

## Обзоры

© Коллектив авторов, 2023

Зиядуллаев Ш.Х.<sup>1</sup>, Худайбердиев Ш.Ш.<sup>2</sup>, Арипова Т.У.<sup>3</sup>, Ризаев Ж.А.<sup>1</sup>, Камалов З.С.<sup>3</sup>, Султонов И.И.<sup>1</sup>, Пардаев Б.Б.<sup>4</sup>, Ким А.А.<sup>1</sup>**Иммунные изменения в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите**<sup>1</sup> Государственное высшее образовательное учреждение с академической, организационно-управленческой и финансовой независимостью Самаркандский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 140100. г. Самарканд, Республика Узбекистан<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Университет АКФА», 111221, г. Ташкент, Республика Узбекистан<sup>3</sup> Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, 100060, г. Ташкент, Республика Узбекистан<sup>4</sup> Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 140100. г. Самарканд, Республика Узбекистан**Резюме**

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, тесно связанное с пролиферацией синовиальной ткани, образованием паннуса в мелких суставах, таких как суставы кисти, запястья и стопы, разрушением хряща и системными осложнениями, такими как легочные, сердечно-сосудистые, неврологические и скелетно-мышечные поражения, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз и инфекции. Важное значение для подтверждения диагноза и определения местной активности придается исследованию синовиальной жидкости. В настоящее время достигнуто глубокое понимание патологического процесса в суставе при РА, характеризующееся изменением аутореактивных CD4<sup>+</sup>-Т- и В-клеток, макрофагов, воспалительных цитокинов, хемокинов и аутоантител, хотя многое еще предстоит изучить. В этой статье представлен обновленный обзор патогенеза РА, открывающий еще больше терапевтических мишеней для воздействия на внутрисуставной патологический процесс.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит (РА); синовиальная жидкость; Т-клетки; В-клетки; врожденный иммунитет; структурные повреждения

Статья получена 25.05.2023. Принята в печать 08.07.2023.

**Для цитирования:** Зиядуллаев Ш.Х., Худайбердиев Ш.Ш., Арипова Т.У., Ризаев Ж.А., Камалов З.С., Султонов И.И., Пардаев Б.Б., Ким А.А. Иммунные изменения в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. Иммунология. 2023; 44 (5): 653–662. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-5-653-662>

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Постановка задачи исследования, поиск и выбор издания для публикации научной статьи – Зиядуллаев Ш.Х.; сбор и систематизация материала – Худайбердиев Ш.Ш.; анализ результатов исследования и подготовка данных – Арипова Т.У.; идея исследования, постановка задачи исследования – Ризаев Ж.А.; написание текста статьи – Камалов З.С.; концепция и дизайн исследования, интерпретация данных – Султонов И.И.; утверждение окончательной версии статьи – Пардаев Б.Б.; техническая обработка статьи – Ким А.А.

**Для корреспонденции**  
Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич –  
доктор медицинских наук, доцент,  
проректор по научной работе  
и инновациям СамГМУ  
Минздрава Республики Узбекистан,  
Самарканд, Республика Узбекистан  
E-mail: ziyadullayev@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>

Ziyadullaev Sh.Kh.<sup>1</sup>, Khudaiberdiev Sh.Sh.<sup>2</sup>, Aripova T.U.<sup>3</sup>, Rizaev J.A.<sup>1</sup>, Kamalov Z.S.<sup>3</sup>, Sultonov I.I.<sup>1</sup>, Pardaev B.B.<sup>4</sup>, Kim A.A.<sup>1</sup>**Immune changes in synovial fluid in rheumatoid arthritis**<sup>1</sup> Samarkand State Medical University of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, 140100, Samarkand, Republic of Uzbekistan<sup>2</sup> LLC «AKFA University», 111221, Tashkent, Republic of Uzbekistan<sup>3</sup> Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 100060, Tashkent, Republic of Uzbekistan<sup>4</sup> Samarkand Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, 140100, Samarkand, Republic of Uzbekistan

**Abstract**

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease closely associated with synovial tissue proliferation, pannus formation in small joints such as the hands, wrists and feet, cartilage destruction and systemic complications such as pulmonary, cardiovascular, neurological and skeletal muscle lesions, glucocorticoid-induced osteoporosis and infections. The importance of confirming the diagnosis and determining local activity is given to the study of synovial fluid. A deep understanding of the pathological process in the joint in RA, characterized by changes in autoreactive CD4<sup>+</sup> T cells, B cells, macrophages, inflammatory cytokines, chemokines and autoantibodies, has now been achieved, although much remains to be explored. This article provides an updated overview of the pathogenesis of RA, revealing even more therapeutic targets for the intra-articular pathological process.

**Keywords:** rheumatoid arthritis (RA); synovial fluid; T-cells; B-cells; innate immunity; structural damage

**Received** 25.05.2023. **Accepted** 08.07.2023.

**For citation:** Ziyadullaev Sh.Kh., Khudaiberdiev Sh.Sh., Aripova T.U., Rizaev J.A., Kamalov Z.S., Sultonov I.I., Pardaev B.B., Kim A.A. Immune changes in synovial fluid in rheumatoid arthritis (literature review). *Immunologiya*. 2023; 44 (5): 653–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-5-653-662>

**Funding.** The study had no sponsor support

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interests.

**Authors' contribution.** Setting the research objective, searching and choosing a scientific journal for the publication of article – Ziyadullaev Sh.Kh.; collection and systematization of the research data – Khudaiberdiev Sh.Sh.; analysis of the results of the study and data processing – Aripova T.U.; research idea, setting the research objective – Rizaev J.A.; writing original draft – Kamalov Z.S.; study concept and design, data interpretation – Sultonov I.I.; writing original draft – Pardaev B.B.; technical validation – Kim A.A.

**For correspondence**

Shukhrat Kh. Ziyadullaev –  
MD, PhD, Associate Prof.,  
Vice-Rector for Research  
and Innovation,  
SamSMU of the MOH  
of the Republic of Uzbekistan,  
Samarkand, Republic of Uzbekistan  
E-mail: ziyadullayev@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>

**Введение**

Ревматоидный артрит (РА) – это аутоиммунное и связанное с воспалением заболевание, при котором иммунная система ошибочно атакует здоровые клетки в организме человека, вызывая воспаление в пораженных участках. В первую очередь РА поражает суставы, часто сразу несколько. Руки, запястья и колени наиболее часто поражаются при РА. В результате слизистая оболочка сустава воспаляется, вызывая повреждение тканей. Это повреждение ткани может привести к хронической или длительной боли, неустойчивости и деформации. Кроме того, в различные стадии РА изменяются иммунологические показатели синовиальной жидкости.

Клетки врожденной иммунной системы, такие как макрофаги, дендритные клетки (ДК) и естественные клетки-киллеры (НК), а также клетки адаптивной иммунной системы, такие как Т-лимфоциты (Т-клетки) и В-лимфоциты (В-клетки), участвуют в патогенезе РА [1]. Выраженность воспалительного процесса можно оценить по Т-клеткам [2], макрофагам, ДК и НК синовиальной жидкости [2–4]. В обзоре рассмотрены основные иммунологические показатели суставной жидкости при РА.

