

# Молекулярно-генетические особенности иммунных механизмов остеоартроза

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Рустам Наилевич Мустафин [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

**Введение.** Остеоартроз (ОА) характеризуется гетерогенностью клинических проявлений, а в ряде случаев – тяжелым прогрессирующим течением. В связи с этим актуально определение новых молекулярных мишеней для лечения болезни.

**Цель исследования** – определить роль молекулярных, генетических и эпигенетических изменений при ОА, вовлеченных в патологические иммунные реакции, выявить специфические для болезни микроРНК в качестве потенциальных мишеней для таргетной терапии.

**Материалы и методы.** При подготовке обзора для поиска информации использованы научные платформы PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI. Поисковыми словами и словосочетаниями были следующие: osteoarthritis genes meta-analysis, osteoarthritis genes, miRNAs osteoarthritis.

**Результаты.** Получены данные о роли патологических иммунных реакций в механизмах развития ОА с изменением экспрессии инфильтрирующими суставы иммунными клетками 34 специфических генов, вовлеченных в функционирование иммунной системы. В клинических исследованиях определена ассоциация аллельных вариантов генов *C5AR1*, *FCGR2B*, *HLA-DR2*, *HLA-DR5*, *IL1B*, *IL1RN*, *IL4R*, *IL6*, *IL10*, *IL17*, *TYROBP*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR7*, *TLR9*, *TLR10*, участвующих в регуляции функционирования иммунной системы. Выявлены изменения экспрессии 11 специфических микроРНК, вовлеченных в воспалительные и дегенеративные процессы при ОА.

**Заключение.** Молекулярно-генетические исследования позволяют находить новые маркеры патологических иммунных реакций при ОА, которые могут быть использованы для лечения и предотвращения быстрого прогрессирования болезни, а также для проектирования таргетной терапии с применением в качестве мишеней специфических генов. Выявлена важная роль нарушений экспрессии генов, участвующих в функционировании иммунной системы, в патогенезе болезни. Ассоциированные с ОА микроРНК, вовлеченные в патогенез иммунных реакций, могут стать перспективными инструментами для таргетной терапии болезни. Анализ рассмотренных материалов свидетельствует о том, что использование микроРНК, воздействующих на сопричастные патогенезу ОА ретрозлементы, может стать основой не только для подавления прогрессирования патологии, но и для замедления процессов старения.

**Ключевые слова:** воспаление, иммунная реакция, микроРНК, остеоартроз

**Для цитирования:** Мустафин Р.Н. Молекулярно-генетические особенности иммунных механизмов остеоартроза. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(2):10–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-2-10-21>

## Molecular genetic features of osteoarthritis immune mechanisms

Rustam N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., Ufa 450008, Russia

**Contacts:** Rustam Nailevich Mustafin [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

**Background.** Osteoarthritis (OA) is characterized by heterogeneity of clinical manifestations and, in some cases, a severe progressive course. In this regard, it is important to identify new molecular targets for the treatment of the disease.

**Aim.** To determine the role of pathological immune processes, specific genetic and epigenetic changes in OA, identification of OA-specific microRNAs and potential targets for targeted therapy.

**Materials and methods.** To prepare the review, scientific platforms PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI were used to search for information. The search words and phrases were: “osteoarthritis genes meta-analysis”, “osteoarthritis genes”, “miRNAs osteoarthritis”.

**Results.** Data were obtained on the involvement of pathological immune reactions in the mechanism of OA with changes in the expression of 34 specific genes involved in the functioning of the immune system by immune cells infiltrating joints. Clinical studies have determined the association of allelic variants of *C5AR1*, *FCGR2B*, *HLA-DR2*, *HLA-DR5*, *IL1B*, *IL1RN*, *IL4R*, *IL6*, *IL10*, *IL17*, *TYROBP*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR7*, *TLR9*, *TLR10* genes, involved in the regulation of immune system functioning. Changes in the expression of 11 specific microRNAs involved in inflammatory and degenerative processes in OA were identified.

