS, Carvalheiro M, Bárca RN, Cruz P, Cruz H, Simões S, Santos JM. The Secretome Derived From 3D-Cultured Umbilical Cord Tissue MSCs Counteracts Manifestations Typifying Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2019;10:18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00018>
46. Fontaine MJ, Shih H, Schäfer R, Pittenger MF. Unraveling the Mesenchymal Stromal Cells' Paracrine Immunomodulatory Effects. *Transfus Med Rev.* 2016;30(1):37-43. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2015.11.004>

Received 08.11.2023

Accepted 08.12.2023

Одержано 08.11.2023

Затверджено до друку 08.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ГЛАДКИХ Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Майдан Свободи, буд. 6, м. Харків, 61022, Україна; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, 61024, Україна; молодший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, 61016, Україна;

HLADKYKH Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty "Medicine", Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 6 Svobody Square, Kharkiv, 61022, Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 82, Pushkinska Str., Kharkiv, 61024, Ukraine; Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavka Str., Kharkiv, 61015, Ukraine;

tel.: +38 (099) 782-78-72,

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>,

Scopus: www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532,

Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1507258>