**Т-клетки при ревматоидном артрите**

При РА Т-клетки инфильтрируют синовиальную оболочку. Они активируют макрофаги и синовиальные фибробласты, превращая их в тканеразрушающие эффекторные клетки. Th17-клетки представляют собой субпопуляцию провоспалительных Т-хелперных клеток, определяемых их продукцией интерлейкина (ИЛ)-17.

В синовиальной среде присутствует много Т-клеток, но их точная функциональная роль до сих пор неизвестна [3–6]. Недавние исследования показали решающую роль Th17-клеток при РА, поскольку цитокины, продуцируемые этими клетками (ИЛ-17, ГМ-КСФ, ИЛ-22), необходимы при синовиальном воспалении и влияют на активацию нейтрофилов. Повышенное содержание Th17-клеток и повышенный уровень ИЛ-17 постоянно обнаруживаются в сыворотке пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми [7]. ИЛ-17 (также известный как ИЛ-17А), является характерным цитокином Th17-клеток. Он связан с патогенезом нескольких аутоиммунных заболеваний, включая РА. При РА Т-клетки мигрируют из кровотока в синовиальную ткань, взаимодействуя с эндотелиальными клетками, которые выстилают синовиальные посткапиллярные вены. Селектины, интегрины и хемокины играют существенную роль в инвазии клеток крови в синовиальную ткань и, следовательно, в интенсивности воспалительного ответа на этой стадии [8].

Исследования показывают, что Treg у пациентов с РА локально теряют свою супрессорную способность в синовиальной жидкости, в то время как Treg в периферической крови сохраняют свои супрессорные свойства. В патогенезе РА также участвуют субпопуляции Т-хелперов Th9, Th22, Tfh.

Th9-клетки представляют собой недавно идентифицированную субпопуляцию хелперных CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, которые характеризуются продукцией ИЛ-9. Они вносят вклад в патогенез РА, способствуя системному воспалению, а также стимулируя дифференцировку и пролиферацию различных типов иммунных клеток [2].

Клетки Th9 продуцируют несколько воспалительных цитокинов, преимущественно ИЛ-9, что приводит к рекрутированию и активации других иммунных клеток, включая нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы [4].

Th22-клетки, которые представляют собой другую субпопуляцию CD4<sup>+</sup>-Т-клеток, продуцируют ИЛ-22. Эти клетки участвуют в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний, в том числе РА. ИЛ-22 способствует продукции цитокинов, таких как ИЛ-17А и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ); оба вовлечены в патогенез РА [5, 9]. Th22-клетки также способствуют дифференцировке и активации фибробластоподобных синовиоцитов, что приводит к воспалению и разрушению суставов. Следовательно, уникальное участие Th9- и Th22-клеток в патогенезе РА открывает новые возможности для терапевтических вмешательств. Предполагается, что целевое воздействие на эти субпопуляции Т-клеток даст возможность изменения течения заболевания путем контроля воспалительной реакции.

Наличие аутоантител при РА явно ставит адаптивный иммунитет в центр патогенеза. У пациентов с РА обнаруживается несколько антител, включая антитела к ревматоидному фактору (РФ) и аутоантитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП), а также регуляторный РФ (regRF).

РФ представляет собой аутоантитело, нацеленное на Fc-фрагмент иммуноглобулина G. АЦЦП представляет собой семейство антител с перекрывающимися специфичностями. Эти антитела распознают ряд цитруллинированных белков, в том числе филаггрин, фибриноген, виментин, коллаген II типа, энолаза и гистоны.

Уровни РФ и АЦЦП в крови регулярно проверяют в качестве диагностического теста на РА. Более того, при активации РА CD4<sup>+</sup>-Т-клетки взаимодействуют с молекулами главного комплекса гистосовместимости II (MHC-II), а также с костимулирующими молекулами, такими как CD28, которые экспрессируются антиген-презентирующими клетками. Это взаимодействие приводит к активации R13K-сигнального пути, ведущего к пролиферации Т-хелперов. Впоследствии это приводит к антигенной активации наивных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, что способствует воспалению [9] и играет решающую роль в прогрессировании РА [6].

Наивные CD4<sup>+</sup>-Т-клетки (Th0) дифференцируются в направлении Th1-клеток. Th1-клетки секретируют провоспалительные цитокины, такие как ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и ФНО $\alpha$  [10]. Эти цитокины опосредуют провоспалительное и повреждающее действие клеток иммунной системы при синовите, связанном с РА. Также наивные CD4<sup>+</sup>-клетки (Th0) дифференцируются в направлении Th2-клеток, которые секретируют ИЛ-4 и ИЛ-5, активируют В-клетки и играют центральную роль в переключении изотипа иммуноглобулинов на IgE [11]. Эти процессы запускают воспаление в синовиальной жидкости, приводя к эрозии хряща.

Бесспорно, Т-клетки играют решающую роль в развитии и прогрессировании РА. Вырабатывая различные

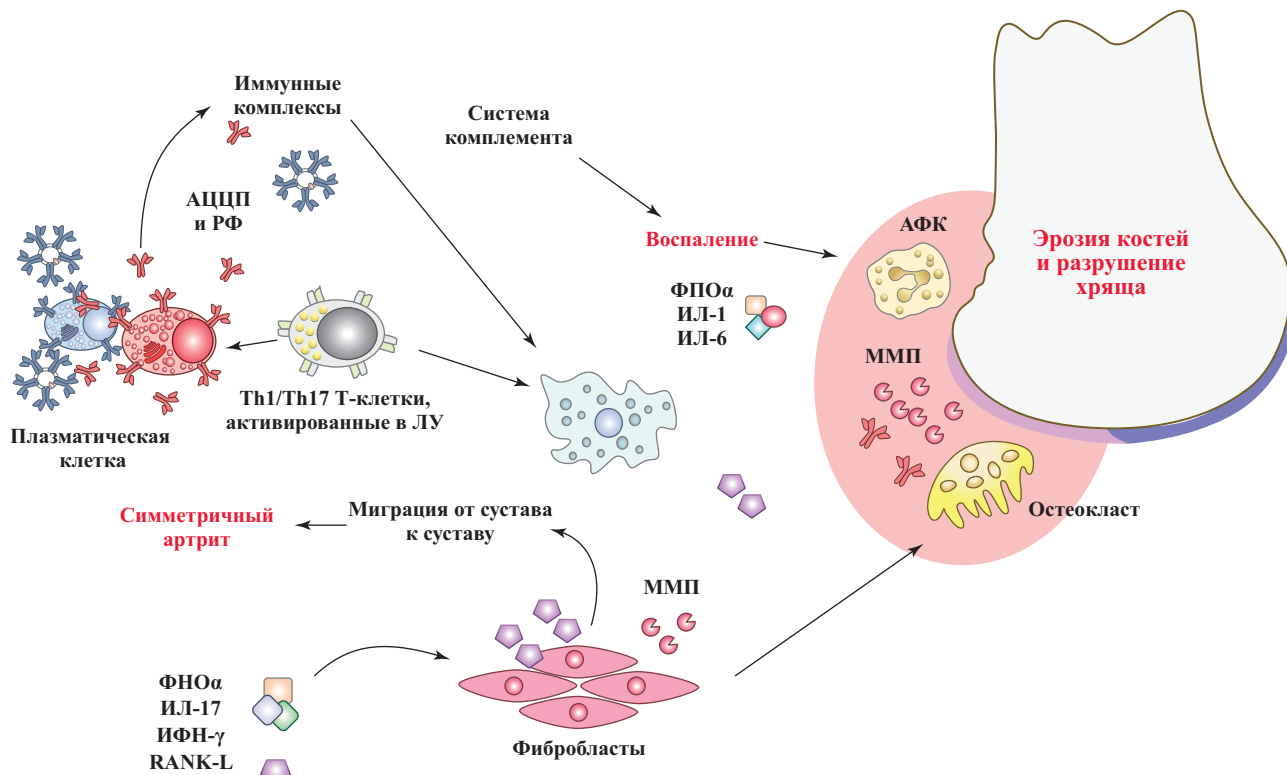
цитокины и активируя В-клетки, Th1-, Th2-, Th17-клетки, как упоминалось выше, способствуют повреждению и воспалению суставов у пациентов с РА. Дальнейшие исследования роли Т-клеток при РА могут дать новое представление о потенциальных терапевтических мишенях для этого изнурительного заболевания.

