



## FOUNDATIONS OF IMMUNOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS: REVIEW OF LITERATURE

**Abdushukurova Komila Rustamovna**

Senior Lecturer, Department of Internal Medicine No.1, Samarkand  
State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan.

Mail: kamilaterapevt1983@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9555-8095

**Shoimova Ozoda Ruzimurod qizi**

4th year student of Samarkand State Medical University, Samarkand,  
Uzbekistan.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10939619>

### ARTICLE INFO

Received: 02<sup>nd</sup> April 2024

Accepted: 07<sup>th</sup> April 2024

Online: 08<sup>th</sup> April 2024

### KEYWORDS

Rheumatoid arthritis,  
autoantibodies, pathogenesis,  
cytokines.

### ABSTRACT

**Objective.** To carry out a literature review of the latest data on immunopathogenesis of rheumatoid arthritis.

**Materials and Methods.** By systematic search on PubMed, EBSCO, Web of Science, Science Direct databases collection of published papers systematically analysed for inclusion in this review.

**Results.** The immunological changes observed in RA provide crucial insights into the underlying mechanisms of disease development and progression. Autoantibodies, such as antibodies to rheumatoid factor (RF) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), play a key role in the pathogenesis of RA, contributing to inflammation and joint damage. Dysregulation of T cells, especially pro-inflammatory subpopulations, further contributes to the abnormal immune response seen in RA.

**Conclusion.** Immunological changes observed in RA have important implications for prevention, early diagnosis, treatment and prognosis of the disease.

## ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Абдушукурова Комила Рустамовна**

Старший преподаватель кафедры внутренних болезней №1 Самаркандского  
государственного медицинского университета, Самарканд, Узбекистан.

Mail: kamilaterapevt1983@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9555-8095

**Шоимова Озода Рuzимуродовна**

Студентка 4 курса Самаркандского государственного медицинского университета,  
Самарканд, Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10939619>

### ARTICLE INFO

### ABSTRACT



Received: 02<sup>nd</sup> April 2024

Accepted: 07<sup>th</sup> April 2024

Online: 08<sup>th</sup> April 2024

## KEYWORDS

Ревматоидный артрит,  
аутоантитела, патогенез,  
цитокины.

**Цель.** Осуществить литературный обзор новейших данных о иммунопатогенеза ревматоидного артрита.

**Материалы и методы.** Путем систематического поиска на базах PubMed, EBSCO, Web of Science, Science Direct сбор опубликованных работ систематический анализ на для включения в данный обзор.

**Результаты.** Иммунологические изменения, наблюдаемые при РА, дают решающее понимание основных механизмов развития и прогрессирования заболевания. Аутоантитела, такие как антитела к ревматоидному фактору (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП), играют ключевую роль в патогенезе РА, способствуя воспалению и повреждению суставов. Нарушение регуляции Т-клеток, особенно провоспалительных субпопуляций, дополнительно способствует аномальному иммунному ответу, наблюдаемому при РА.

**Заключение.** Иммунологические изменения, наблюдаемые при РА, имеют важное значение для профилактики, ранней диагностики, лечения и прогноза заболевания.

## РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ ИММУНОПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАРИ: АДАБИЁТЛАР ШАРХИ

**Абдушукурова Комила Рустамовна**

Самарқанд давлат тиббиёт университети 1-сон ички касалликлар кафедраси катта ўқитувчиси, Самарқанд, Ўзбекистон.

Mail: kamilaterapevt1983@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9555-8095

**Шоимова Озода Рузимурод қизи**

Самарқанд давлат тиббиёт университети 4-босқич талабаси, Самарқанд, Ўзбекистон.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10939619>

## ARTICLE INFO

Received: 02<sup>nd</sup> April 2024

Accepted: 07<sup>th</sup> April 2024

Online: 08<sup>th</sup> April 2024

## KEYWORDS

## ABSTRACT

**Ишнинг мақсади.** Ревматоид артритнинг иммунопатогенези бўйича замонавий маълумотларнинг адабиётлар шарҳини бажариш.



Ревматоид артрит, аутоантитана, патогенез, цитокин.

**Материал ва усуллар.** PubMed, EBSCO, Web of Science, Science Direct маълумотлар базаларида тизимли қидирув ўтказиш орқали нашр этилган ишлар тўплами ушбу шарҳга киритиш учун тизимли равишда таҳлил қилинди.

