

ОБЗОР

©Четина, Маркова

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАЛИЗА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В РЕВМАТОЛОГИИ

Е.В. Четина, Г.А. Маркова*

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; эл. почта: etchetina@mail.ru

Ревматические заболевания (РЗ) – это хронические воспалительные заболевания неизвестной этиологии, в ходе которых нарушаются функции сигнальных путей иммунной системы. Это сопровождается поражением ряда других тканей, болью и разрушением суставов. Современная терапия направлена на коррекцию патофизиологических и биохимических механизмов, ответственных за клиническую манифестацию заболевания. В связи с гетерогенностью больных РЗ существует необходимость персонализированного лечения, выбор которого осложняется тем, что не все больные одинаково отвечают на терапию. Анализ экспрессии генов представляет инструмент для контроля заболевания и персонализации терапии больных с целью подавления воспаления и боли, а также замедления разрушения суставов.

Ключевые слова: ревматические заболевания; ревматоидный артрит; экспрессия генов; провоспалительные цитокины; протеазы; боль

DOI: 10.18097/PBMC20186403221

ВВЕДЕНИЕ

Ревматические заболевания (РЗ) – это группа скелетно-мышечных нарушений, которые характеризуются воспалением, отеками и болью в суставах и мышцах, а также другими системными проявлениями, которые обусловлены атакой иммунной системы на собственные антигены [1]. В настоящее время в банк данных включено более 200 РЗ [2]. Однако, клеточные и молекулярные механизмы, ведущие к развитию РЗ и повреждению органов, пока неясны. Сложность идентификации этих механизмов обусловлена тем, что они зависят как от генетических факторов, так и факторов внешней среды [3].

Ревматоидный артрит (РА) является прототипным хроническим воспалительным заболеванием, которое характеризуется синовиальной гиперплазией с образованием паннуса (опухолеподобной агрессивной грануляционной ткани, образующейся в результате воспаления и пролиферации клеток синовиальной оболочки), инфильтрацией мононуклеарных клеток в ткань сустава, эрозией суставного хряща и кости и разрушением суставов. Вследствие дисфункции синовиальной ткани при РА ухудшается транспорт воды и нутриентов, питающих суставной хрящ [4]; в синовиальную ткань проникают макрофаги, фибробласты и активированные лимфоциты. Т-лимфоциты продуцируют разнообразные провоспалительные цитокины, принадлежащие преимущественно суперсемейству фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкинов (IL), а также факторы роста [5]. В-лимфоциты участвуют в продукции антител, таких как ревматоидный фактор (РФ), и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) [6]. Позитивность к АЦЦП и/или РФ [7], скорость развития заболевания [8]

и вариабельность ответа на терапию [9] обуславливают гетерогенность больных РА и свидетельствуют об участии различных патофизиологических механизмов в развитии и прогрессировании заболевания. Поэтому для адекватной терапии этого заболевания требуются специфические диагностические тесты и оптимальные биомаркеры для дифференциации между его разнообразными манифестациями. В настоящее время терапия РА состоит в коррекции аутоиммунных нарушений и воспалительных каскадов, преимущественно сигнального пути TNF α [10] и направлена на облегчение симптомов. Однако, возникающая со временем потеря эффективности терапевтического средства, возможно вследствие осложнений в других органах, ограничивает длительное назначение препаратов больным РА [11]. Поэтому возникает необходимость смены терапии, а вследствие этого необходима разработка новых терапевтических средств.

Многие аспекты фенотипа РА могут быть описаны с точки зрения экспрессии генов и белков, кодируемых этими генами [1]. Геном человека содержит приблизительно 20000 генов, кодирующих белки сложных сигнальных путей, которые активируются в условиях воспаления и приводят к изменениям метаболизма, влияющего на рост и выживание клеток [12]. Поэтому нарушения в биологической системе, вызванные заболеванием, можно регистрировать по изменению экспрессии генов, указывающих на изменение активности специфических метаболических путей, связанных с его патогенезом. В частности, нарушение экспрессии генов многих сигнальных путей наблюдали при ревматических заболеваниях (табл. 1).

С другой стороны, посредством анализа специфических профилей экспрессии генов можно регистрировать реакцию биологической системы

* - адресат для переписки

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Таблица 1. Нарушение экспрессии генов при ревматических заболеваниях

| Когорты пациентов | Результаты анализа экспрессии генов | Источник |
|---|---|----------|
| 35 больных РА и 15 здоровых лиц | Повышенная экспрессия генов интерферонов I типа в подгруппе больных РА | [24] |
| 14 больных РА и 7 здоровых лиц | Повышенная экспрессия генов, ответственных за воспалительную активность и фагоцитоз у больных РА по сравнению со здоровыми лицами | [155] |
| 19 больных РА, 14 СКВ, 20 здоровых лиц | Сходные профили экспрессии генов больных РА и СКВ, которые отличаются от профилей экспрессии здоровых лиц | [17] |
| 17 больных ранним РА и 9 с развившимся заболеванием | 19 генов, дифференцирующих больных по тяжести заболевания | [142] |
| 8 больных РА и 8 здоровых лиц | Нарушение регуляции генов, связанных с биологией В-лимфоцитов | [156] |
| 11 пар монозиготных близнецов | Многочисленные гены с повышенной или пониженной экспрессией у близнецов больных РА по сравнению со здоровыми сибсами | [150] |
| 9 больных РА и 10-ОА | Повышенная экспрессия генов регулирующих иммунный ответ | [157] |

на терапевтическое воздействие, поскольку на экспрессию генов влияют не только генетические особенности, но и факторы образа жизни больного, включая диету, терапию, физические упражнения, микробиоту кишечника, статус заболевания, гормональный гомеостаз и возраст. При этом, хотя анализ экспрессии генов в образцах ткани повреждённых органов позволяет идентифицировать гены, функции которых нарушаются при заболевании, сложность получения биоматериала, особенно на ранних стадиях патологии, ограничивают его использование для больших когорт больных. Напротив, анализ экспрессии генов в мононуклеарных клетках периферической крови может быть более адекватным подходом для идентификации биомаркеров для персонализированной терапии вследствие системной природы РЗ [1]. Кроме того, поскольку экспрессия генов является наиболее ранним маркером изменений организма в ответ на заболевание или терапию [13], идентификация генов, контролирующих процессы развития заболевания и его терапии, может служить прогностическим инструментом в клинической практике.

1. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА БАЗАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

Поскольку в настоящее время разработан ряд терапевтических средств для контроля активности РА, ревматологу необходимо выбрать терапевтический препарат, который даст наилучший результат лечения в каждом конкретном случае, руководствуясь состоянием больного. Однако, сложность манифестаций РА, различие генетических особенностей и набора провоспалительных медиаторов у каждого больного осложняет прогнозирование эффективности терапии. Между тем, контроль экспрессии генов провоспалительных цитокинов можно использовать для прогнозирования результатов терапии, поскольку воспаление является отличительной чертой РА.

1.1. Экспрессия фактора некроза опухолей альфа и интерферонов I типа при ревматических заболеваниях

Экспрессия TNF α и интерферонов (IFN) 1 типа наиболее часто нарушается при РЗ [1]. Например, экспрессия TNF α увеличивается при таких ревматических заболеваниях как РА, анкилозирующий спондилит, остеоартрит (ОА) и псориатический артрит [14], тогда как увеличение экспрессии генов IFN-ответа наблюдали у больных с АЦЦП-негативным РА, системной красной волчанкой (СКВ), миозитом и склеродермой (СД) [15]. Это, вероятно, связано с тем, что IFN 1 типа являются ранними медиаторами врожденного иммунитета, который влияет на адаптивный иммунный ответ путём прямого или косвенного воздействия на дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты и клетки киллеры. IFN 1 типа могут влиять на инициацию или амплификацию аутоиммунитета и повреждение тканей [1]. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что TNF α и IFN 1 типа могут взаимно подавлять действие друг друга [16].

Агенты, блокирующие TNF α , улучшают состояние больных РА, особенно в случае позитивности к АЦЦП, поэтому РА считается заболеванием, зависимым от TNF α [17]. При этом больные РА с более высокими уровнями синовиального воспаления и экспрессии TNF α в синовии [18], а также при увеличении экспрессии генов бета-рецептора IL2, SH2 домена 2A и GOS2 в периферической крови более чувствительны к блокаде TNF α [19]. Более того, высокая базальная экспрессия TNF α у больных, у которых концентрация С-реактивного белка (СРБ) в крови после терапии уменьшалась до уровня, наблюдаемого у здоровых лиц, оказалась маркером эффективности терапии ингибитором TNF α , инфликсимабом [20]. Отрицательная корреляция базальной экспрессии гена TNF α с числом болезненных и припухших суставов после терапии метотрексатом (MT) у больных ранним РА также свидетельствует о прогностическом потенциале экспрессии гена TNF α для оценки эффективности

антиревматической терапии [21]. Это подтверждается сообщением о том, что повышенная экспрессия генов провоспалительных цитокинов у пациентов, чувствительных к терапии антителами к TNF α , нормализуется быстрее, чем у неответчиков [22], что может быть связано с ослаблением некоторых иммунных путей у данных больных [23]. Поэтому, высокие базальные уровни экспрессии гена TNF α могут способствовать идентификации ответчиков на антиревматическую терапию.