## В-клетки при ревматоидном артрите

Хорошо известно, что В-клетки являются важным компонентом адаптивного иммунитета человека, но в случае РА они также служат одной из основных причин возникновения заболевания. Аутореактивные В-клетки продуцируют антитела, которые распознают антигены хозяина и разрушают собственные клетки и ткани [12]. Для активации В-клеток обычно необходимы два сигнала: сигнал от BCR и костимулирующий сигнал. Первый сигнал для активации В-клеток обеспечивает взаимодействие антигена и BCR. Костимулирующий сигнал опосредуют первую очередь рецепторы TLR и CD40 на В-клетках [13]. При РА передача сигналов BCR участвует в развитии аутореактивных В-клеток. CD40L (лиганд CD40) на мембране активированных Т-клеток будет способствовать образованию В-клеток памяти и долгоживущих плазматических клеток. Без костимуляции с участием CD40 или других рецепторов одна только активирующий сигнал через BCR приведет к апоптозу В-клеток. Экспрессия CD40L значительно активируется в Т-клетках при РА, а уровень растворимого CD40L коррелирует с титрами аутоантител и активностью заболевания у пациентов с РА. Передача сигналов через BCR участвует в развитии аутореактивных В-клеток при РА [14]. Мутации гена протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 22 (PTPN22) (rs2476601, 1858C-T, R620W), связанной с передачей сигналов через BCR, ассоциированы с увеличением риска РА [15].

Дисфункция сигнального пути приводит к тому, что Т- и В-клетки останутся неактивированными или погибнут в результате апоптоза [14, 16, 17]. У пациентов с РА фактор активации В-клеток (BAFF) и лиганд А, индуцирующий пролиферацию (APRIL), конститутивно экспрессируются различными клетками (включая нейтрофилы, фолликулярные ДК, макрофаги и фибробластоподобные синовиоциты), а их экспрессия значительно увеличивается при воспалении [18]. BAFF способствует активации и дифференцировке В-клеток по NF- $\kappa$ B-опосредованному пути. Это приводит к продукции аутоантител и провоспалительных цитокинов, что в конечном счете вызовет эрозию и деструкцию кости у пациентов с РА [19]. Имеются данные о том, что ингибирование рецепторов BAFF и APRIL снижает уровень антиколлагенового IgG у мышей с коллаген-индуцированным артритом (CIA), что приводит к уменьшению воспаления в суставах [20].

Локальный синтез цитокинов, таких как ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-21, также оказывает решающее влияние на воспаление и повреждение кости и хряща.



Патомеханизм ревматоидного артрита по [25]

Пояснения и расшифровку аббревиатур см. в тексте.

ИЛ-6 продуцируется В-клетками и макрофагами в синовиальной жидкости пациентов с РА [21]. Поскольку ИЛ-6 участвует в стимулировании образования остеокластов, он ассоциирован с повреждением суставов у пациентов с РА. Таким образом, повышенная концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови связана с наличием РА [22]. Блокирование ИЛ-6 тоцилизумабом обеспечивала значительное улучшение клинических симптомов у пациентов с РА за счет ингибирования В-клеток памяти (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) [23].

ИЛ-21 обеспечивает провоспалительную реакцию, способствуя активации и размножению В-клеток. Блокирование ИЛ-21 будет снижать индуцированную Т-клетками пролиферацию и дифференцировку В-клеток и соответственно уменьшать воспаление.

ФНО $\alpha$  стимулирует высвобождение ИЛ-1 синовиальными фибробластами и макрофагами. При РА ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 и RANK-L способствуют активации остеокластов и остеолит [24].

В-клетки играют важную роль в развитии и прогрессировании РА, продуцируя аутоантитела и провоспалительные цитокины, а также представляя антигены Т-клеткам. Целевое воздействие на В-клетки является эффективным подходом к лечению для уменьшения воспаления, боли и повреждения суставов у пациентов с РА. Текущие исследования биологии В-клеток и роли аутоантител при РА могут привести к разработке более эффективных и целенаправленных методов лечения этого разрушительного заболевания.

Патомеханизм РА достаточно сложен. На рисунке представлена схема развития воспаления при РА,

которое индуцируется аутореактивными Th1/Th17-клетками, активированными в лимфатических узлах (ЛУ), где происходит представление пептидов аутоантигена. В пораженном суставе активированные аутореактивные Т-клетки впоследствии активируют макрофаги и фибробласты путем секреции провоспалительных медиаторов ФНО $\alpha$ , ИЛ-17, ИФН- $\gamma$  и рецепторного активатора лиганда NF- $\kappa$ B (RANK-L). Активированные макрофаги, в свою очередь, секретируют большое количество провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, которые способствуют установлению и поддержанию воспалительной среды в синовиальной оболочке. Активированные Т-клетки также оказывают помощь аутореактивным В-клеткам, что приводит к выработке АЦЦП и аутоантител к РФ. Эти аутоантитела дополнительно стимулируют воспаление либо за счет прямой активации макрофагов, либо за счет запуска каскада комплемента. Кроме того, RANK-L, продуцируемый активированными фибробластами, способствует дифференцировке остеокластов из макрофагов. Помимо матриксных металлопротеиназ (ММП), продуцируемых фибробластами, остеокластами и аутоантител, разрушение хряща и эрозию кости в очаге воспаления опосредуют активированные нейтрофилы [25].