**Натижалар.** РАда кузатилган иммунологик ўзгаришлар касалликнинг ривожланиши ва ривожланишининг асосий механизмлари ҳақида муҳим тушунча беради. Ревматоид омилга (РФ) қарши антитаналар ва циклик цитрулинланган пептидга (анти-ССП) қарши антитаналар РА патогенезида асосий рол ўйнайди ҳамда бу яллиғланиш ва бўғимларнинг шикастланишига олиб келади. Бунда Т-хужайраларининг, айниқса унинг яллиғланишига қарши субпопуляцияларининг дисрегуляцияси, РАда кўринадиган аномал иммун реакциясига туртки беради.

**Хулоса.** РАда кузатилган иммунологик ўзгаришлар диагностика, даволаш ва прогноз учун муҳим аҳамиятга эга.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким воспалением суставов, приводящее к прогрессирующему поражению суставов, функциональным нарушениям и системным проявлениям. Глобальная эпидемиология РА, согласно данным «Глобального бремени болезней», сообщила об исследовании, в котором США имеет самую высокую стандартизированную по возрасту распространенность РА (0,38%, ДИ95 = 0,36–0,40), за которой следует Западная Европа (0,35%, ДИ95 = 0,31). -0,38) [8]. Таким образом, РА по-прежнему вызывает огромный интерес в науках о здоровье человека, поскольку его влияние на социальную жизнь может быть особенно тревожным [11]. Понимание иммунологических изменений при РА значительно развилось, проливая свет на сложное взаимодействие иммунных клеток и медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе заболевания. Иммунная дисрегуляция играет ключевую роль в иницировании и сохранении РА, поэтому крайне важно определить иммунологические изменения, лежащие в основе этого изнурительного состояния. При РА иммунная система ошибочно воздействует на собственные ткани, особенно на синовиальную оболочку, выстилающую суставы. Этот аутоиммунный ответ запускает каскад событий, в которых участвуют как врожденные, так и адаптивные иммунные клетки, что в конечном итоге приводит к разрушению суставов [9]. Идентификация и характеристика различных аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированному белку (АСРР), произвели революцию в диагностике и прогнозе РА. Эти аутоантитела не только служат ценными биомаркерами, но и активно способствуют прогрессированию заболевания за счет их участия в



образовании иммунных комплексов и инфильтрации синовиальных тканей. Кроме того, нарушение регуляции Т-клеток стало решающим аспектом патогенеза РА. Хроническое воспаление, наблюдаемое при РА, является результатом дисбаланса подмножеств CD4+ Т-хелперов (Th), таких как клетки Th1, Th2 и Th17, а также плохой регуляторной активности Т-клеток (Treg) [14]. Нарушение регуляции активации Т-клеток и выработки цитокинов еще больше закрепляет аутоиммунный ответ, что приводит к синовиальной гиперплазии и разрушению суставов. В этой научной работе будут изучены и исследованы иммунологические изменения при патогенезе РА.

## **Материалы и методы исследования.**

*Выбор базы данных и стратегия поиска:* В данном исследовании использовалась комплексная и систематическая стратегия поиска соответствующих опубликованных работ для включения в обзор. Для обеспечения строгости и надежности процесса сбора данных мы проводили поиск по нескольким известным научным базам данных, включая PubMed, EBSCO, Web of Science и Science Direct. Выбор этих баз данных обусловлен широким охватом рецензируемой научной литературы по различным дисциплинам, что позволило получить полную и репрезентативную выборку соответствующих научных статей.

*Критерии включения и исключения:* Для обеспечения научной строгости данного обзора априори были установлены четкие критерии включения и исключения. Статьи рассматривались для включения в обзор, если они отвечали следующим критериям:

*Тип публикации:* Учитывались только рецензируемые первичные научные статьи, систематические обзоры и мета-анализы.

*Язык:* Учитывались статьи, опубликованные на английском языке, так как исследовательская группа владеет этим языком.

*Дата публикации:* Учитывались публикации до даты закрытия данного обзора, [18.06.2023].

*Доступность:* Приоритет отдавался полнотекстовым статьям с открытым или институциональным доступом. В случае ограниченного доступа предпринимались усилия по получению полного текста через межбиблиотечный абонемент или прямой контакт с авторами.