Экспрессия генов провоспалительных цитокинов может варьировать у разных больных РА. Например, повышение экспрессии генов IFN 1 типа наблюдали в крови примерно половины больных (так называемые IFN “высокие” больные), хотя клинических различий между ними и больными с низкой экспрессией генов IFN 1 типа не было отмечено [24]. Повышение экспрессии IFN наблюдали в равной степени у серопозитивных и серонегативных больных РА с одинаковыми сывороточными уровнями TNF α . Поэтому высокие уровни TNF α не исключают повышенной концентрации интерферонов и указывают на одновременную активацию множественных иммунных механизмов при РА [9]. При этом группа больных РА с “высоким” уровнем IFN имела значительно более высокие уровни экспрессии генов, ответственных за коагуляцию и метаболизм жирных кислот, по сравнению со здоровыми лицами, а также низкую активность заболевания и персистенцию АЦЦП после блокады TNF α [25]. Экспрессия этих генов у больных с “низким” уровнем IFN 1 типа и у здоровых лиц существенно не различалась.

Сообщалось, что уровень биоактивности IFN 1 типа влиял на эффективность блокады TNF α у больных РА, хотя эти результаты не всегда удавалось воспроизвести [26]. В частности, показано, что положительный клинический ответ на антагонисты TNF α связан с более высокими базальными уровнями IFN 1 типа в плазме крови [25], повышенной экспрессией TNF α и высоким уровнем общей воспалительной активности у больных с “высоким” уровнем экспрессии IFN по сравнению с больными с “низким” уровнем интерферона. При этом противовоспалительное действие IFN β может также оказывать влияние, поскольку высокое соотношение IFN β /IFN α перед инициацией блокады TNF α ассоциировалось с положительным клиническим ответом на терапию [27]. С другой стороны, высокие концентрации IFN β могут ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IL6, матриксные металлопротеиназы (MMP) и простагландин E₂ в фибробласто-подобных синовиоцитах. Поскольку IFN β обладает антиангиогенными свойствами и может ингибировать остеокластогенез, активация интерферонов в синовии при РА может быть реакцией организма, ограничивающей воспаление [28].

В то же время, у больных с “низким” базальным уровнем IFN 1 типа, нечувствительных к блокаде TNF α , отмечено повышение экспрессии генов IFN 1 типа в конце терапии [29]. Это может свидетельствовать о том, что нейтрализация TNF α у данных больных

способствует повышению экспрессии генов, которые прежде были подавлены TNF α [30]. С другой стороны, повышение биоактивности IFN в процессе терапии РА можно расценивать либо как неблагоприятный симптом, либо как свидетельство неудавшейся попытки подавить воспаление [25].

1.2. Особенности блокирования активности интерлейкина 6

Терапия, направленная на блокирование IL6 способна подавить экспрессию генов, активирующих многие хемокины, продуцируемые Т лимфоцитами в синовии больных РА [31]. Данная терапия оказалась эффективной, когда в клетках крови повышена экспрессия генов IFN 1 типа [32]. Это наблюдение противоречит сообщениям о том, что IFN 1 типа усиливают сигнальный путь IL6 путём предоставления сайтов связывания для STAT1 и STAT3 на фосфорилированном рецепторе IFN α (IFNAR1) вблизи gp130-цепи рецептора IL6 [33] (рис. 1). Поскольку блокирование IL6 и TNF α оказалось эффективным когда активность IFN повышена, молекулярные и клеточные механизмы, обуславливающие терапевтическое действие антагонистов IL6 и TNF α , могут оказаться сходными [34].

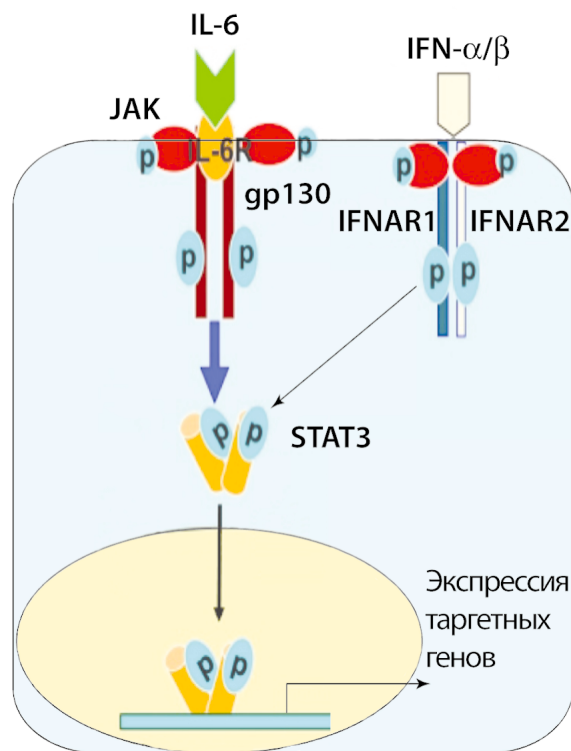


Рисунок 1. Сигнальные пути интерлейкина 6 и интерферона α/β . Лигирование IL6 с соответствующим рецептором приводит к димеризации gp130, затем с gp130-ассоциированной Янус киназой (JAK) и к фосфорилированию JAK и gp130. Далее комплекс рецептора и киназы фосфорилирует цитоплазматический белок STAT3. Фосфорилированный STAT3 образует димер, переносится в ядро и индуцирует транскрипцию целевых генов. IFN α/β связывается с рецепторами (IFNAR1 и IFNAR2), и также может активировать STAT3 путём его фосфорилирования. Адаптировано из [158].

1.3. Анти-В-клеточная терапия при ревматических заболеваниях

Положительный ответ на анти В-клеточную терапию ритуксимабом (РТ) наблюдали в случае повышенной базальной экспрессии генов провоспалительных агентов, прежде всего ядерного фактора каппа В (NFκB) и трансформирующего фактора роста (TGF)β, а также при низкой экспрессии генов IFN I типа перед терапией [9, 35]. Неблагоприятное действие высоких концентраций IFN I типа при терапии РТ можно объяснить увеличением выживаемости В-лимфоцитов путём прямого стимулирования В-клеток или продукции стимулятора В-лимфоцитов (BLyS) и лиганда, индуцирующего их пролиферацию (APRIL) [36], а также вследствие стимуляции Т-лимфоцитов и дендритных клеток [37].

Кроме того, различные кластеры генов, специфически экспрессируемые во время раннего и развившегося РА, свидетельствуют о различных патофизиологических механизмах, как функции прогрессирования болезни [38]. Вероятно поэтому, исследования синовиальных больных РА на ранней стадии показали более высокие уровни экспрессии генов, связанных с TNFα, тогда как больные РА на поздней стадии имели более высокие уровни экспрессии генов интерферонового каскада, которая отрицательно коррелировала с экспрессией тканевого ингибитора металлопротеиназ и общим синтезом белка [39]. Следовательно, высокая экспрессия генов TNFα или IFN I типа в периферических мононуклеарных клетках крови и/или клетках синовиальной ткани может свидетельствовать о чувствительности больного к анти-TNFα или анти-IL6 терапии, тогда как у больных РА с низкой экспрессией генов IFN I типа можно ожидать положительный ответ на анти-В-клеточную терапию.

Нарушение сигнального пути IFN I типа, как в крови, так и в пораженных органах, также наблюдали при других ревматических заболеваниях, таких как СКВ, где IFNα играет главную роль в аутоиммунитете и патогенезе заболевания [40]. Например, терапия ронтализумабом (антитела к IFNα) приводила к значительному снижению активности заболевания и манифестации обострений у больных СКВ с низкой экспрессией IFN-зависимых генов по сравнению с больными, имеющими высокие уровни экспрессии этих генов [41]. Нарушения экспрессии генов IFN I типа, наблюдаемые в крови больных с синдромом Шегрена [42], фибромиалгией [43], псориатическим артритом [44], и ОА [45], также свидетельствуют о потенциальной прогностической значимости экспрессии этих генов в терапии ревматических заболеваний.

2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ УПРАВЛЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ

Боль является доминирующим симптомом у больных РА на любой стадии заболевания и служит причиной инвалидности. Поэтому любая терапия, прежде всего, направлена на ингибирование болевого синдрома [46]. Лечение боли при РА включает нефармакологические методы, такие как физические упражнения [47], а также использование некоторых фармакологических препаратов в случае хронической боли [48, 49]. При этом уменьшение боли на 30% считается хорошим результатом терапии, хотя значительное число симптомов сохраняется приблизительно у 60% больных РА [50].