### Система врожденного иммунитета при ревматоидном артрите

В синовиальной оболочке находится множество эффекторных клеток врожденного иммунитета, включая

макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы и НК-клетки. Повышение содержания этих клеток свидетельствует, что они непосредственно участвуют в воспалении суставов и разрушении суставного хряща и кости [26].

Обилие и активация **макрофагов** в воспаленной синовиальной оболочке в значительной степени коррелируют с тяжестью РА. Макрофаги имеют решающее значение при РА, поскольку они продуцируют цитокины, которые способствуют воспалению и разрушению хрящей и костей – ГМ-КСФ, ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-12, ИЛ-15 и ИЛ-18 [27]. Хотя макрофаги вряд ли могут быть инициаторами РА, они обладают провоспалительными, деструктивными и ремоделирующими свойствами и могут вносить значительный вклад в острую и хроническую фазу заболевания [28].

У пациентов с РА выявлена высокая экспрессия TLRs. У пациентов с РА обнаружена повышенная экспрессия TLR2 и TLR4 в макрофагах синовиальной жидкости по сравнению с макрофагами, дифференцированными *in vitro* [29]. Макрофаги, выделенные из синовиальной жидкости пациентов с РА, имеют повышенную чувствительность как к пептидогликану, так и к липополисахариду [30].

У пациентов с РА макрофаги взаимодействуют с другими сигнальными воспалительными клетками, вызывая синовит. Функции воспалительных макрофагов могут стимулироваться фиксированными параформальдегидом Т-клетками, а регуляторные взаимодействия этих клеток стимулируют моноциты к продукции металлопротеиназ, ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Известны случаи, когда при отсутствии костимулирующих цитокинов активированные периферические CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, но не покоящиеся CD4<sup>+</sup>-Т-клетки, могли индуцировать продукцию ИЛ-1 моноцитами [31]. Таким образом, взаимодействие Т-клеток с воспалительными макрофагами приведет к синовиту.

Взаимодействие макрофагов с фибробластами приводит к продукции ИЛ-6, ГМ-КСФ и ИЛ-8, что способствует развитию воспаления и повреждения тканей. Исследования показывают, что взаимодействие между фибробластами и макрофагами приводит к деградации хряща *in vitro* [32]. Выработывая провоспалительные цитокины и ферменты, макрофаги способствуют хроническому воспалению и повреждению суставов. Роль макрофагов при РА многогранна, исследователи продолжают изучать новые способы воздействия на эти клетки, чтобы уменьшить воспаление и способствовать выздоровлению пациентов с этим заболеванием.

**Тучные клетки** (ТК) инфильтрируют синовиальную оболочку и принимают участие в патогенезе РА. Их присутствие в синовиальной оболочке у пациентов с ранним РА было связано с системным воспалением, активностью заболевания и наличием аутоантител. Синовиальные ТК ранее исследовались как потенциальный биомаркер РА. Однако результаты были неубедительны, и точный механизм участия ТК в патогенезе РА до сих пор неизвестен [33].

Недавно проведенные исследования показывают, что при РА активированные ТК секретируют медиа-

торы, которые стимулируют другие иммунные клетки и синовиоциты в синовиальной оболочке, а также рекрутируют циркулирующие воспалительные клетки [34]. В настоящее время активно изучаются способы воздействия на ТК, чтобы уменьшить воспаление и повреждение суставов у пациентов с РА [33, 34].

Один из подходов заключается в использовании препаратов, которые блокируют рецепторы ТК, отвечающие за их активацию. Другой подход заключается в воздействии на ферменты, которые ТК используют для продукции воспалительных молекул. Таким образом, роль ТК при РА сложна и до конца не изучена. Однако воздействие на эти клетки может быть многообещающей стратегией для уменьшения воспаления и повреждения суставов при РА.

**НК-клетки** обладают способностью повреждать нормальные клетки или вызывать аутоиммунные заболевания, такие как РА, посредством взаимодействия с другими клетками, такими как ДК, макрофаги и Т-клетки. CD56<sup>+</sup>-НК-клетки сверхпредставлены в воспаленных суставах и продуцируют более высокий уровень ИФН- $\gamma$  по сравнению с НК-клетками из периферической крови. Предполагают, что НК-клетки, выделенные из суставов пациентов с РА, могут играть важную роль в заболевании. Путем прямого воздействия на остеокласты цитотоксические НК-клетки могут контролировать их патогенную функцию абсорбции кости. Несмотря на увеличение процентного содержания НК-клеток в периферической крови пациентов с РА, цитотоксическая функция этих клеток нарушена и проявляется снижением уровня перфорин-содержащих НК-клеток, а также снижением литической функции каждой клетки [35].

**Дендритные клетки** были обнаружены в синовиальной оболочке и в суставной жидкости при РА, часто в центре скопления Т-клеток. Они вызывают активацию и пролиферацию аутореактивных, провоспалительных и эффекторных Т-клеток [36]. МНС II, костимулирующие молекулы CD40, CD80 и CD86, молекулы межклеточной адгезии, такие как DC-SIGN, и хемокиновые рецепторы, такие как CCR7, экспрессируются ДК [37]. Следовательно, блокирование некоторых функций ДК можно использовать как метод лечения РА.

## Структурные повреждения при ревматоидном артрите

Для выявления структурных повреждений при РА, таких как эрозии кортикального слоя кости, сужение суставной щели и периартикулярный остеопороз, используется традиционная рентгенография. Визуализация однозначно показала, что у пациентов с РА имеются разрушение суставного хряща и потеря минерального компонента кости.

**Повреждение хряща.** При РА основным фактором повреждения хряща является гиперплазия синовиальной оболочки. У пациентов с РА экстенсивная продукция синовиальных фибробластов (RASf) приводит к образованию гиперпластической синовиальной оболочки, которая агрессивно разрушает нижележащий

хрящ. Таким образом, RASF были идентифицированы как один из важнейших факторов разрушения хряща при РА [38]. Кроме того, фибробластоподобные синовиальные клетки и синтез ММП разрушают сеть коллагена II типа, поэтому биомеханическое повреждение хряща может способствовать деградации костного матрикса. Как показано в некоторых исследованиях [39, 40], хрящ постепенно лишается хондроцитов, которые подвергаются апоптозу при участии синовиальных цитокинов (особенно ИЛ-1 и ИЛ-17А) и реактивных форм азота [39].

**Повреждение костей.** При РА в первый год болезни эрозия кости происходит из-за длительного воспаления [41–43]. У пациентов с РА ФНО $\alpha$ , а также ИЛ-1 и ИЛ-6 активируют RANK-L, приводя к дифференцировке и активации остеокластов. RANK-L представляет собой основной регулятор образования остеокластов и резорбции кости. Экспрессию RANK-L также можно обнаружить в синовиальных фибробластах и воспалительных клетках, выделенных из синовиальной жидкости пациентов с РА. Она способствует созреванию остеокластов даже в отсутствие остеобластов. Хотя ингибирование RANK-L эффективно останавливает прогрессирование остеолита при РА, до сих пор нет доказательств в поддержку провоспалительных свойств RANK-L [44]. С другой стороны, RANK-L регулирует взаимодействие Т-клеток с ДК. В экспериментальной модели артрита локальная активация Т-клеток была связана с экспрессией RANK-L и приводило к разрушению суставов [45].