**Conclusion.** Molecular genetic studies make it possible to find new markers of pathological immune reactions in OA, the presence of which in patients can be used to determine methods of treating the disease to prevent rapid progression of the disease, as well as to design targeted therapy. An important role of disturbances in the expression of genes involved in the functioning of the immune system in the pathogenesis of the disease was identified. MicroRNAs associated with OA involved in the pathogenesis of immune changes may become promising tools for targeted therapy of OA. Analysis of the reviewed materials indicates that the use of microRNAs that affect retroelements involved in the pathogenesis of OA can become the basis not only for suppressing the progression of the pathology, but also for slowing down the aging process.

**Keywords:** inflammation, immune reaction, microRNA, osteoarthritis

**For citation:** Mustafin R.N. Molecular genetic features of osteoarthritis immune mechanisms. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2025;24(2):10–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-2-10-21>

## Введение

Остеоартроз (ОА), или остеоартрит, представляет собой самую распространенную гетерогенную группу заболеваний синовиальных суставов с развитием воспаления, вовлечением синовиальной оболочки [1] и ремоделированием субхондральной кости [2]. Характерно значительное увеличение частоты встречаемости болезни с возрастом, что свидетельствует о том, что ОА является ассоциированным со старением заболеванием и в основе его патогенеза могут лежать специфические для старения механизмы. Так, у взрослого населения 20 лет и старше ОА определяется в 10,7 % случаев, тогда как в 70 лет и старше – в 40 % [3]. Поскольку патогенез ОА до сих пор до конца не ясен, современные способы терапии не способны остановить прогрессирование болезни, что приводит к разрушению суставной поверхности и, как следствие, необходимости тотальной замены суставов. В 2019 г. проведен эпидемиологический анализ оперативного лечения суставов в Российской Федерации, согласно которому только за 1 год в нашей стране было выполнено 147061 первичное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов [4]. Для определения перспективных путей терапии ОА необходимо определить ключевые пути патогенеза болезни с возможными молекулярными мишенями на генетическом и эпигенетическом уровнях. Поскольку ОА ассоциирован со старением [3] и характеризуется воспалительными процессами в суставе [1], важно остановиться на иммунопатологических механизмах болезни, так как при старении дисбаланс в иммунной системе приводит к аутоиммунному асептическому воспалению и гиперпродукции интерферона (IFN) [5].

Причина воспалительных процессов при старении – гиперактивация ретроэлементов (РЭ) [5], которые являются также драйверами самого процесса старения организма человека [6]. Для старения характерно истощение гистоновой деацетилазы – сиртуина 6 (*Sirt6*), в норме подавляющей экспрессию РЭ [7]. Снижение концентрации *Sirt6* выявляется также при синовиальном воспалении при ОА. В результате индуцируется поляризация М1-макрофагов с высвобождением в них провоспалительных цитокинов. Вместе с тем восстановление активности *Sirt6* способствует улучшению состояния хряща и останавливает прогрессирование ОА [1]. М1-макрофаги классически активируются под влиянием IFN- $\gamma$  и toll-подобных рецепторов (TLR), в результате чего они секретируют интерлейкины (IL) -1 $\beta$ , -6, -12, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), активные формы кислорода и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) [8].

Как при старении, так и при ОА снижается экспрессия Круппель-подобных транскрипционных факторов – *KLF2* и *KLF4*, контролирующих воспалительные реакции. *KLF2* и *KLF4* в норме обеспечивают защиту от неконтролируемой деградаци и воспаления за счет активации генов основных компонентов хряща и экстрацеллюлярного матрикса, таких как *SOX9* и *COL2A1*, а также путем подавления катаболических и воспалительных генов *MMP13*, *iNOS*, *IL6* [9]. Данные изменения обусловлены нарушением регуляции эпигенетических факторов (к которым относятся модификации гистонов с изменением структуры хроматина, метилирование ДНК и РНК-интерференция с помощью некодирующих РНК) [10]. В то же время драйверами эпигенетической регуляции [11] являются РЭ,