*Процесс скрининга и отбора:* Процесс отбора состоял из двух этапов: отбора названий/рефератов и полнотекстовой оценки. При отборе по заголовкам/рефератам два исследователя независимо друг от друга оценивали найденные статьи на соответствие критериям включения. Статьи, отвечающие критериям включения или требующие дополнительной оценки, переходили на этап полнотекстовой оценки. Разногласия между исследователями разрешались путем обсуждения и достижения консенсуса.

*Синтез и анализ данных:* Собранные данные были обобщены и проанализированы с использованием соответствующих статистических и качественных методов, определяемых характером включенных исследований. Это позволило провести всестороннюю оценку результатов исследования и критический синтез имеющихся доказательств.



Придерживаясь этой строгой и систематической методологии, мы стремились обеспечить прозрачность, надежность и научную обоснованность процесса обзора, что в конечном итоге способствовало глубокому анализу научной литературы по исследуемой теме.

## **Патогенез ревматоидного артрита**

Хотя точная этиология ревматоидного артрита (РА) неизвестна, считается, что ряд генетических, экологических и иммунологических переменных играют роль в его возникновении. Учитывая, что определенные аллели человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), особенно те, которые имеют общий эпитоп HLA-DRB1, прочно связаны с повышенным риском развития РА, генетическая предрасположенность играет ключевую роль [29]. Факторы окружающей среды, такие как курение и некоторые инфекции, также связаны с возникновением РА у людей с определенной генетической предрасположенностью [12].

Хроническое воспаление синовиальной оболочки, выстилающей суставы, приводящее к синовиту и дегенерации суставов, является отличительным признаком РА. Инфильтрация иммунных клеток, таких как лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, определяет синовиальное воспаление [28]. Эти иммунные клетки вызывают выработку провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), которые продлевают воспаление и разрушают суставы. Синовиальная гиперплазия и расширение обусловлены продолжающимся воспалением при РА, что приводит к развитию паннуса. Паннус поражает суставной хрящ и разрушает подлежащую кость, необратимо разрушая сустав и нарушая его функцию [31]. Цикл воспаления и повреждения тканей при РА усугубляется разрушением компонентов суставов, включая хрящи и кости, что приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов. При РА, аутоиммунном заболевании, части синовиальной оболочки ошибочно воспринимаются иммунной системой как чужеродные. Ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированному белку являются двумя примерами аутоантител, которые играют важную роль в этиологии заболеваний. Когда эти антитела объединяются для создания иммунных комплексов, активируются воспалительная реакция и каскады комплемента. На развитие заболевания влияют взаимодействия между иммунными клетками, включая Т-клетки, В-клетки и врожденные иммунные клетки. Провоспалительная среда создается, когда нарушение регуляции субпопуляции Т-клеток приводит к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [30, 31]. Чтобы контролировать иммунные реакции и остановить или обратить вспять воспаление и дегенерацию суставов при РА, важно понимать эти взаимодействия.

## **Роль аутоантител при ревматоидном артрите**

Ревматоидный фактор (РФ), аутоантитело, обнаруженное при ревматоидном артрите (РА), был предметом многочисленных исследований. РФ представляет собой антитело иммуноглобулина М (IgM) или, реже, иммуноглобулина G (IgG), направленное против Fc-части IgG [10]. Хотя это не является признаком конкретного заболевания, РФ используется для диагностики РА. Более высокая тяжесть заболевания и повреждение суставов связаны с высоким уровнем РФ. Еще одним типичным аутоантителом при РА