При РА существуют и механические факторы, приводящие к повреждению костей. Места эрозии кости при РА не случайны. На некоторых механически уязвимых участках суставов человека можно увидеть эрозию костей. Радиальные поверхности пальцев более уязвимы при РА, локтевая сторона при этом поражается

реже [46–48]. Более того, II и III пястные кости склонны к эрозивным изменениям [49–51]. Структурное повреждение является серьезным осложнением РА, оно может значительно повлиять на качество жизни человека. Ранняя диагностика и лечение базисными противовоспалительными и биологическими препаратами, а также изменение образа жизни могут замедлить или остановить прогрессирование повреждения суставов и улучшить исходы у пациентов с этим хроническим иммуновоспалительным заболеванием.

## Заключение

В современном мире заболеваемость аутоиммунными заболеваниями увеличивается. Одним из широко распространенных аутоиммунных заболеваний является РА – хроническое воспалительное заболевание, поражающее не только суставы, но и наносящее вред различным системам организма, включая кожу, глаза, легкие, сердце и кровеносные сосуды. Точный патогенетический механизм РА до сих пор неизвестен и активно изучается.

Считается, что Т-клетки играют ключевую роль в развитии заболевания. При РА Т-клетки активируются и мигрируют в суставы, где высвобождают провоспалительные цитокины и другие молекулы, способствующие повреждению суставов. Также нельзя упускать из виду другие иммунные клетки, включая В-лимфоциты, ДК и ТК, играющие важную роль в прогрессировании заболевания.

Необходимо понять факторы, вызывающие потерю толерантности к собственным антигенам и определяющие локализацию воспаления. Понимая роль различных иммунных клеток в заболевании, исследователи и клиницисты смогут разрабатывать новые методы лечения, нацеленные на иммунциты и уменьшающие воспаление и повреждение суставов у пациентов с РА.

## Литература

1. Волков М.Ю. Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (1): 78–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-78-85>
2. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. Иммунология. 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
3. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (3): 277–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>
4. Гуцин И.С. Самоограничение и разрешение аллергического процесса. Иммунология. 2020; 41 (6): 557–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580>
5. Mellado M., Martinez-Munoz L., Cascio G., Lucas P., Pablos J.L., Rodríguez-Frade J.M. T cell migration in rheumatoid arthritis. Frontiers in immunology. 2015; 6: 384. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00384>
6. Yap H.Y., Tee S.Z., Wong M.M., Chow S.K., Peh S.C., Teow S.Y. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: implications in clinical treatment and biomarker development. Cells. 2018; 7 (10): 161. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells7100161>
7. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите. Альманах

- клинической медицины. 2019; 47 (5): 393–9. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-058>
8. Sonar S., Lal G. Role of tumor necrosis factor superfamily in neuroinflammation and autoimmunity. Frontiers in immunology. 2015; 6: 364. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00364>
9. Williams M.A., Bevan M.J. Effector and memory CTL differentiation. Annual review of immunology. 2007; 25: 171–92. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141548>
10. Meednu N., Zhang H., Owen T., Sun W., Wang V., Cistrone C., Rangel-Moreno J., Xing L., Anolik J.H. Production of RANKL by memory B cells: a link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatology. 2016; 68 (4): 805–16. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39489>
11. Schulze-Koops H., Kalden J.R. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. Best practice and research. Clinical rheumatology. 2001; 15 (5): 677–91. DOI: <https://doi.org/10.1053/berh.2001.0187>
12. Bugatti S., Vitolo B., Caporali R., Montecucco C., Manzo A. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. BioMed research international. 2014; 2014: 681678. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/681678>
13. Wu F., Gao J., Kang J., Wang X., Niu Q., Liu J., Zhang L. B cells in rheumatoid arthritis-pathogenic mechanisms and treatment prospects. Frontiers in Immunology. 2021; 12: 750753. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750753>