2.1. Классификация видов боли при РА

При РА боль классифицируется как острая и хроническая (рис. 2). Острая боль, ноцицептивная,



Рисунок 2. Классификация боли при ревматоидном артрите.

связана с острым воспалением. Она непродолжительна, локализована в области повреждения и заканчивается после купирования воспаления. Острая боль обусловлена продукцией провоспалительных молекул в соматосенсорных нейронах первого порядка, которые передают сигнал в кору головного мозга через задний рог спинного мозга [51].

Хроническая боль представляет комбинацию боли, вызванную разрушением ткани, которая поддерживается вследствие активации механизмов нейропатической боли, включающей повреждение нерва или дисфункции [52]. Хроническая боль может быть следствием острой боли, обусловленной неадекватным процессом репарации, если вновь синтезированная функциональная ткань отличается по своему клеточному и матричному составу от той, что предшествовала повреждению [53]. Другой тип хронической боли включает разобщение процессов генерации болевого сигнала и начального повреждения ткани (нейропатическая боль) [54]. По своему механизму нейропатическая боль включает периферическую и центральную сенситизацию [55], под которой понимается процесс, посредством которого повторяющееся стимулирование приводит к прогрессивной амплификации ответа [56]. Периферическая сенситизация связана с уменьшением пороговых значений и увеличением чувствительности ноцицепторов [57]. Напротив, центральная сенситизация включает изменение преобразования входящих сенсорных сигналов, дисфункцию нисходящих ноцицептивных каналов, уменьшение активности понижающих боль путей, временную суммацию (wind-up) и длительное потенцирование нейронных синапсов в передней поясной коре (anterior cingulate cortex) [58]. В настоящее время механизмы развития хронической боли изучены недостаточно. Предполагается, что они могут включать нарушения путей клеточной гибели путём апоптоза, патологическое уменьшение супраспинальной ингибирующей активности [59] или увеличение взаимодействия между малыми сателлитными глиальными клетками (SGCs) или между нейронами и SGCs после периферической болевой (noxious) стимуляции [60].

2.2. Особенности восприятия боли у больных РА

Сенсорные исследования показали, что у больных РА наблюдается амплифицированный ответ на боль [61], которая обычно является наиболее сильным стрессором, ослабляющим пациента [62]. Увеличение ежедневного стресса у больных РА связано с увеличением скелетно-мышечной боли и активности заболевания [63]. При этом 47% [64] больных РА имели более низкие пороги боли на давление и повышенную чувствительность к болевым стимулам как в воспаленных суставах, так и невоспаленных тканях по сравнению со здоровыми лицами [65], тогда как обширная боль и гиперчувствительность к боли у 10-20% пациентов была ассоциирована с отрицательными результатами терапии [66]. Более того, у больных РА также отмечался относительно слабый ответ вегетативной нервной системы,

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [67] и ослабление нисходящих анальгезирующих путей по сравнению со здоровыми лицами [68].

Больные РА могут чувствовать боль до начала воспалительного процесса [69], однако боль может сохраняться у значительного числа больных, несмотря на подавление воспаления [70], что может означать активацию центральной сенситизации в ответ на синовиальное воспаление [71]. Это согласуется с двумя механизмами боли при РА: периферический механизм, связанный с воспалением, и центральный механизм, связанный с набором симптомов, включающих проблемы сна, хронической усталости и изменение настроения [72]. Аналогичные механизмы боли также наблюдались при других ревматических заболеваниях, таких как СКВ, спондилит, ОА и болезнь Крона [73, 74].

2.3. Молекулярные маркеры периферической и центральной ноцицепции при РА

В настоящее время знания о молекулярных маркерах боли, которые экспрессируются у больных РА, весьма ограничены. Несколько молекулярных маркеров периферической ноцицепции, которые часто выявляются в синовиальной жидкости больных РА, включают кислото-чувствительные ионные каналы (ASICs), которые активируются при низких значениях внеклеточного pH [75]. Также при артрите предполагается активация рецепторов капсаицина TRPV1, поскольку они были обнаружены на первичных афферентных нейронах на периферии [76] и на синовиоцитах [77]. Кроме того, уровни остеооптина в синовиальной жидкости больных положительно коррелировали с тяжестью боли в суставе вследствие разрыва передней крестообразной связки (anterior cruciate ligament) [78]. Болевые ощущения при РА могут обуславливаться экспрессией ростового фактора нервов (NGF), связанного с ростом сенсорных нервов и кровеносных сосудов вследствие остеохондрального ангиогенеза [79]; в литературе есть данные о повышенных уровнях NGF в синовиальной жидкости больных [80]. Более того, экспрессия гена рецептора лимфотоксина-β в синовии больного РА положительно коррелировала с показателями визуальной аналоговой шкалы для оценки боли [81]. В то же время, липиды в концентрациях, способных уменьшать возбудимость сенсорных нейронов, такие как эндоканнабиноиды и липидные антагонисты рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR)α [82], снижены в синовиальной жидкости больных РА по сравнению со здоровыми лицами [83]. Однако, при длительном или сильном воспалении иммунная и периферическая нервная системы могут повышать экспрессию опиоидных рецепторов и их лигандов в сенсорных нервах для противодействия боли и воспалению. Например, повышенная экспрессия бетаэндорфина, метэнкефалина и опиоидных рецепторов отмечалась в синовиальных клетках, макрофагах, лимфоцитах и плазматических клетках больных РА [84].

Центральные механизмы боли также нарушены у больных РА и включают изменения в адаптивном ответе нейронов и увеличении активности таламуса, вторичного сенсорного кортекса (secondary sensory cortex) и лимбической активности [85]. Вовлечение центральных механизмов у больных РА подтверждается активацией сигнального пути факталькина (FKN) через рецептор CX3CR1, который опосредует нейроглиальное взаимодействие при состояниях хронической боли и инициирует развитие нейропатической боли при РА [86]. Кроме того, повышенная экспрессия цитокинов таких как TNF α , наблюдаемая в тканях мозга больных РА [87], может привести к повреждениям нервной системы, способствуя аккумуляции внеклеточного глутамата [88]. С другой стороны, нейтрализация TNF α может ингибировать хроническую боль у больных РА намного быстрее, чем преодолеваются признаки воспаления, такие как уменьшение припухлости сустава, возможно за счёт снижения опосредованной TNF α ноцицептивной нейротрансмиссии (синаптическая пластичность) в заднем роге спинного мозга задолго до улучшения показателей воспаления [89]. Кроме того, сообщалось о том, что концентрации IL-1 β также повышены в цереброспинальной жидкости больных РА [90], а повышенные уровни IL-1 и IL-6 в тканях мозга ассоциировались с хронической усталостью, которая положительно коррелировала с болью при РА [85]. Наконец, высокую экспрессию IL-6 перед эндопротезированием сустава связывают с сохранением постоперационной боли у больных РА [91].

2.4. Прогнозирование остаточной боли после терапии

Несоответствие между активностью воспаления и болью, а также участие центральной нервной системы в индукции и поддержании хронической боли у больных РА, обуславливает потребность разработки прогностических инструментов для оценки остаточной боли перед началом терапии. Сохраняющаяся боль, несмотря на положительный клинический ответ, тесно связана с функциональной слабостью и инвалидностью [71], фибромиалгией [92] и слабой активностью воспаления, о чем свидетельствуют низкие уровни скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка предшествующие терапии [93]. Более того, при уровнях показателя по опроснику, указывающему на центральную сенситизацию – PainDETECT превышающих 19, прогнозируются негативные результаты терапии, оцениваемой по клиническому показателю активности заболевания (DAS28-CRP) [94].

Методом определения экспрессии генов можно идентифицировать причины боли у отдельных больных РА на молекулярном уровне. Например, высокая остаточная экспрессия MMP-9 и COX2 у больных РА после терапии ритуксимабом [95] может быть связана с поддержанием боли в суставах, поскольку в исследованиях на животных увеличение концентрации белков, кодируемых этими генами, ассоциировалась с нейропатической болью [96]. Кроме того, контроль боли может осуществляться

на уровне механизмов аутофагии, поскольку в исследованиях на животных моделях её индукция рапамицином, пентобарбиталом или морфином сопровождалась длительным анальгезирующим эффектом, тогда как её ингибирование хлорохином или mir195 усиливало нейропатическую боль, вызванную повреждением периферических нервов [97]. Отрицательная корреляция между базальной экспрессией гена аутофагии ULK1 и числом болезненных суставов в конце терапии, наблюдаемая у больных РА после терапии ритуксимабом [95], сопровождалась положительной корреляцией между базальной экспрессией ULK1 с его экспрессией после терапии. Это указывает на способность больных РА с повышенной базальной экспрессией гена ULK1 поддерживать достаточные уровни активности аутофагии для регуляции боли и подтверждается наблюдением о том, что стимулирование аутофагии связано с подавлением клинических проявлений артрита и продукции провоспалительных цитокинов [98].