являются антитела к цитруллинированному белку (АСРА). Для идентификации РФ используются серологические процедуры, такие как ИФА или анализы латекс-агглютинации. В разных популяциях частота РФ-положительных результатов варьируется, причем более высокие показатели наблюдаются у людей с более тяжелыми симптомами заболевания. Наличие аутоантител к РФ и АСРА не только полезно при диагностике РА, но также имеет важное клиническое значение для прогноза и прогрессирования заболевания. РФ выявляется примерно у 70-80% больных РА, хотя его можно обнаружить и при других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях [8,12]. АСРА, с другой стороны, высокоспецифичен для РА и может быть обнаружен примерно у 60-70% пациентов, что делает его надежным маркером для диагностики заболевания [17]. Присутствие этих аутоантител, особенно при обнаружении на ранней стадии заболевания, может помочь отличить РА от других форм артрита. Более того, их уровни коррелируют с активностью заболевания и могут помочь предсказать прогрессирование заболевания, повреждение суставов и вероятность достижения ответа на лечение [14,20]. Патогенетическая роль аутоантител при РА многогранна. Во-первых, аутоантитела РФ и АСРА могут образовывать иммунные комплексы, когда они связываются со своими мишенями, такими как IgG или цитруллинированные белки. Эти иммунные комплексы могут активировать каскады комплемента и вызывать воспалительные реакции, способствуя синовиальному воспалению и повреждению суставов [4]. Кроме того, аутоантитела могут активно участвовать в усилении воспаления в синовиальной оболочке. Антитела АСРА, например, были обнаружены в синовиальной ткани пациентов с РА и могут напрямую связываться с цитруллинированными белками, способствуя выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов в сотрудничестве с иммунными клетками синовиальной оболочки [26]. Также аутоантитела могут способствовать привлечению и активации иммунных клеток, таких как макрофаги и нейтрофилы, в синовиальной ткани. Эти иммунные клетки при взаимодействии с иммунными комплексами или цитруллинированными белками выделяют дополнительные провоспалительные цитокины и ферменты, которые закрепляют синовиальное воспаление и разрушение суставов [3]. Суммируя эти данные можно прийти к выводу что аутоантитела, особенно РФ и АСРА, играют значительную роль в патогенезе РА. Они не только помогают в диагностике РА, но также имеют важное клиническое значение для прогноза и прогрессирования заболевания. Эти аутоантитела способствуют синовиальному воспалению посредством образования иммунных комплексов, активации каскадов комплемента и запуска провоспалительных реакций в синовиальной оболочке. Понимание роли аутоантител при РА дает представление о потенциальных терапевтических мишенях, которые могут модулировать их эффекты и останавливать прогрессирование заболевания.

### **Нарушение регуляции Т-клеток при ревматоидном артрите**

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется аномалиями субпопуляций Т-клеток, приводящими к нарушению регуляции иммунных ответов. CD4+ Т-хелперные (Th) клетки, разновидность Т-клеток, играют решающую роль в организации иммунных ответов и участвуют в патогенезе РА [37]. При РА наблюдается дисбаланс



субпопуляций Th-клеток, особенно увеличение количества клеток Th17 и снижение количества Tregs [16]. Клетки Th17 обладают провоспалительным действием и производят цитокины, такие как интерлейкин-17 (IL-17), которые способствуют синовиальному воспалению и повреждению суставов при РА. С другой стороны, Treg обладают противовоспалительными свойствами и помогают поддерживать иммунную толерантность, подавляя чрезмерные иммунные реакции. Снижение количества и/или функции Treg при РА может привести к недостаточному подавлению аутореактивных иммунных клеток, способствуя сохранению аутоиммунного ответа и прогрессированию заболевания. Также Т-клетки проникают в синовиальную оболочку при РА, активируя макрофаги и синовиальные фибробласты, превращая их в разрушающие ткани эффекторных клетки [19]. Провоспалительная субпопуляция клеток Th-17, определяемая продукцией ими IL-17, может быть ответственна за потерю иммунной толерантности к цитруллинированным собственным белкам [13,15]. Взаимостимуляция между дендритными клетками, Т-клетками и В-клетками может вызывать аутоиммунный ответ. Воспалительное событие в первую очередь затрагивает лимфатические узлы и суставы. Сложный механизм рекрутирует гуморальные факторы и клетки в синовиальной жидкости, что приводит к созданию патологической среды, характеризующей патогенез РА [15]. Дисбаланс между клетками Th17 и Treg еще больше усугубляет эту иммунную дисрегуляцию, поскольку уменьшенная популяция Treg не может адекватно подавить воспалительную реакцию. Это приводит к самовоспроизводящемуся циклу воспаления, ведущему к продолжающемуся повреждению суставов и прогрессированию заболевания [19]. Кроме того, аномальная активация и функция Т-клеток при РА приводят к нарушению ауто толерантности. Аутоантигенспецифические Т-клетки распознают цитруллинированные пептиды, представленные антигенпрезентирующими клетками, поддерживая аутоиммунный ответ против суставной ткани. Эта устойчивая активация аутореактивных Т-клеток приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов, привлечению иммунных клеток и сохранению синовиального воспаления [30]. Помимо показателя активности РА, количество клеток Th17 тесно коррелирует с другими патологическими биомаркерами, такими как С-реактивный белок и антитела против цитруллинированных белков [36]. Повышение уровня клеток Th17 связано с увеличением в плазме IL-21 и IL-23, поскольку широко известно, что клетки Th17 участвуют в экспрессии различных цитокинов, таких как IL-17A, IL-17F, IL-22 [13,15]. Эти цитокины заставляют фибробласты в синовиальной оболочке и макрофагах вырабатывать провоспалительные цитокины, то есть IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , помимо PGE2, усугубляя воспалительный ландшафт сустава [38]. Исследования выявили несколько факторов, способствующих аномальной активации и функции Т-клеток при ревматоидном артрите (РА). К ним относятся генетическая предрасположенность, триггеры окружающей среды, дисфункция антигенпрезентирующих клеток и изменения сигнальных путей. Аллели HLA-DRB1 являются сильнейшими генетическими факторами риска развития РА, играя решающую роль в презентации антигена, приводя к активации аутореактивных Т-клеток [34]. Факторы окружающей среды, такие как микробные инфекции, могут запускать и закреплять нарушение