14. Wardemann H., Nussenzweig M.C. B-cell self-tolerance in humans. *Advances in immunology*. 2007; 95: 83–110. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(07\)95003-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(07)95003-8)
15. Abbasifard M., Imani D., Bagheri-Hosseinabadi Z. PTPN22 gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA): Updated systematic review and meta-analysis. *J Gene Med*. 2020; 22 (9): e3204. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgm.3204>
16. Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A., Moore S., Warnes G., Isenberg D.A., Mauri C. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF $\alpha$  therapy. *Journal of Experimental Medicine*. 2004; 200 (3): 277–85. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20040165>
17. Rapetti L., Chavele K.M., Evans C.M., Ehrenstein M.R. B cell resistance to Fas-mediated apoptosis contributes to their ineffective control by regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015; 74 (1): 294–302. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204049>
18. Moura R.A., Cascao R., Perpétuo I., Canhao H., Vieira-Sousa E., Mourao A.F., Rodrigues A.M., Polido-Pereira J., Queiroz M.V., Rosario H.S., Souto-Carneiro M.M. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology*. 2011; 50 (2): 278–82. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq338>
19. Zhang L.L., Xiao H., Zhang F., Wu Y.J., Shu J.L., Li Y., Tai Y., Xu S.Q., Xu J.H., Wei W. BAFF, involved in B cell activation through the NF- $\kappa$ B pathway, is related to disease activity and bone destruction in rheumatoid arthritis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021; 42 (10): 1665–75. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00582-4>
20. Wu H., Su S., Wu Y., Wu Y., Zhang Z., Chen Q. Nanoparticle-facilitated delivery of BAFF-R siRNA for B cell intervention and rheumatoid arthritis therapy. *International Immunopharmacology*. 2020; 88: 106933. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00582-4>
21. Arkatkar T., Du S.W., Jacobs H.M., Dam E.M., Hou B., Buckner J.H., Rawlings D.J., Jackson S.W. B cell-derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine*. 2017; 214 (11): 3207–17. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20170580>
22. Wu Q., Zhou X., Huang D., Ji Y., Kang F. IL-6 enhances osteocyte-mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity *in vitro*. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017; 41 (4): 1360–9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000465455>
23. Scott L.J. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017; 77: 1865–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0829-7>
24. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Тер. архив*. 2012; 84 (5): 5–9. DOI: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31007>
25. Lin Y.J., Anzaghe M., Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020; 9 (4): 880–922. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
26. Edilova M.I., Akram A., Abdul-Sater A.A. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomedical journal*. 2021; 44 (2): 172–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.06.010>
27. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1999; 26 (3): 717–9. PMID: 10090189. DOI: <https://doi.org/10.1053/berh.1999.0047>
28. Kinne R.W., Bräuer R., Stuhlmüller B., Palombo-Kinne E., Burmester G.R. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*. 2000; 2 (3): 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar86>
29. Huang Q., Ma Y., Adebayo A., Pope R.M. Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007; 56 (7): 2192–201. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.22707>
30. Wagner Jr D.H., Stout R.D., Suttles J. Role of the CD40-CD40 ligand interaction in CD4+ T cell contact-dependent activation of monocyte interleukin-1 synthesis. *European journal of immunology*. 1994; 24 (12): 3148–54. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.1830241235>
31. Scott B.B., Weisbrot L.M., Greenwood J.D., Vogoeh E.R., Paige C.J., Keystone E.C. Rheumatoid arthritis synovial fibroblast and U937 macrophage/monocyte cell line interaction in cartilage degradation. *Arthritis and rheumatism*. 1997; 40 (3): 490–98. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780400315>
32. Rivellese F., Nerviani A., Rossi F.W., Marone G., Matucci-Cerinic M., de Paulis A., Pitzalis C. Mast cells in rheumatoid arthritis: Friends or foes? *Autoimmunity reviews*. 2017; 16: 557–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.001>
33. Min H.K., Kim K.W., Lee S.H., Kim H.R. Roles of mast cells in rheumatoid arthritis. *The Korean journal of internal medicine*. 2020; 35 (1): 12. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.271>
34. Fathollahi A., Samimi L.N., Akhlaghi M., Jamshidi A., Mahmoudi M., Farhadi E. The role of NK cells in rheumatoid arthritis. *Inflammation Research*. 2021; 70 (10-12): 1063–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01504-8>
35. Yu M.B., Langridge W.H. The function of myeloid dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2017; 37: 1043–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3671-z>
36. Жебрун Д.А., Маслянский А.Л., Титов А.Г., Патрухин А.П., Костарева А.А. и др. Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (1): 58–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-58-62>
37. Huber L.C., Distler O., Tarnier I., Gay R.E., Gay S., Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006; 45 (6): 669–75. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei065>
38. Park J.S., Lee D., Yang S., Jeong H.Y., Na H.S., Cho K.H., Choi J., Koo H., Cho M.L., Park S.H. Methotrexate-loaded nanoparticles ameliorate experimental model of autoimmune arthritis by regulating the balance of interleukin-17-producing T cells and regulatory T cells. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20 (1): 85. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03267-0>
39. Цендригин И.Н., Тимченко Л.Д., Ржепаковский И.В., Аванесян С.С., Сизоненко М.Н., Гримм В.-Д., Поветкин С.Н., Писков С.И. 2022; 14 (6): 42–52. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.05>
40. Andreas K., Lübke C., Häupl T., Dehne T., Morawietz L., Ringe J., Kaps C., Sittlinger M. Key regulatory molecules of cartilage destruction in rheumatoid arthritis: an *in vitro* study. *Arthritis research and therapy*. 2008; 10 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2358>
41. Peng X., Zhang H., Xin P., Bai G., Ge Y., Cai M., Wang R., Fan Y., Pang Z. Synovial calprotectin for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a diagnostic meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022; 17 (1): 2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02746-2>
42. Lei S., Li Z., Zhang X., Zhou S. Efficacy and safety of progressively reducing biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in persistent remission: a study protocol for a non-inferiority randomized, controlled, single-blind trial. *Trials*. 2022; 23 (1): 600. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06543-y>
43. Van der Heijde D.M. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*. 1995; 34 (2): 74–8. DOI: [https://doi.org/10.1093/rheumatology/XXXIV.suppl\\_2.74](https://doi.org/10.1093/rheumatology/XXXIV.suppl_2.74)
44. Zeng X., Liu J., Liu X., Wu L., Liu Y., Liao X., Liu H., Hu J., Lu X., Chen L., Xu J. Efficacy and safety of HLX01 in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: a phase 3 study. *Arthritis Research and Therapy*. 2022; 24 (1): 136. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02821-x>
45. Матвеева Е.Л., Чепелева М.В., Спиркина Е.С., Гасанова А.Г., Чегуров О.К., Кузнецова Е.И. Концентрация цитокинов и профиль перекисидации в синовиальной жидкости суставов у пациентов с остеоартрозом, сопровождающимся дефектами суставных поверхностей. *Гений ортопедии*. 2018; 24 (4): 474–7. DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2018-24-4-474-477>
46. Stach C.M., Bäuerle M., Englbrecht M., Kronke G., Engelke K., Manger B., Schett G. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62 (2): 330–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.27252>
47. Хагатов Х.М., Суяров А.А., Зиядуллаев Ш.Х., Киреев В.В., Мухторов Ш.М., Алимжанова Л.И. Специфическая активность новой противоаллергической мази при лечении контактного аллергического дерматита. *Международный журнал фармацевтических исследований*. 2020; 12 (2): 211–4. DOI: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.02.0029>
48. Сизякина Л.П., Харитоновна М.В. Характеристика В2-лимфоцитов у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом суставной формы. *Иммунология*. 2017; 38 (4): 222–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-226-228>

49. McGonagle D., Tan A.L., Møller Døhn U., Østergaard M., Benjamin M. Microanatomic studies to define predictive factors for the topography of periarticular erosion formation in inflammatory arthritis. *Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009; 60 (4): 1042–51. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24417>

50. Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Зиядуллаев Ш.Х., Мухторов Ш.М., Алимжанова Л.И. Эффективность густого экстрак-

та суммы флавоноидов в виде мази при лечении контактного аллергического дерматита в эксперименте. *Иммунология*. 2020; 41 (3): 269–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-269-273>

51. Хайтов М.Р., Продеус А.П., Козлов И.Г. Воспаление – друг или враг? *Иммунология*. 2021; 42 (6): 670–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-670-676>

## ■ References

1. Volkov M.J. The role of Toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (literature review). *Scientific and practical rheumatology*. 2016; 54 (1): 78–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-78-85>

2. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlai D.A., Khaitov M.R. Molecular and immunological aspects of the diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunology*. 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>

3. Nasonov E.L. Problems of immunopathology of rheumatoid arthritis: the evolution of the disease. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2017; 55 (3): 277–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>

4. Gushchin I.S. Autorestriction and resolution of allergic process. *Immunologiya*. 2020; 41 (6): 557–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580> (in Russian)

5. Mellado M., Martinez-Munoz L., Cascio G., Lucas P., Pablos J.L., Rodriguez-Frade J.M. T cell migration in rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*. 2015; 6: 384. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00384>

6. Yap H.Y., Tee S.Z., Wong M.M., Chow S.K., Peh S.C., Teow S.Y. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: implications in clinical treatment and biomarker development. *Cells*. 2018; 7 (10): 161. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells7100161>

7. Novikov A.A., Alexandrova E.N., Lukina G.V. Features of the cytokine profile in rheumatoid arthritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47 (5): 393–9. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-058> (in Russian)

8. Sonar S., Lal G. Role of tumor necrosis factor superfamily in neuroinflammation and autoimmunity. *Frontiers in immunology*. 2015; 6: 364. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00364>

9. Williams M.A., Bevan M.J. Effector and memory CTL differentiation. *Annual review of immunology*. 2007; 25: 171–92. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141548>