3. АССОЦИАЦИЯ РАЗРУШЕНИЯ СУСТАВОВ С ПОВЫШЕНИЕМ ЭКСПРЕССИИ ПРОТЕИНАЗ

Повреждение кости при РА оценивается числом эрозий [99]. Радиографическое прогрессирование разрушения кости связывают с негативным прогнозом течения РА, с увеличением резорбции кости и частотой переломов [100]. Число эрозий кости положительно коррелирует с тяжестью заболевания и с длительной инвалидностью больных РА [101]. Более того, увеличение числа эрозий по Шарпу-ван дер Хейде (Sharp & van der Heijde) считается наиболее важным показателем для уменьшения дозы или прекращения приёма биологического лекарственного средства [102]. Поэтому, предотвращение эрозий кости является наиболее значимым маркером эффективности терапии РА.

Повреждение суставного хряща измеряется сужением суставной щели [99]. Исследования на животных показали тесную связь между потерей хряща и эрозиями субхондральной кости при РА [103]. Хотя эрозии кости считаются критическими индикаторами инвалидности больных РА, недавние исследования свидетельствуют о том, что разрушение суставного хряща происходит на ранней стадии заболевания и может иметь существенное значение для оценки необратимости деструктивных процессов [104]. Кроме того показано, что на ранней стадии РА происходит повреждение костного мозга, которое может предшествовать синовиту [105], а разрушение суставов прогрессирует быстрее, чем на поздних стадиях РА [106].

Степень прогрессирования разрушения суставов связана с активностью воспалительного процесса, на что указывает отёк сустава и высокий уровень активности заболевания [107]. Хроническое воспаление при РА приводит не только к фокальным эрозиям кости внутри воспалённых суставов, но и к генерализованному остеопорозу в аксиальном и апендикулярном скелете [108]. Кроме того, в отличие

от острой фазы, хроническое воспаление часто связано с генерацией специфического иммунного ответа с одновременным повреждением ткани [53]. При этом, повреждение может прогрессировать, несмотря на отсутствие клинической активности (немое прогрессирование) [109] вследствие низкой чувствительности клинических методов оценки воспаления сустава, субклинического синовита или системных эффектов, вызванных активными процессами в других суставах [110]. С другой стороны, сохранение остаточного синовиального воспаления, несмотря на клиническую ремиссию, ограничивает возможность репарации костных эрозий при РА [111]. Так, только 10% больных РА способны к репарации эрозий даже когда активность остеокластов ингибируется терапевтическими средствами [112].

3.1. Молекулярные механизмы ремоделирования кости

Для ремоделирования кости необходима сбалансированная активность между резорбирующими остеокластами и остеобластами, синтезирующими костную ткань. Рецептор активатора ядерного фактора κ B-лиганд (RANKL) является важным фактором дифференцировки остеокластов, тогда как повышение экспрессии Runt-зависимого транскрипционного фактора (RUNX)2 необходимо для формирования остеобластов [113]. Синовиальное воспаление ингибирует локальную дифференцировку остеобластов, приводя к формированию незрелых остеобластов в очагах воспаления, что подтверждается отсутствием экспрессии в этих клетках маркеров созревания остеобластов – щелочной фосфатазы и остеокальцина [114]. Напротив, ингибирование воспаления благоприятно для созревания остеобластов и репарации костных эрозий [115]. Экспрессия RANKL в синовиальных В-лимфоцитах способствует формированию остеокластов и эрозии кости при артрите, индуцированном коллагеном, у животных [116] и при структурных повреждениях в воспаленных суставах человека [117]. Воспаление также способствует дифференцировке остеокластов и разрушению кости [118]. Это подтверждается более низкой скоростью образования кости вблизи сайта воспаления по сравнению с зонами вблизи здоровой ткани костного мозга [119]. TNF α активирует TNF-рецептор 1 типа на поверхности предшественников остеокластов, которые стимулируют их дифференцировку в зрелые остеокласты [119]. Поэтому неудивительно, что ингибирование TNF α может остановить радиографическое разрушение суставов, несмотря на остающуюся высокую активность РА [120]. Напротив, некоторые исследования показали, что при аутоиммунном артрите может функционировать альтернативный остеокластогенный RANKL-независимый путь [121], поскольку специфическое ингибирование активации остеокластов, которое не связано с подавлением воспаления, уменьшало деструкцию сустава при РА [122].

Наконец, все провоспалительные медиаторы активируют протеиназы, которые принимают

непосредственное участие в разрушении кости и хрящевого матрикса, поскольку способны расщеплять пептидные связи [123]. Протеиназы также участвуют в процессах синтеза предшественников коллагена, апоптозной активности и в катаболических реакциях при ремоделировании здоровых тканей [124]. Поэтому протеиназную активность необходимо строго контролировать, чтобы избежать избыточной деградационной белков.

Наиболее важную роль в протеолитическом разрушении костной ткани играют катепсины В, L и К, экспрессия которых повышена в синовиальных фибробластах у больных РА [125]. В частности, катепсин К – цистеиновая протеиназа – участвует в ремоделировании кости и экспрессируется преимущественно в остеокластах, а также в фибробластах и макрофагах тканей сустава больных РА [126]. Недавние исследования на животных показали, что делетирование катепсина К приводит к значительному уменьшению воспаления и эрозий кости при РА [127].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) являются главными медиаторами разрушения хряща. ММР способны расщеплять компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) и другие активные молекулы [128]. Например, коллагеназа ММР-1 отвечает за деградацию коллагена 1, 2 и 10 типов [129]. ММР-3 может расщеплять различные компоненты ВКМ, включая аггрекан и коллагены 4, 9 и 11 типов, и способна активировать ММР-1 и проММР-9. Повышенную продукцию различных ММР наблюдали в синовиальной жидкости и синовиальных фибробластах тканей суставов больных РА при воспалении [130]. Макрофагальный ингибиторный фактор миграции, который продуцируется преимущественно макрофагами в ответ на различные провоспалительные стимулы, способен повышать экспрессию ММР-1 и -3 в культуре синовиальных фибробластов больных РА [131], тогда как экспрессия ММР-9 и -13 в суставной жидкости больных РА ассоциируется с концентрацией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), поэтому эти ММР могут участвовать в процессах ангиогенеза [132]. Протеиназы также участвуют в разрушении суставов при ОА [133], спондилоартропатиях [134], системном склерозе [135] и СКВ [136].

3.2. Экспрессия генов и клинические показатели больных РА

Уровни ММР-1 и -3 в сыворотке крови больных РА коррелируют с активностью заболевания [137]. Напротив, успешная терапия РА лефлуномидом, метотрексатом или антителами к TNF α ассоциируется со снижением содержания ММР в сыворотке крови [138]. Кроме того, по концентрации ММР можно прогнозировать функциональное или радиографическое прогрессирование заболевания, поскольку при раннем РА базальные уровни сывороточных ММР-1 и -3 у больных коррелировали с эрозивностью кости в первые 12 месяцев наблюдения [139].

Экспрессия генов в клетках крови является наиболее ранним ответом на изменения клеточного окружения и может вносить вклад в оценку разрушения суставов. Ранее сообщалось о корреляции между экспрессией некоторых генов в повреждённых органах и крови тех же пациентов [140]. Более того, увеличение числа эрозий после терапии метотрексатом у серопозитивных больных РА сопровождалось повышением экспрессии MMP-9 и катепсина К в крови [21]. Напротив, терапия серопозитивных больных ритуксимабом, способным ограничивать рост числа эрозий и/или сужения суставной щели, сопровождалась уменьшением экспрессии MMP-9 и катепсина К в крови [95].

Радиографическая тяжесть заболевания, основанная на оценке числа эрозий у больных РА, ассоциировалась с повышением экспрессии сигнальных путей IFN и TGF β , апоптозной активности и со снижением окислительного фосфорилирования в митохондриях как в начале заболевания, так и после трёх лет наблюдения [141]. В другом исследовании было идентифицировано 14 генов, кодирующих провоспалительные цитокины и ингибиторы роста, экспрессия которых в крови была повышена и ассоциировалась с негативным прогнозом в отношении тяжести заболевания [142].

4. АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В КРОВИ КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Системный характер РЗ указывает на нарушения функционирования многих систем органов и компонентов центрального метаболизма клеток. В связи с этим терапия должна приводить к общей нормализации метаболизма клеток всего организма [143]. Экспрессия генов является наиболее ранним ответом организма на изменения внешней и внутренней среды клетки задолго до изменения экспрессии соответствующих белков на тканевом и организменном уровнях [13] и поэтому может быть использована для экспресс-оценки состояния больного РЗ. Более того, изменения, происходящие в тканях и крови больных РА взаимосвязаны, поскольку показано, что в клетках крови больных РА повышена экспрессия генов, регулирующих морфогенез кости и хряща, по сравнению со здоровыми лицами [144] и отмечена корреляция экспрессии генов в крови и повреждённых тканях больных РА [145-148]. Ранее были выявлены различия в экспрессии ряда генов, ассоциированных с РЗ, по сравнению со здоровыми лицами не только в целевых органах, но и в крови больных [17, 149-151].