регуляции Т-клеток при РА, что приводит к активации аутореактивных Т-клеток и инициации аутоиммунного ответа. Дисфункция антигенпрезентирующих клеток, таких как дендритные клетки, макрофаги и В-клетки, также может способствовать aberrантной активации Т-клеток. Кроме того, изменения в сигнальных путях, таких как янус-киназа/передатчик сигналов и активатор транскрипции (JAK/STAT) и пути NF-κB, вовлечены в дисрегуляцию Т-клеток и сохранение аутоиммунного ответа при РА [18]. В заключении можно отметить что нарушение регуляции Т-клеток играет решающую роль в патогенезе РА. Дисбаланс субпопуляций Th-клеток, аномалии количества и функции Treg, а также нефункциональная активация Т-клеток способствуют устойчивому синовиальному воспалению и разрушению суставов. Понимание механизмов, лежащих в основе нарушения регуляции Т-клеток при РА, открывает возможности для таргетной терапии, направленной на восстановление иммунного баланса и остановку прогрессирования заболевания.

### **Нарушение регуляции В-клеток 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 заболевания. Некоторые авторы полагают что В-клетки могут распознать антигены хозяина и тем самым способствовать уничтожению клеток [7, 13, 25]. Две контрольные точки (сигнал рецептора мембраны В-клеток (BCR и костимулирующий сигнал) аутореактивных В-клеток обычно устраняются. Обе контрольные точки при РА обычно дефектны, что приводит к образованию большого количества аутореактивных зрелых наивных В-клеток [13,15]. Комбинация антигена и BCR обеспечивает первый сигнал для активации В-клеток, а костимулирующий сигнал необходим В-клеткам для преодоления тормозных контрольных точек. TLR и CD40 на В-клетках несут основную ответственность за доставку костимулирующих сигналов [33]. Передача сигналов BCR участвует в развитии аутореактивных В-клеток при РА. Это можно объяснить мутацией RTPN22 (нерецепторная протеинтирозинфосфатаза типа 22) в передаче сигналов BCR. Эта дисфункция сигнального пути периферических контрольных точек приводит к дефектам устойчивости Т-клеток и В-клеток к супрессии и апоптозу [5, 35] Имеются доказательства того, что ингибирование рецепторов BAFF и APRIL снижает уровни антиколлагеновых IgG у мышей с коллаген-индуцированным артритом (CIA), что в конечном итоге уменьшает воспаление суставов [32]. Более того, локальный синтез цитокинов, таких как TNF-α, IL-6, IL-12 и IL-21, также влияет на воспаление и повреждение костного хряща. IL-6 продуцируется В-клетками и макрофагами синовиальной жидкости больных РА [1]. Поскольку IL-6 стимулирует образование остеокластов, это будет связано с повреждением суставов у пациентов с РА. Таким образом, повышенная концентрация IL-6 в сыворотке связана с РА [32]. Блокирование цитокина IL-6 тоцилизумабом значительно улучшало клинические симптомы у пациентов с РА за счет ингибирования В-клеток памяти (CD19+CD27+) [25]. Цитокин IL-21 обеспечивает провоспалительную реакцию, способствуя активации и размножению В-клеток. Следовательно, блокирование IL-21 уменьшит индуцированную Т-клетками пролиферацию и дифференцировку В-клеток, поэтому можно наблюдать уменьшение воспаления. Здесь учитывается, что В-клетки играют