10. Meednu N., Zhang H., Owen T., Sun W., Wang V., Cistrone C., Rangel-Moreno J., Xing L., Anolik J.H. Production of RANKL by memory B cells: a link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatology*. 2016; 68 (4): 805–16. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39489>

11. Schulze-Koops H., Kalden J.R. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. Best practice and research. *Clinical rheumatology*. 2001; 15 (5): 677–91. DOI: <https://doi.org/10.1053/berh.2001.0187>

12. Bugatti S., Vitolo B., Caporali R., Montecucco C., Manzo A. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *BioMed research international*. 2014; 2014: 681678. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/681678>

13. Wu F., Gao J., Kang J., Wang X., Niu Q., Liu J., Zhang L. B Cells in rheumatoid arthritis-pathogenic mechanisms and treatment prospects. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 750753. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750753>

14. Wardemann H., Nussenzweig M.C. B-cell self-tolerance in humans. *Advances in immunology*. 2007; 95: 83–110. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(07\)95003-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(07)95003-8)

15. Abbasifard M., Imani D., Bagheri-Hosseiniabadi Z. PTPN22 gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA): Updated systematic review and meta-analysis. *J Gene Med*. 2020; 22 (9): e3204. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgm.3204>

16. Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A., Moore S., Warnes G., Isenberg D.A., Mauri C. Compromised function of regulatory t cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF $\alpha$  therapy. *Journal of Experimental Medicine*. 2004; 200 (3): 277–85. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20040165>

17. Rapetti L., Chavele K.M., Evans C.M., Ehrenstein M.R. B cell resistance to Fas-mediated apoptosis contributes to their ineffective

control by regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015; 74 (1): 294–302. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204049>

18. Moura R.A., Cascao R., Perpetuo I., Canhao H., Vieira-Sousa E., Mourao A.F., Rodrigues A.M., Polido-Pereira J., Queiroz M.V., Rosario H.S., Souto-Carneiro M.M. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology*. 2011; 50 (2): 278–82. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq338>

19. Zhang L.L., Xiao H., Zhang F., Wu Y.J., Shu J.L., Li Y., Tai Y., Xu S.Q., Xu J.H., Wei W. BAFF, involved in B cell activation through the NF- $\kappa$ B pathway, is related to disease activity and bone destruction in rheumatoid arthritis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021; 42 (10): 1665–75. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00582-4>

20. Wu H., Su S., Wu Y., Wu Y., Zhang Z., Chen Q. Nanoparticle-facilitated delivery of BAFF-R siRNA for B cell intervention and rheumatoid arthritis therapy. *International Immunopharmacology*. 2020; 88: 106933. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00582-4>

21. Arkatkar T., Du S.W., Jacobs H.M., Dam E.M., Hou B., Buckner J.H., Rawlings D.J., Jackson S.W. B cell-derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine*. 2017; 214 (11): 3207–17. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20170580>

22. Wu Q., Zhou X., Huang D., Ji Y., Kang F. IL-6 enhances osteocyte-mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity *in vitro*. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017; 41 (4): 1360–9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000465455>

23. Scott L.J. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017; 77: 1865–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0829-7>

24. Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84 (5): 5–9. DOI: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31007> (in Russian)

25. Lin Y.J., Anzaghe M., Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020; 9 (4): 880–922. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9040880>

26. Edilova M.I., Akram A., Abdul-Sater A.A. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomedical journal*. 2021; 44 (2): 172–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.06.010>

27. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1999; 26 (3): 717–9. PMID: 10090189. DOI: <https://doi.org/10.1053/berh.1999.0047>

28. Kinne R.W., Bräuer R., Stuhl Müller B., Palombo-Kinne E., Burmester G.R. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*. 2000; 2 (3): 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar86>

29. Huang Q., Ma Y., Adebayo A., Pope R.M. Increased macrophage activation mediated through toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007; 56 (7): 21922201. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.22707>

30. Wagner Jr D.H., Stout R.D., Suttles J. Role of the CD40-CD40 ligand interaction in CD4+ T cell contact-dependent activation of monocyte interleukin-1 synthesis. *European journal of immunology*. 1994; 24 (12): 3148–54. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.1830241235>

31. Scott B.B., Weisbrot L.M., Greenwood J.D., Bogoch E.R., Paige C.J., Keystone E.C. Rheumatoid arthritis synovial fibroblast and U937 macrophage/monocyte cell line interaction in cartilage degradation. *Arthritis and rheumatism*. 1997; 40 (3): 490–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780400315>

32. Rivellese F., Nerviani A., Rossi F.W., Marone G., Matucci-Cerinic M., de Paulis A., Pitzalis C. Mast cells in rheumatoid arthritis: Friends or foes? *Autoimmunity reviews*. 2017; 16: 557–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.001>