В клинической практике анализ экспрессии генов в крови можно использовать прежде всего для прогнозирования эффективности лекарственных препаратов до терапии. Для этого необходимо провести исследование на когорте больных, которые ранее не получали данный препарат, определить экспрессию генов, обуславливающих воспаление, болевой синдром и/или разрушение суставов

до и после терапии. Корреляционный анализ клинических данных больных после терапии с уровнем экспрессии генов данной когорты до терапии позволит выявить те гены, чья базальная экспрессия может свидетельствовать об эффективности применения терапевтического средства [152]. В дальнейшем, терапию данным препаратом следует проводить тем пациентам, у которых базальная экспрессия генов изменена соответствующим образом. Аналогичным способом можно выявить больных, для которых препарат окажется неэффективным. Модификацией данного способа может служить анализ изменения экспрессии генов в культуре клеток крови при их культивировании в присутствии лекарственного препарата до терапии [153].

Эти результаты показывают возможность использования экспрессии генов как современного инструмента, способного предоставить персонализированную прогностическую информацию. Между тем, использование данного подхода в клинической практике в настоящее время в значительной степени ограничено [154].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ экспрессии генов даёт возможность оценить сложность патогенеза ревматических заболеваний. Вышеприведённые исследования свидетельствуют о том, что в настоящее время на основе анализа экспрессии генов идентифицированы некоторые биомаркеры, ответственные за воспаление, разрушение суставов и боль (табл. 2). Анализ экспрессии генов особенно важен в клинической практике, поскольку позволяет стратифицировать больных, способствовать назначению специфической терапии, а также идентифицировать альтернативные пути транскрипции генов для удовлетворения персональных потребностей больного. Поэтому мониторинг экспрессии генов в ходе ревматического заболевания может потенциально улучшить результаты терапии и снизить долю неответчиков. Анализ экспрессии генов может также обеспечить безопасное использование увеличивающегося разнообразия инновационных способов терапии с различными механизмами действия. Однако предварительно необходимо провести независимую валидацию метода с использованием больших когорт больных, стандартизировать протоколы приготовления образцов, анализа данных и алгоритмов с целью применения этого подхода в клинической практике в будущем.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 12-04-00038а) “Молекулярные механизмы прогрессирования ревматоидного артрита: перспективы модуляции регуляторных генов, ответственных за пролиферацию, рост и жизнеспособность клеток, с целью восстановления функций иммунной системы и целостности суставов”.

Таблица 2. Биомаркеры, ответственные за воспаление, деструкцию суставов и боль у больных ревматическими заболеваниями

| Экспрессия маркеров, активированных при РЗ | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Воспаление [источник] | Боль [источник] | Деструкция суставов [источник] |
| TNF α [14] | S100 Ca-связывающий белок A8 [89] | MMP-9 [95] |
| IL-1 β [90] | ASICs [75] | MMP-12 [128] |
| IL-7R [142] | TPRV1 [76, 77] | RANKL [116, 117] |
| IL-2 индуцируемая киназа Т-лимфоцитов [157] | NGF [80] | OPG [114] |
| Регуляторы активации Т-лимфоцитов [157] | Рецептор лимфотоксина [81] | Катепсины В, К, Л [125] |
| Хемокины и их рецепторы [157] | Эндоканнабиноиды [82] | MMP-1 [129] |
| p53-связывающий белок [150] | Антагонисты PPAR α [82] | MMP-3 [130] |
| Рецептор Т-лимфоцитов [157] | Опиоидные рецепторы [84] | MMP-13 [132] |
| Регуляторы активации Т-лимфоцитов [157] | Антагонисты опиоидных рецепторов [84] | |
| Селектин [150] | Рецептор фракталкина CX3CR1 [86] | |
| RUNX3 [113] | IL6 [31] | |
| | ULK1 [96, 140] | |

ЛИТЕРАТУРА

- van Baarsen L.G., Bos C.L., van der Pouw Kraan T.C., Verweij C.L. (2009) Arthritis Res. Ther., **11**(1), 207.
- Michaud K. (2016) Clin. Exp. Rheumatol., **34**(5), S100-S101.
- Wang L., Wu L.F., Lu X., Mo X.B., Tang Z.X., Lei S.F., Deng F.Y. (2015) PLoS One., **10**(9), e0137522. DOI: 10.1371/journal.pone.0137522.
- Sommer O.J., Kladosek A., Weiler V., Czembirek H., Boeck M., Stiskal M. (2005) Radiographics., **25**(2), 381-398.
- Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E. (2013) Kelley's Textbook of rheumatology, 9th edition, Saunders, Philadelphia, USA, pp.117-431.
- Paula F.S., Alves J.D. (2014) Biologics., **8**(5), 1-12.
- Viatte S., Plant D., Bowes J., Lunt M., Eyre S., Barton A., Worthington J. (2012) Ann. Rheum. Dis., **71**(2), 1984-1990.
- van der Helm-vanMil A.H.M., le Cessie S., van Dongen H., Breedveld F.C., Toes R.E., Huizinga T.W. (2007) Arthritis Rheum., **56**(2), 433-440.
- Thurlings R.M., Boumans M., Tekstra J., Rojkovich B., Jorgensen C., Dawes P.T., Wiell C., Wallace D.J., Tamer S.C., Kastberg H., Petersen J., Sierakowski S. (2010) Arthritis Rheum., **62**(8), 3607-3614.
- Vivar N., Van Vollenhoven R.F. (2014) F1000Prime Rep., **6**, 31. DOI: 10.12703/P6-31.
- Tarp S., Eric Furst D., Boers M., Luta G., Bliddal H., Tarp U., Heller Asmussen K., Brock B., Dossing A., Schjødt Jørgensen T., Thirstrup S., Christensen R. (2017) Rheumatology (Oxford), **56**(3), 417-425.
- MacNeil L.T., Walhout A.J. (2011) Genome Res., **21**(5), 645-657.
- Tchetina E.V., Webb G., Poole A.R. (2005) J. Rheumatol., **32**(5), 876-886.
- Blandizzi C., Gionchetti P., Armuzzi A., Caporali R., Chimenti S., Cimaz R., Cimino L., Lapadula G., Lionetti P., Marchesoni A. et al. (2014) Int. J. Immunopathol. Pharmacol., **27**(1), 1-10.
- Higgs B.W., Zhu W., Richman L., Fiorentino D.F., Greenberg S.A., Jallal B., Yao Y. (2012) Int. J. Rheum. Dis., **15**(1), 25-35.
- van Baarsen L.G., Wijbrandts C.A., Gerlag D.M., Rustenburg F., van der Pouw Kraan T.C., Dijkmans B.A., Tak P.P., Verweij C.L. (2010) Genes Immun., **11**, 622-629.
- Olsen N.J., Moore J.H., Aune T.M. (2004) Arthritis Res. Ther., **6**(3), 120-128.
- van der Pouw Kraan T.C., Wijbrandts C.A., van Baarsen L.G., Rustenburg F., Baggen J.M., Verweij C.L., Tak P.P. (2008) Ann. Rheum. Dis., **67**(4), 563-566.
- Kim T.H., Choi S.J., Lee Y.H., Song G.G., Ji J.D. (2014) Joint Bone Spine., **81**(4), 325-330.
- Tanino M., Matoba R., Nakamura S., Kameda H., Amano K., Okayama T., Nagasawa H., Suzuki K., Matsubara K., Takeuchi T. (2009) Biochem. Biophys. Res. Commun., **387**(2), 261-265.
- Tchetina E.V., Demidova N.V., Karateev D.E. (2014) Ann. Rheum. Dis., **73**(2), 3992.
- Sekiguchi N., Kawauchi S., Furuya T., Inaba N., Matsuda K., Ando S., Ogasawara M., Aburatani H., Kameda H., Amano K., Abe T., Ito S., Takeuchi T. (2008) Rheumatology (Oxford), **47**(6), 780-788.
- Meugnier E., Coury F., Tebib J., Ferraro-Peyret C., Rome S., Bienvenu J., Vidal H., Sibilia J., Fabien N. (2011) Physiol. Genomics., **43**(7), 365-371.
- van der Pouw Kraan T.C., Wijbrandts C.A., van Baarsen L.G., Voskuyl A.E., Rustenburg F., Baggen J.M., Ibrahim S.M., Fero M., Dijkmans B.A., Tak P.P., Verweij C.L. (2007) Ann. Rheum. Dis., **66**(8), 1008-1014.
- Reynier F., Petit F., Paye M., Turrel-Davin F., Imbert P.E., Hot A., Mouglin B., Miossec P. (2011) PLoS One., **6**(10), e24828. DOI: 10.1371/journal.pone.0024828.
- Cantaert T., van Baarsen L.G., Wijbrandts C.A., Thurlings R.M., van de Sande M.G., Bos C., van der Pouw Kraan T.C., Verweij C.L., Tak P.P., Baeten D.L. (2010) Rheumatology (Oxford), **49**(1), 156-166.
- Crow M.K. (2010) Arthritis Res. Ther., **12**(1), S5. DOI: 10.1186/ar2886.
- Tak P.P. (2004) Front. Biosci., **1**, 3242-3247.
- van Baarsen L.G., Wijbrandts C.A., Rustenburg F., Cantaert T., van der Pouw Kraan T.C., Baeten D.L., Dijkmans B.A., Tak P.P., Verweij C.L. (2010) Arthritis Res. Ther., **12**(1), R11. DOI: 10.1186/ar2912.
- Smiljanovic B., Grün J.R., Biesen R., Schulte-Wrede U., Baumgrass R., Stuhlmüller B., Maslinski W., Hiepe F., Burmester G.R., Radbruch A., Häupl T., Grützkau A. (2012) J. Mol. Med. (Berl.), **90**(11), 1295-1309.