важную роль в развитии и прогрессировании ревматоидного артрита, продуцируя аутоантитела и провоспалительные цитокины и представляя антигены Т-клеткам. При РА TNF- $\alpha$ , IL-1 и RANKL способствуют активации остеокластов и остеолизу [23]. Более того, TNF- $\alpha$  стимулирует высвобождение IL-1 синовиальными фибробластами и макрофагами. Нацеливание на В-клетки — эффективный подход к лечению, позволяющий уменьшить воспаление, боль и повреждение суставов у людей с РА. Продолжающиеся исследования биологии В-клеток и роли аутоантител при РА могут привести к разработке более эффективных и целенаправленных методов лечения этого разрушительного заболевания.

### **Врожденные иммунные реакции при ревматоидном артрите**

Клетки врожденного иммунитета, включая макрофаги и дендритные клетки, играют решающую роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА). Эти клетки служат ключевыми организаторами врожденного иммунного ответа и вносят значительный вклад в сохранение синовиального воспаления и повреждения суставов при РА. Макрофаги присутствуют в большом количестве в синовиальной оболочке, особенно в воспаленном суставе при РА. Активированные макрофаги вызывают воспаление, высвобождая провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6). Эти цитокины усиливают синовиальное воспаление, рекрутируют и активируют другие иммунные клетки, способствуют ангиогенезу и способствуют разрушению суставов [13]. Дендритные клетки (ДК) представляют собой мощные антигенпрезентирующие клетки, стратегически расположенные в синовиальной оболочке. Они захватывают и представляют аутоантигены Т-клеткам, что приводит к активации аутореактивных Т-клеток и сохранению аутоиммунного ответа. ДК также производят провоспалительные цитокины, еще больше усугубляя воспалительную среду в синовиальной оболочке [24]. Клетки врожденного иммунитета, включая макрофаги и дендритные клетки, производят ряд воспалительных цитокинов и хемокинов, которые вызывают синовиальное воспаление и способствуют повреждению суставов при РА. К ним относятся TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 и различные хемокины. TNF- $\alpha$  является одним из ключевых медиаторов воспаления при РА. Его продукция клетками врожденного иммунитета способствует рекрутированию лейкоцитов, способствует выработке других провоспалительных цитокинов и активирует фибробластоподобные синовиоциты, что приводит к разрушению суставов [7]. IL-1 и IL-6 также являются провоспалительными цитокинами, продуцируемыми клетками врожденного иммунитета. IL-1 индуцирует синовиальное воспаление, способствует ангиогенезу и стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ (ММП), которые способствуют разрушению суставов. IL-6 способствует активации В-клеток, дифференцировке Т-клеток и выработке реagens острой фазы, вызывая воспалительную реакцию при РА [14]. IL-12 и IL-23, оба продуцируемые клетками врожденного иммунитета, играют решающую роль в активации и дифференцировке Т-клеток. Эти цитокины способствуют развитию и поддержанию клеточных ответов Th1 и Th17, которые способствуют синовиальному воспалению и повреждению суставов при РА [27]. Различные хемокины, такие как CCL2, CCL3, CCL5 и CXCL8, также продуцируются