33. Min H.K., Kim K.W., Lee S.H., Kim H.R. Roles of mast cells in rheumatoid arthritis. *The Korean journal of internal medicine*. 2020; 35 (1): 12. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.271>
34. Fathollahi A., Samimi L.N., Akhlaghi M., Jamshidi A., Mahmoudi M., Farhadi E. The role of NK cells in rheumatoid arthritis. *Inflammation Research*. 2021; 70 (10-12): 1063–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01504-8>
35. Yu M.B., Langridge W.H. The function of myeloid dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2017; 37: 1043–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3671-z>
36. Zhebrun D.A., Maslyansky A.L., Titov A.G., Patrukhin A.P., Kostareva A.A., Goltseva I.S., Totolyan A.A. The content of angiogenesis-regulating chemokines in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2015; 53 (1): 58–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-58-62> (in Russian)
37. Huber L.C., Distler O., Thamer I., Gay R.E., Gay S., Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006; 45 (6): 669–675. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei065>
38. Park J.S., Lee D., Yang S., Jeong H.Y., Na H.S., Cho K.H., Choi J., Koo H., Cho M.L., Park S.H. Methotrexate-loaded nanoparticles ameliorate experimental model of autoimmune arthritis by regulating the balance of interleukin-17-producing T cells and regulatory T cells. *Journal of Translational Medicine*. 2022; 20 (1): 85. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03267-0>
39. Schendrigin I.N., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Avanesyan S.S., Sizonenko M.N., Grimm W.-D., Povetkin S.N., Piskov S.I. Clinical and pathogenetic significance of amylase level and microtomographic index of synovial fluid in various joint lesions. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14 (6): 42. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.05> (in Russian)
40. Andreas K., Lübke C., Häupl T., Dehne T., Morawietz L., Ringe J., Kaps C., Sittlinger M. Key regulatory molecules of cartilage destruction in rheumatoid arthritis: an *in vitro* study. *Arthritis research and therapy*. 2008; 10 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2358>
41. Peng X., Zhang H., Xin P., Bai G., Ge Y., Cai M., Wang R., Fan Y., Pang Z. Synovial calprotectin for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a diagnostic meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022; 17 (1): 2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02746-2>
42. Lei S., Li Z., Zhang X., Zhou S. Efficacy and safety of progressively reducing biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in persistent remission: a study protocol for a non-inferiority randomized, controlled, single-blind trial. *Trials*. 2022; 23 (1): 600. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06543-y>
43. Van der Heijde D.M. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*. 1995; 34 (2): 74–8. DOI: [https://doi.org/10.1093/rheumatology/XXXIV.suppl\\_2.74](https://doi.org/10.1093/rheumatology/XXXIV.suppl_2.74)
44. Zeng X., Liu J., Liu X., Wu L., Liu Y., Liao X., Liu H., Hu J., Lu X., Chen L., Xu J. Efficacy and safety of HLX01 in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: a phase 3 study. *Arthritis Research and Therapy*. 2022; 24 (1): 136. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02821-x>
45. Matveeva E.L., Chepeleva M.V., Spirkina E.S., Gasanova A.G., Chegurov O.K., Kuznetsova E.I. Cytokine concentration and peroxidation profile in the synovial fluid of the joints in patients with osteoarthritis accompanied by articular surface defects. *Orthopedic Genius*. 2018; 24 (4): 474–7. DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2018-24-4-474-477> (in Russian)
46. Stach C.M., Bäuerle M., Englbrecht M., Kronke G., Engelke K., Manger B., Schett G. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62 (2): 330–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.27252>
47. Hatamov H.M., Suyarov A.A., Ziyadullaev S.H., Kireev V.V., Muhtorov S.H., Alimzhanova L.I. Specific activity of a new antiallergic ointment in the treatment of allergic contact dermatitis. *Mezhdunarodnyj zhurnal farmaceuticheskikh issledovanij*. 2020; 12 (2): 211–4. DOI: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.02.0029> (in Russian)
48. Sizyakina L.P., Kharitonova M.V. Characterization of B2-lymphocytes in patients with seropositive articular rheumatoid arthritis. *Immunologiya*. 2017; 38 (4): 226–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-226-228> (in Russian)
49. McGonagle D., Tan A.L., Möller Döhn U., Østergaard M., Benjamin M. Microanatomic studies to define predictive factors for the topography of periarticular erosion formation in inflammatory arthritis. *Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009; 60 (4): 1042–51. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24417>
50. Hatamov H.M., Suyarov A.A., Kireev V.V., Ziyadullaev S.H., Muhtorov S.H., Alimzhanova L.I. The effectiveness of a thick extract of the sum of flavonoids in the form of an ointment in the treatment of allergic contact dermatitis in the experiment. *Immunologiya*. 2020; 41 (3): 269–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-269-273> (in Russian)
51. Khaitov M.R., Prodeus A.P., Kozlov I.G. Inflammation – friend or foe? *Immunologiya*. 2021; 42 (6): 670–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-670-676> (in Russian)

## Сведения об авторах

**Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич** – д.м.н., доц., проректор по научной работе и инновациям, СамГМУ Минздрава РУз, Самарканд, Узбекистан  
E-mail: [ziyadullayev@mail.ru](mailto:ziyadullayev@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>

**Худайбердиев Шавкат Шухратович** – студент мед. факультета, ООО «Университет АКФА», Ташкент, Узбекистан  
E-mail: [190116@akfauniversity.org](mailto:190116@akfauniversity.org)

**Арипова Тамара Уктамовна** – академик АН РУз, д.м.н., проф., директор Института иммунологии и геномики человека Академии наук РУз, Ташкент, Узбекистан  
E-mail: [t.u.aripova@mail.ru](mailto:t.u.aripova@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-9783-9600>

**Ризаев Жасур Алимджанович** – д-р мед. наук, проф., ректор СамГМУ Минздрава РУз, Самарканд, Узбекистан  
E-mail: [dr.jasur@gmail.com](mailto:dr.jasur@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>

## Authors' information

**Shukhrat Kh. Ziyadullaev** – MD, PhD, Associate Prof., Vice-Rector for Research and Innovation, SamSMU of the MOH of Republic of Uzbekistan, Samarkand, Uzbekistan  
E-mail: [ziyadullayev@mail.ru](mailto:ziyadullayev@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-9309-3933>

**Shavkat Sh. Khudaiberdiev** – Student of the Faculty of Medicine, AKFA University LLC, Tashkent, Uzbekistan  
E-mail: [190116@akfauniversity.org](mailto:190116@akfauniversity.org)

**Tamara U. Aripova** – Academician of ASRUz, MD, PhD, Prof., Director of the Institute of Immunology and Human Genomics, ASRUz, Tashkent, Uzbekistan  
<https://orcid.org/0000-0001-9783-9600>

**Jasur A. Rizaev** – MD, PhD, Prof., Rector of the SamSMU of the MOH of the Republic of Uzbekistan, Samarkand, Uzbekistan  
E-mail: [dr.jasur@gmail.com](mailto:dr.jasur@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-5468-9403>

**Камалов Зайнитдин Сайфитдинович** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. Института иммунологии и геномики человека Академии наук РУз, Ташкент, Узбекистан  
E-mail: [zay\\_kamal@rambler.ru](mailto:zay_kamal@rambler.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-6551-3155>

**Султонов Илхомжон И.** – канд. мед. наук, асс. каф. внутренних болезней № 1, СамГМУ Минздрава РУз, Самарканд, Узбекистан  
E-mail: [cardiolog\\_-ilhomjon@mail.ru](mailto:cardiolog_-ilhomjon@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-3319-5460>

**Пардаев Баходир Б.** – врач отд. ортопедии Сам. филиала РСПМЦТиО Минздрава РУз, Самарканд, Узбекистан  
E-mail: [bahodirpardaev1985@mail.ru](mailto:bahodirpardaev1985@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-9249-9333>

**Ким Антонина Амуровна** – канд. мед. наук, доцент каф. фтизиатрии СамГМУ Минздрава РУз, Самарканд, Узбекистан  
E-mail: [antonina\\_amurovna@mail.ru](mailto:antonina_amurovna@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-9083-5105>

**Zainitdin S. Kamalov** – MD, PhD, Prof., Head of Lab., Institute of Immunology and Human Genomics, ASRUz, Tashkent, Uzbekistan  
<https://orcid.org/0000-0001-6551-3155>

**Ilhomjon I. Sultonov** – PhD, Assistant of the Internal Diseases Chair No. 1, SamSMU of the MOH of the Republic of Uzbekistan, Samarkand, Uzbekistan  
E-mail: [cardiolog\\_-ilhomjon@mail.ru](mailto:cardiolog_-ilhomjon@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-3319-5460>

**Bakhodir B. Pardaev** – Physician of the Orthopedics Dept., Sam. Branch of the RSPCTO of the MOH of the Republic of Uzbekistan, Samarkand, Uzbekistan  
<https://orcid.org/0000-0002-9249-9333>

**Antonina A. Kim** – PhD, Associate Prof. of the Phthisiology Dept., SamSMU of the MOH of the Republic of Uzbekistan, Samarkand, Uzbekistan  
E-mail: [antonina\\_amurovna@mail.ru](mailto:antonina_amurovna@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-9083-5105>