31. Ducreux J., Durez P., Galant C., Nzeusseu Toukap A., van den Eynde B., Houssiau F.A., Lauwerys B.R. (2014) *Arthritis Rheumatol.*, **66**(1), 15-23.
32. Sanayama Y., Ikeda K., Saito Y., Kagami S., Yamagata M., Furuta S., Kashiwakuma D., Iwamoto I., Umibe T., Nawata Y. et al. (2014) *Arthritis Rheumatol.*, **66**(6), 1421-1431.
33. Mitani Y., Takaoka A., Kim S.H., Kato Y., Yokochi T., Tanaka N., Taniguchi T. (2001) *Genes Cells*, **6**(7), 631-640.
34. Takeuchi T., Miyasaka N., Tatsuki Y., Yano T., Yoshinari T., Abe T., Koike T. (2012) *Ann. Rheum. Dis.*, **71**(9), 1583-1585.
35. Sellam J., Marion-Thore S., Dumont F., Jacques S., Garchon H.J., Rouanet S., Taoufik Y., Hendel-Chavez H., Sibilia J., Tebib J. et al. (2014) *Arthritis Rheumatol.*, **66**(8), 2015-2025.
36. Seyler T.M., Park Y.W., Takemura S., Bram R.J., Kurtin P.J., Goronzy J.J., Weyand C.M. (2005) *J. Clin. Invest.*, **115**(11), 3083-3092.
37. Baccala R., Kono D.H., Theofilopoulos A.N. (2005) *Immunol. Rev.*, **204**, 9-26.
38. Lequerré T., Bansard C., Vittecoq O., Derambure C., Hiron M., Daveau M., Tron F., Ayral X., Biga N., Auquit-Auckbur I., Chiochia G., Le Loët X., Salier J.P. (2009) *Arthritis Res. Ther.*, **11**(3), R99. DOI: 10.1186/ar2744.
39. Tsubaki T., Arita N., Kawakami T., Shiratsuchi T., Yamamoto H., Takubo N., Yamada K., Nakata S., Yamamoto S., Nose M. (2005) *Arthritis Res. Ther.*, **7**(4), R825-R836.
40. Frangou E.A., Bertsias G.K., Boumpas D.T. (2013) *Eur. J. Clin. Invest.*, **43**(10), 1084-1096.
41. Kalunian K.C., Merrill J.T., Maciucia R., McBride J.M., Townsend M.J., Wei X., Davis J.C. Jr., Kennedy W.P. (2016) *Ann. Rheum. Dis.*, **75**(1), 196-202.
42. Hall J.C., Baer A.N., Shah A.A., Criswell L.A., Shiboski C.H., Rosen A., Casciola-Rosen L. (2015) *Arthritis Rheumatol.*, **67**(9), 2437-2446.
43. Russell I.J., Michalek J.E., Kang Y.K., Richards A.B. (1999) *J. Interferon. Cytokine Res.*, **19**(8), 961-968.
44. Oliveira T.L., Caetano A.Z., Belem J.M., Klemz B.C., Pinheiro M.M. (2014) *Acta Reumatol. Port.*, **39**(4), 327-330.
45. Chen W., Foo S.S., Li R.W., Smith P.N., Mahalingam S. (2014) *Virology*, **11**, 189.
46. Gossec L., Paternotte S., Aanerud G.J., Balanescu A., Boumpas D.T., Carmona L., de Wit M., Dijkmans B.A., Dougados M., Englbrecht M. et al. (2011) *Ann. Rheum. Dis.*, **70**(6), 935-942.
47. Nijls J., Kosek E., Van Oosterwijck J., Meeus M. (2012) *Pain Physician*, **15**(3), 205-213.
48. Daien C.I., Hua C., Combe B., Landewe R. (2017) *RMD Open*, **3**(1), e000404. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000404.
49. Ossipov M.H. (2012) *Scientifica (Cairo)*, **2012**, 561761.
50. Fitzcharles M.A., Shir Y. (2011) *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, **3**(4), 179-190.
51. Kidd B.L., Urban L.A. (2001) *Br. J. Anaesth.*, **87**(1), 3-11.
52. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G., Dostrovsky J.O., Griffin J.W., Hansson P., Hughes R., Nurmikko T., Serra J. (2008) *Neurology*, **70**(18), 1630-1635.
53. Walsh D.A., Mapp P.I., Kelly S. (2015) *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **80**(5), 965-978.
54. Reichling D.B., Green P.G., Levine J.D. (2013) *Pain*, **154**(1), S2-S9.
55. Campbell J.N., Meyer R.A. (2006) *Neuron*, **52**(1), 77-92.
56. Akinci A., Al Shaker M., Chang M.H., Cheung C.W., Danilov A., José Dueñas H., Kim Y.C., Guillen R., Tassanawipas W., Treuer T., Wang Y. (2016) *Int. J. Clin. Pract.*, **70**(1), 31-44.
57. Latremoliere A., Woolf C.J. (2009) *J. Pain*, **10**(8), 895-926.
58. Nijls J., Van Houdenhove B., Oostendorp R.A. (2010) *Man. Ther.*, **15**(2), 135-141.
59. Omoigui S. (2007) *Med. Hypotheses*, **69**(1), 70-82.
60. Ren K., Dubner R. (2010) *Nat. Med.*, **16**(11), 1267-1276.
61. Edwards R.R., Wasan A.D., Bingham C.O. 3rd, Bathon J., Haythornthwaite J.A., Smith M.T., Page G.G. (2009) *Arthritis Res. Ther.*, **11**(3), R61. DOI: 10.1186/ar2684.
62. Jakobsson U., Hallberg I.R. (2002) *J. Clin. Nurs.*, **11**(4), 430-443.
63. Davis M.C., Zautra A.J., Younger J., Motivala S.J., Attrep J., Irwin M.R. (2008) *Brain Behav. Immun.*, **22**(1), 24-32.
64. Lee Y.C., Frits M.L., Iannaccone C.K., Weinblatt M.E., Shadick N.A., Williams D.A., Cui J. (2014) *Arthritis Rheumatol.*, **66**(8), 2006-2014.
65. Lee Y.C., Chibnik L.B., Lu B., Wasan A.D., Edwards R.R., Fossel A.H., Helfgott S.M., Solomon D.H., Clauw D.J., Karlson E.W. (2009) *Arthritis Res. Ther.*, **11**(5), R160. DOI: 10.1186/ar2842.
66. Ranzolin A., Brenol J.C., Bredemeier M., Guarienti J., Rizzatti M., Feldman D., Xavier R.M. (2009) *Arthritis Rheum.*, **61**(6), 794-800.
67. Geenen R., Van Middendorp H., Bijlsma J.W. (2006) *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **1069**, 77-97.
68. Lee Y.C., Lu B., Edwards R.R., Wasan A.D., Nassikas N.J., Clauw D.J., Solomon D.H., Karlson E.W. (2013) *Arthritis Rheum.*, **65**(1), 59-68.
69. Stack R.J., van Tuyl L.H., Sloots M., van de Stadt L.A., Hoogland W., Maat B., Mallen C.D., Tiwana R., Raza K., van Schaardenburg D. (2014) *Rheumatology (Oxford)*, **53**(9), 1646-1653.
70. Altawil R., Saevarsdottir S., Wedrén S., Alfredsson L., Klareskog L., Lampa J. (2016) *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, **68**(8), 1061-1068.
71. Lee Y.C., Nassikas N.J., Clauw D.J. (2011) *Arthritis Res. Ther.*, **13**(2), 211.
72. Woolf C.J. (2011) *Pain*, **152**(3), S2-S15.
73. Di Franco M., Guzzo M.P., Spinelli F.R., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Conti F., Iannuccelli C. (2014) *Reumatismo*, **66**(1), 33-38.
74. Malfait A.M., Schnitzer T.J. (2013) *Nat. Rev. Rheumatol.*, **9**(11), 654-664.
75. Zois C.D., Katsanos K.H., Kosmidou M., Tsianos E.V. (2010) *J. Crohns Colitis*, **4**(2), 115-124.
76. Yunus M.B. (2012) *Pain Res. Treat.*, **2012**, 584573. DOI: 10.1155/2012/584573.
77. Abdelhamid R.E., Sluka K.A. (2015) *Physiology (Bethesda)*, **30**(6), 449-459.
78. Westlund K.N., Kochukov M.Y., Lu Y., McNearney T.A. (2010) *Mol. Pain*, **6**(1), 46.
79. Yamaga M., Tsuji K., Miyatake K., Yamada J., Abula K., Ju Y.J., Sekiya I., Muneta T. (2012) *PLoS One*, **7**(11), e49014. DOI: 10.1371/journal.pone.0049014.
80. Walsh D.A., McWilliams D.F., Turley M.J., Dixon M.R., Fransès R.E., Mapp P.I., Wilson D. (2010) *Rheumatology (Oxford)*, **49**(10), 1852-18561.
81. Barthel C., Yermenko N., Jacobs R., Schmidt R.E., Bernateck M., Zeidler H., Tak P.P., Baeten D., Rühl M. (2009) *Arthritis Res. Ther.*, **11**(3), R82. DOI: 10.1186/ar2716.
82. O'Rourke K.P., O'Donoghue G., Adams C., Mulcahy H., Molloy C., Silke C., Molloy M., Shanahan F., O'Gara F. (2008) *Rheumatol. Int.*, **28**(10), 979-986.
83. Richardson D., Pearson R.G., Kurian N., Latif M.L., Garle M.J., Barrett D.A., Kendall D.A., Scammell B.E., Reeve A.J., Chapman V. (2008) *Arthritis Res. Ther.*, **10**(2), R43. DOI: 10.1186/ar2401.