клетками врожденного иммунитета при РА. Эти хемокины привлекают и привлекают иммунные клетки к месту воспаления, поддерживая воспалительную реакцию и синовиальное воспаление [6]. Воспалительный ревматоидный артрит (РА) в первую очередь вызывается врожденными иммунными клетками, что приводит к разработке терапевтических вмешательств. Терапия против TNF- $\alpha$ , такая как адалимумаб и этанерцепт, продемонстрировала значительную эффективность при лечении РА, нейтрализуя провоспалительные эффекты TNF- $\alpha$  и ослабляя синовиальное воспаление и повреждение суставов. Лекарства, которые ингибируют передачу сигналов IL-1 или IL-6, также показали клинические преимущества при РА. Нацеливание на провоспалительные цитокины, такие как IL-12/IL-23, также изучается в качестве терапевтической стратегии. Терапевтические антитела также использовались для воздействия на специфические маркеры клеточной поверхности на клетках врожденного иммунитета, такие как CD80/86 на дендритных клетках, для ингибирования активации Т-клеток и уменьшения синовиального воспаления [2]. Таким образом, клетки врожденного иммунитета играют ключевую роль в патогенезе РА посредством продукции воспалительных цитокинов, хемокинов и их взаимодействия с другими иммунными клетками. Нацеливание на эти клетки и их сигнальные пути стало успешным терапевтическим подходом в лечении РА, предоставляя возможности для ослабления синовиального воспаления и остановки повреждения суставов.

## **ВЫВОДЫ**

В заключение отметим, что ревматоидный артрит (РА) — сложное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и разрушением суставов. Иммунологические изменения, наблюдаемые при РА, дают решающее понимание основных механизмов развития и прогрессирования заболевания. Аутоантитела, такие как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП), играют ключевую роль в патогенезе РА, способствуя воспалению и повреждению суставов. Нарушение регуляции Т-клеток, особенно провоспалительных субпопуляций, дополнительно способствует аномальному иммунному ответу, наблюдаемому при РА. Цитокины и хемокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, играют центральную роль в синовиальном воспалении и разрушении суставов. Иммунологические изменения, наблюдаемые при РА, имеют важное значение для диагностики, лечения и прогноза. Аутоантитела служат ценными диагностическими маркерами, помогающими отличить РА от других форм артрита. Они также предоставляют прогностическую информацию, коррелирующую с тяжестью заболевания и предсказывающую вероятность достижения ответа на лечение. Нацеливание биологических агентов на конкретные цитокины, участвующие в патогенезе РА, такие как TNF- $\alpha$  и IL-6, произвело революцию в стратегиях лечения и улучшило клинические результаты. Понимание взаимодействия между иммунными клетками в синовиальной оболочке, такими как макрофаги, дендритные клетки и фибробластоподобные синовиоциты, может привести к разработке таргетной терапии, направленной на прерывание цикла воспаления и повреждения суставов. Терапия, модулирующая дисрегулируемый иммунный ответ, такая как метотрексат и другие



противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (БМАРП), показала себя многообещающе в борьбе с активностью заболевания. Продолжающиеся исследования иммунологических изменений при РА обещают дальнейшее улучшение лечения и прогноза пациентов. Идентификация специфических аутоантител, нарушение регуляции субпопуляций Т-клеток и нефункциональных цитокиновых сетей представляют собой потенциальные цели для терапевтических вмешательств. Кроме того, лучшее понимание этих иммунологических изменений может способствовать разработке персонализированных стратегий лечения, учитывающих индивидуальные иммунные профили. Таким образом, иммунологические изменения при ревматоидном артрите играют центральную роль в понимании и лечении этого сложного заболевания. Продолжение исследований в этой области жизненно важно для разработки эффективных методов диагностики, таргетной терапии и улучшения результатов лечения пациентов с РА.

## References:

1. Arkatkar T, Du SW, Jacobs HM, Dam EM, Hou B, Buckner JH, et al. B cell-derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity. *Journal of Experimental Medicine*. 2017 Nov 6;214(11):3207–17.
2. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract*. 2018;27(6):501–7.
3. Chang MH, Nigrovic PA. Antibody-dependent and-independent mechanisms of inflammatory arthritis. *JCI insight*. 2019;4(5).
4. Derksen V, Huizinga TWJ, Van Der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. In: *Seminars in immunopathology*. Springer; 2017. p. 437–46.
5. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, et al. Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNF $\alpha$  Therapy. *The Journal of Experimental Medicine*. 2004 Aug 2;200(3):277–85.
6. Ишанкулова, Н. Н., Абдушукурова, К. Р., Ахмедов, И. А., & Ташинова, Л. Х. (2019). Оценка качества ведения пациентов с артериальной гипертонией в условиях семейной поликлиники. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*, (4), 29-31
7. Абдушукурова, К. Р., Исламова, К. А., Ахмедов, И. А., & Хамраева, Н. А. (2023). Суставной Синдром При Хронических Воспалительных И Дистрофических Заболеваниях Суставов. *Miasto Przyszłości*, 33, 209-214.
8. Абдушукурова, К. Р., Ишанкулова, Н. Н., Иргашева, У. З., & Ташинова, Л. Х. (2012). Клинико-лабораторные параллели анемии при ревматоидном артрите. *Тюменский медицинский журнал*, (2), 10-11.
9. Абдушукурова, К. Р., Исламова, К. А., Хамраева, Н. А., & Уралов, Р. Ш. (2023). ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. *IQRO*, 2(2), 194-200.
10. Исламова, К. А., Абдушукурова, К. Р., Хамраева, Н. А., & Эшмуратов, С. Э. (2023). ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ГИАЛУРОМ ХОНДРО ПРИ РАННЕМ ОСТЕОАРТРОЗЕ. *IQRO*, 2(2), 186-193.