которые служат также эволюционными источниками микроРНК [12] и длинных некодирующих РНК [13]; РЭ – это специфические локусы ДНК (транспозоны), характеризующиеся перемещением в новые локусы генома с помощью механизма «копирования и вставки». Транспозоны составляют 45 % генома человека [12]. При этом основную часть из них занимают РЭ. К ним относятся автономные LINE (длинные диспергированные ядерные элементы) и HERV (эндогенные ретровирусы человека), неавтономные SVA и SINE (короткие диспергированные повторы) [11]. На рис. 1 представлены ассоциированные со старением сложные молекулярные, генетические и эпигенетические процессы, вызывающие дисбаланс в иммунной системе и развитие ОА.

**Цель исследования** – определить роль молекулярных, генетических и эпигенетических изменений при ОА, вовлеченных в патологические иммунные реакции, выявить специфические для болезни микроРНК в качестве потенциальных мишеней для таргетной терапии.

## Материалы и методы

При подготовке обзора для поиска информации использованы научные платформы PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI. Поисковыми словами и словосочетаниями были следующие: osteoarthritis genes meta-analysis, osteoarthritis genes, miRNAs osteoarthritis. Глубина поиска составила 20 лет с ретроспективой до 2002 г. Однако сделан акцент преимущественно на публикации последних 5 лет.

## Результаты и обсуждение

Анализ литературы показал, что в развитие ОА вовлечены иммунопатологические механизмы, о чем свидетельствуют данные о вовлеченности IFN, специфических генов и микроРНК, участвующих в регуляции иммунной системы.

### Роль иммунопатологических процессов в развитии остеоартроза

При ОА в костно-хрящевой единице происходят пролиферация хондроцитов в глубоких зонах, потеря