84. Mousa S.A., Straub R.H., Schäfer M., Stein C. (2007) *Ann. Rheum. Dis.*, **66**(7), 871-879.
85. Louati K., Berenbaum F. (2015) *Arthritis Res. Ther.*, **17**, 254.
86. Clark A.K., Staniland A.A., Malcangio M. (2011) *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **12**, 1707-1714.
87. Chen Y.M., Chen H.H., Lan J.L., Chen D.Y. (2010) *Joint Bone Spine.*, **77**(4), 366-367.
88. Clark I.A., Vissel B. (2016) *J. Neuroinflammation*, **13**(1), 236.
89. Hess A., Axmann R., Rech J., Finzel S., Heindl C., Kreitz S., Sergeeva M., Saake M., Garcia M., Kollias G., Straub R.H., Sporns O., Doerfler A., Brune K., Schett G. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**(9), 3731-3736.
90. Kosek E., Altawil R., Kadetoff D., Finn A., Westman M., Le Maître E., Andersson M., Jensen-Urstad M., Lampa J. (2015) *J. Neuroimmunol.*, **280**, 49-55.
91. Lisowska B., Maśliński W., Maidyk P., Zabek J., Baranowska E. (2008) *Rheumatol. Int.*, **28**(7), 667-671.
92. Wolfe F., Michaud K. (2004) *J. Rheumatol.*, **31**(4), 695-700.
93. Andersson M.L., Svensson B., Bergman S. (2013) *J. Rheumatol.*, **40**(12), 1977-1985.
94. Riefbjerg-Madsen S., Christensen A.W., Boesen M., Christensen R., Danneskiold-Samsøe B., Bliddal H., Bartels E.M., Locht H., Amris K. (2014) *BMJ Open.*, **4**(11), e006058. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006058.
95. Tchétina E.V., Pivanova A.N., Markova G.A., Lukina G.V., Aleksandrova E.N., Aleksankin A.P., Makarov S.A., Kuzin A.N. (2016) *Arthritis*, **2016**, 4963950. DOI: 10.1155/2016/4963950.
96. Vardeh D., Wang D., Costigan M., Lazarus M., Saper C.B., Woolf C.J., Fitzgerald G.A., Samad T.A. (2009) *J. Clin. Invest.*, **119**(2), 287-294.
97. Orhan C.E., Onal A., Ulker S. (2010) *Neurosci. Lett.*, **481**(1), 17-20.
98. Yan H., Zhou H.F., Hu Y., Pham C.T. (2015) *J. Rheum. Dis. Treat.*, **1**(1), 5.
99. Landewé R., Smolen J.S., Florentinus S., Chen S., Guérette B., van der Heijde D. (2015) *Arthritis Res. Ther.*, **17**, 133.
100. Redlich K., Smolen J.S. (2012) *Nat. Rev. Drug Discov.*, **11**(3), 234-250.
101. Baum R., Gravalles E.M. (2014) *Curr. Osteoporos. Rep.*, **12**(1), 9-16.
102. Tweehuysen L., van den Ende C.H., Beeren F.M., Been E.M., van den Hoogen F.H., den Broeder A.A. (2017) *Arthritis Rheumatol.*, **69**(2), 301-308.
103. Pettit A.R., Ji H., von Stechow D., Müller R., Goldring S.R., Choi Y., Benoist C., Gravalles E.M. (2001) *Am. J. Pathol.*, **159**(5), 1689-1699.
104. Aletaha D., Funovits J., Smolen J.S. (2011) *Ann. Rheum. Dis.*, **70**(5), 733-739.
105. Hetland M.L., Ejbjerg B., Hørslev-Petersen K., Jacobsen S., Vestergaard A., Jurik A.G., Stengaard-Pedersen K., Junker P., Lottenburger T., Hansen I. et al.; CIMESTRA study group (2009) *Ann. Rheum. Dis.*, **68**(3), 384-390.
106. Tobón G., Saraux A., Lukas X., Gandjbakhch F., Gottenberg J.E., Mariette X., Combe B., Devauchelle-Pensec V. (2013) *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, **65**(12), 1907-1915.
107. Smolen J.S., Han C., van der Heijde D.M., Emery P., Bathon J.M., Keystone E., Maini R.N., Kalden J.R., Aletaha D., Baker D. et al.; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group (2009) *Ann. Rheum. Dis.*, **68**(6), 823-827.
108. Scott D.L. (2000) *Rheumatology (Oxford)*, **39**(1), 24-29.
109. Brown A.K., Conaghan P.G., Karim Z., Quinn M.A., Ikeda K., Peterfy C.G., Hensor E., Wakefield R.J., O'Connor P.J., Emery P. (2008) *Arthritis Rheum.*, **58**, 2958-2967.
110. Gärtner M., Sigmund I.K., Alasti F., Supp G., Radner H., Machold K., Smolen J.S., Aletaha D. (2016) *RMD Open.*, **2**(1), e000241. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000241.
111. Døhn U.M., Ejbjerg B., Boonen A., Hetland M.L., Hansen M.S., Knudsen L.S., Hansen A., Madsen O.R., Hasselquist M., Møller J.M., Ostergaard M. (2011) *Ann. Rheum. Dis.*, **70**(2), 252-258.
112. Finzel S., Rech J., Schmidt S., Engelke K., Englbrecht M., Schett G. (2013) *Ann. Rheum. Dis.*, **72**(3), 396-400.
113. Komori T. (2005) *J. Cell. Biochem.*, **95**(3), 445-453.
114. Walsh N.C., Reinwald S., Manning C.A., Condon K.W., Iwata K., Burr D.B., Gravalles E.M. (2009) *J. Bone Miner. Res.*, **24**(9), 1572-1585.
115. Matzelle M.M., Gallant M.A., Condon K.W., Walsh N.C., Manning C.A., Stein G.S., Lian J.B., Burr D.B., Gravalles E.M. (2012) *Arthritis Rheum.*, **64**(5), 1540-1550.
116. Danks L., Komatsu N., Guerrini M.M., Sawa S., Armaka M., Kollias G., Nakashima T., Takayanagi H. (2016) *Ann. Rheum. Dis.*, **75**(6), 1187-1195.
117. Gravalles E.M., Harada Y., Wang J.T., Gorn A.H., Thornhill T.S., Goldring S.R. (1998) *Am. J. Pathol.*, **152**(4), 943-951.
118. Ruscitti P., Cipriani P., Carubbi F., Liakouli V., Zazzeroni F., Di Benedetto P., Berardicurti O., Alesse E., Giacomelli R. (2015) *Mediators Inflamm.*, **2015**, 782382. DOI: 10.1155/2015/782382.
119. Lam J., Takeshita S., Barker J.E., Kanagawa O., Ross F.P., Teitelbaum S.L. (2000) *J. Clin. Invest.*, **106**(4), 1481-1488.
120. Smolen J.S., Han C., Bala M., Maini R.N., Kalden J.R., van der Heijde D., Breedveld F.C., Furst D.E., Lipsky P.E.; ATTRACT Study Group (2005) *Arthritis Rheum.*, **52**(4), 1020-1030.
121. Dickerson T.J., Suzuki E., Stanecki C., Shin H.S., Qui H., Adamopoulos I.E. (2012) *J. Autoimmun.*, **39**, 369-376.
122. Cohen S.B., Dore R.K., Lane N.E., Ory P.A., Peterfy C.G., Sharp J.T., van der Heijde D., Zhou L., Tsuji W., Newmark R.; Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group (2008) *Arthritis Rheum.*, **58**(4), 1299-1309.
123. Turk B. (2006) *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**(9), 785-799.
124. Luyten F.P., Lories R.J., Verschueren P., de Vlam K., Westhovens R. (2006) *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, **20**(5), 829-848.
125. Cunnane G., Fitzgerald O., Hummel K.M., Youssef P.P., Gay R.E., Gay S., Bresnahan B. (2001) *Arthritis Rheum.*, **44**(8), 1744-1753.
126. Yasuda Y., Kaleta J., Brömme D. (2005) *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **57**(7), 973-993.
127. Hao L., Zhu G., Lu Y., Wang M., Jules J., Zhou X., Chen W. (2015) *FEBS Letts.*, **589**(12), 1331-1339.
128. Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. (2006) *Front. Biosci.*, **11**, 529-543.
129. Itoh Y. (2015) *Immune Disord. Drug Targets*, **15**, 216-222.
130. Tchétverikov I., Ronday H.K., Van El B., Kiers G.H., Verzijl N., TeKoppele J.M., Huizinga T.W., DeGroot J., Hanemaaijer R. (2004) *Ann. Rheum. Dis.*, **63**, 881-883.
131. Onodera S., Kaneda K., Mizue Y., Koyama Y., Fujinaga M., Nishihira J. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**(7), 444-450.
132. Kim K.S., Choi H.M., Lee Y.A., Choi I.A., Lee S.H., Hong S.J., Yang H.I., Yoo M.C. (2011) *Rheumatol. Int.*, **31**(7), 543-547.