11. Абдушукурова, К. Р., & Ташинова, Л. Х. (2019). Лечение параклинических проявлений ревматоидного артрита. In Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, IV Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование», (Екатеринбург, 10-12 апреля 2019): в 3-х т.-Екатеринбург: УГМУ, CD-ROM.. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
12. Абдушукурова, К. Р. (2016). Гастропротективное действие селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 при ревматоидном артрите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, (2 (126)), 95.
13. Абдушукурова, К. Р., & Эргашова, М. М. (2014). ЭКГ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ С АНЕМИЕЙ. In Молодежь и медицинская наука в XXI веке (pp. 160-161).
14. Тоиров, Э. С., Иманкулова, Д. А., & Абдушукурова, К. Р. (2010). Особенности клиники ревматоидного артрита у лиц старше 60 лет. Медицинские науки, (1), 69-73.
15. Ахмедов, И. А., & Абдушукурова, К. Р. (2020). REVMATOID ARTRIT VA YURAK ISHEMIK KASALLIGI BO 'LGAN BEMORLARDA ASPIRIN QO 'LLANILISHI. Журнал кардиореспираторных исследований, 1(3).
16. Абдушукурова, К. Р., Ахмедов, И. А., & Тоиров, Э. С. (2020). Сравнительная оценка психологических качеств больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Биология ва тиббиёт муаммолари, 2, 118.
17. Абдушукурова, К. Р. (2019). РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК. In Молодежь и медицинская наука в XXI веке (pp. 93-93).
18. Абдушукурова, К. (2020). ПРИМЕНЕНИЕ АСПИРИНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. Журнал кардиореспираторных исследований, 1(3), 49-51.
19. Ibrat, A., Kamola, I., Komila, A., & Nodira, T. (2023). FEATURES OF THE SYNDROMES OF OSTEOPOROSIS AND SARCOPENIA IN RHEUMATOID ARTHRITIS WITH MUSCLE WEAKNESS. Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development, 13, 95-103.
20. Ахмедов, И. А., & Абдушукурова, К. Р. (2020). REVMATOID ARTRIT VA YURAK ISHEMIK KASALLIGI BO 'LGAN BEMORLARDA ASPIRIN QO 'LLANILISHI. Журнал кардиореспираторных исследований, 1(3).
21. Abdurasulovna, H. N., Akramovna, I. K., Rustamovna, A. K., & Egamkulovich, X. B. (2023). INFLAMMATORY ACTIVITY AND RENAL PATHOLOGY IN LUPUS NEPHRITIS. Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development, 13, 89-94.
22. Nurmamadovna, I. N., & Abdurasulovna, A. K. (2020). Features Antihypertensive Therapy Obesity. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, 2(11), 28-31.
23. Amrillaevich, A. I., & Rustamovna, A. K. (2020). REVMATOID ARTRIT VA YURAK ISHEMIK KASALLIGI BO 'LGAN BEMORLARDA ASPIRIN QO 'LLANILISHI. Journal of cardiorespiratory research, 1(3), 49-51.



24. Rustamovna, A. K. (2024). Prospects For the Use of Rivaroxaban in the Treatment of Patients with Chronic Ischemic Heart Disease. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* (2993-2149), 2(3), 398–402. Retrieved from <https://grnjournal.us/index.php/AJPMHS/article/view/3989>