133. Poole A.R., Nelson F., Dahlberg L., Tchetina E., Kobayashi M., Yasuda T., Lavery S., Squires G., Kojima T., Wu W., Billingham R.C. (2003) *Biochem. Soc. Symp.*, **70**, 115-123.
134. Chen C.H., Lin K.C., Yu D.T., Yang C., Huang F., Chen H.A., Liang T.H., Liao H.T., Tsai C.Y., Wei J.C., Chou C.T. (2006) *Rheumatology (Oxford)*, **45**(4), 414-420.
135. Peng W.J., Yan J.W., Wan Y.N., Wang B.X., Tao J.H., Yang G.J., Pan H.F., Wang J. (2012) *J. Clin. Immunol.*, **32**(6), 1409-1414.
136. Tveita A., Rekvig O.P., Zytkova S.N. (2008) *Arthritis Res. Ther.*, **10**(6), 229.
137. Hirata S., Tanaka Y. (2016) *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, **39**(1), 37-41.
138. Litinsky I., Paran D., Levartovsky D., Wigler I., Kaufman I., Yaron I., Yaron M., Caspi D., Elkayam O. (2006) *Cytokine.*, **33**(2), 106-110.
139. Green M.J., Gough A.K., Devlin J., Smith J., Astin P., Taylor D., Emery P. (2003) *Rheumatology (Oxford)*, **42**(2), 83-88.
140. Tchetina E.V., Demidova N.V., Karateev D.E., Nasonov E.L. (2013) *Int. J. Rheumatol.*, **2013**, 457876. DOI: 10.1155/2013/457876.
141. Reynolds R.J., Cui X., Vaughan L.K., Redden D.T., Causey Z., Perkins E., Shah T., Hughes L.B.; CLEAR Investigators, Damle A., Kern M., Gregersen P.K., Johnson M.R., Bridges S.L. Jr. (2013) *Rheumatol. Int.*, **33**(1), 129-137.
142. Liu Z., Sokka T., Maas K., Olsen N.J., Aune T.M. (2009) *Hum. Genomics Proteomics.*, **2009**, pii:484351. DOI: 10.4061/2009/484351.
143. Tchetina E.V. (2015) *Int. J. Orthopaedics*, **2**(2), 219-226.
144. Grcevic D., Jajic Z., Kovacic N., Lukic I.K., Velagic V., Grubisic F., Ivcevic S., Marusic A. (2010) *J. Rheumatol.*, **37**(2), 246-256.
145. Higgs B.W., Liu Z., White B., Zhu W., White W.I., Morehouse C., Brohawn P., Kiener P.A., Richman L., Fiorentino D., Greenberg S.A., Jallal B., Yao Y. (2011) *Ann. Rheum. Dis.*, **70**(11), 2029-2036.
146. van der Pouw Kraan T.C., Wijbrandts C.A., van Baarsen L.G., Voskuyl A.E., Rustenburg F., Baggen J.M., Ibrahim S.M., Fero M., Dijkmans B.A., Tak P.P., Verweij C.L. (2007) *Ann. Rheum. Dis.*, **66**(8), 1008-1014.
147. Baechler E.C., Batliwalla F.M., Karypis G., Gaffney P.M., Ortmann W.A., Espe K.J., Shark K.B., Grande W.J., Hughes K.M., Kapur V., Gregersen P.K., Behrens T.W. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**(5), 2610-2615.
148. Bos C.L., van Baarsen L.G., Timmer T.C., Overbeek M.J., Basoski N.M., Rustenburg F., Baggen J.M., Thiesen H.J., Dijkmans B.A., van der Pouw Kraan T.C., Voskuyl A.E., Verweij C.L. (2009) *Genes Immun.*, **10**(3), 210-218.
149. Maas K., Chan S., Parker J., Slater A., Moore J., Olsen N., Aune T.M. (2002) *J. Immunol.*, **169**(1), 5-9.
150. Haas C.S., Creighton C.J., Pi X., Maine I., Koch A.E., Haines G.K., Ling S., Chinnaiyan A.M., Holoshitz J. (2006) *Arthritis Rheum.*, **54**(7), 2047-2060.
151. Centola M., Frank M.B., Bolstad A.I., Alex P., Szanto A., Zehner M., Hjelmervik T.O., Jonsson R., Nakken B., Szegedi G., Szodoray P. (2006) *Scand. J. Immunol.*, **64**(3), 236-242.
152. Tchetina E.V., Demidova N.V., Markova G.A., Taskina E.A., Glukhova S.I., Karateev D.E. (2017) *Int. J. Rheum. Dis.*, **20**(10), 1468-1480.
153. Четина Е.В., Пиванова А.В., Маркова Г.А. (2014) *Доктор РУ*, №7, 40-46.
154. Burska A.N., Roget K., Blits M., Soto Gomez L., van de Loo F., Hazelwood L.D., Verweij C.L., Rowe A., Goulielmos G.N., van Baarsen L.G., Ponchel F. (2014) *Pharmacogenomics J.*, **14**(2), 93-106.
155. Bovin L.F., Rieneck K., Workman C., Nielsen H., Sørensen S.F., Skjød H., Florescu A., Brunak S., Bendtzen K. (2004) *Immunol. Lett.*, **93**(2-3), 217-226.
156. Szodoray P., Alex P., Frank M.B., Turner M., Turner S., Knowlton N., Cadwell C., Dozmorov I., Tang Y., Wilson P.C., Jonsson R., Centola M. (2006) *Rheumatology (Oxford)*, **45**(12), 1466-1476.
157. Lee H.M., Sugino H., Aoki C., Shimaoka Y., Suzuki R., Ochi K., Ochi T., Nishimoto N. (2011) *Arthritis Res. Ther.*, **13**(3), R89. doi: 10.1186/ar3364.
158. Wang H., Lafdil F., Kong X., Gao B. (2011) *Int. J. Biol. Sci.*, **7**(5), 536-550.

Поступила: 26. 02. 2018.
Принята к печати: 28. 05. 2018.

UPCOMING VALUE OF GENE EXPRESSION ANALYSIS IN RHEUMATOLOGY

E.V. Chetina, G.A. Markova

Nasonova Research Institute of Rheumatology,
34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522 Russia; e-mail: etchetina@mail.ru

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology, which involves disturbance in immune system signaling pathway functions, damage of other tissues, pain and joint destruction. Modern treatment attempts to improve pathophysiological and biochemical mechanisms damaged by the disease. However, due to the RA patient heterogeneity personalized approach to treatment is required; the choice of personalized treatment is complicated by the variability of patient's response to treatment. Gene expression analysis might serve a tool for the disease control and therapy personification for inhibition of inflammation and pain as well as for prevention of joint destruction.

Key words: rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; gene expression; proinflammatory cytokines; proteases; pain