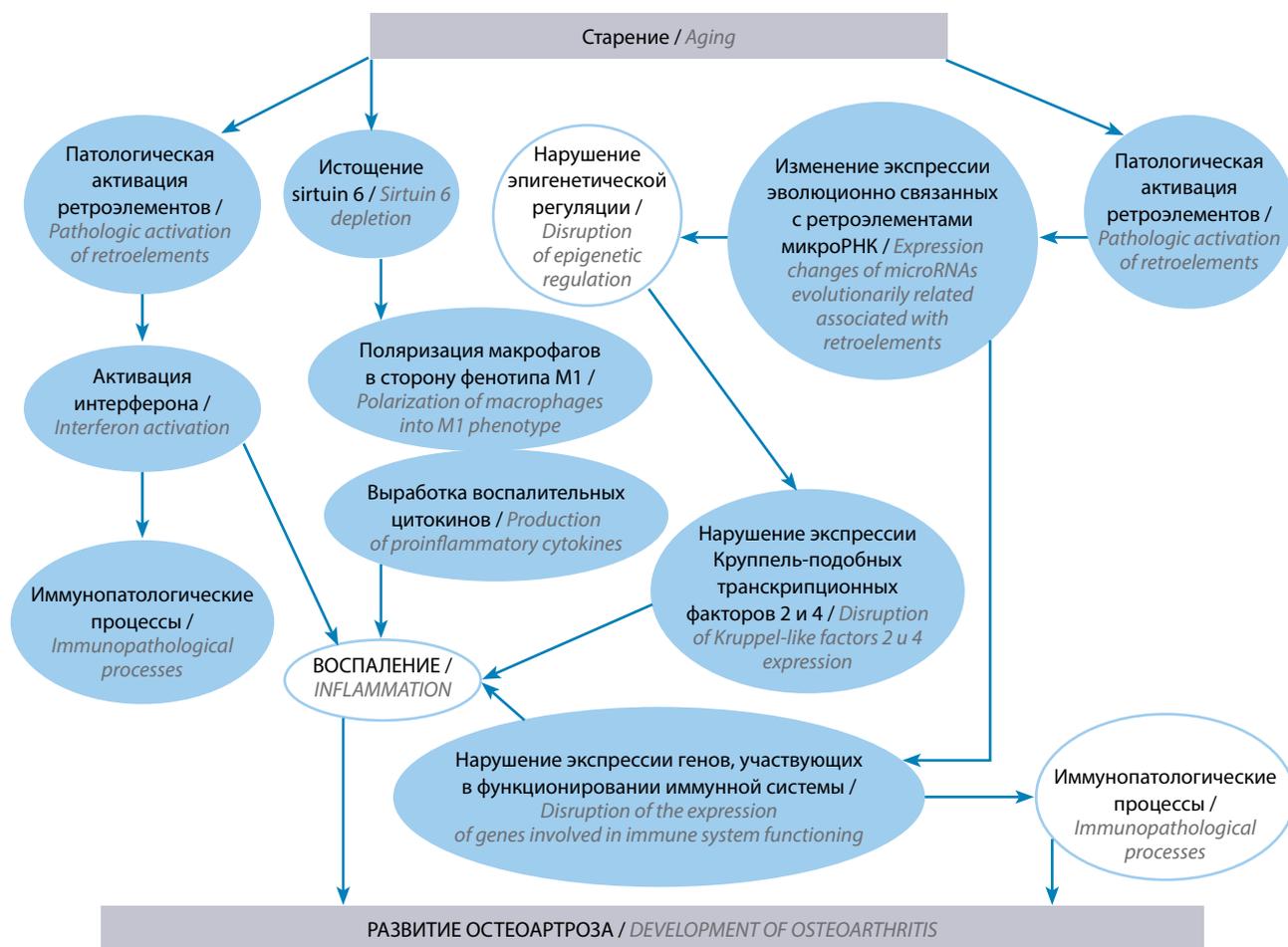


Рис. 1. Схема взаимосвязи иммунопатологических изменений при старении с развитием остеоартроза

Fig. 1. Scheme of the relationship between immunopathological changes during aging and the development of osteoarthritis

внеклеточного матрикса и хондроцитов в поверхностной зоне, васкуляризация и вращение нейронов через границу между кальцинированным и некальцинированным хрящом, ремоделирование субхондральной кости (со склерозом, кистами и остеофитами) [14]. Причиной дегенерации хряща при ОА является в первую очередь воспаление, вследствие которого происходит разрушение межклеточного матрикса при синовиальной активации клеток иммунной системы и высвобождении провоспалительных цитокинов в синовиальную жидкость [15]. У пациентов с ОА обнаружена аномальная экспрессия галектинов, семейства гликансвязывающих белков, являющихся важным регулятором врожденного и адаптивного иммунного ответа и участвующих в инвазии, миграции, адгезии и пролиферации клеток. Данные вещества секретируются на повышенном уровне при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит (РА), системная склеродермия [16].

У 15 % больных ОА в крови определены аутоантитела к Hcy-A1AT (homocysteinylated alpha 1 antitrypsin), которые специфичны для пациентов с серопозитивным (87,1 %) и серонегативным (75,7 %) РА. У здоровых людей данные аутоантитела не определяются (0,0 %) [17]. Проведенный в 2023 г. мультиомный анализ показал плейотропный эффект экспрессии гена главного комплекса гистосовместимости иммунной системы *HLA-DPB2* в развитии ОА коленного сустава, опосредованного изменением метилирования данного гена, что также свидетельствует о роли иммунопатологических процессов в патогенезе болезни [18]. Нужно отметить, что для больных РА также определено изменение экспрессией *HLA-DPB2*, которое коррелировало с тяжестью клинической картины заболевания [19]. Дефицит витамина D<sub>3</sub>, приводящий к дисбалансу взаимодействий между следующими Т-хелперами (Th): Th1/Th17 и Th2, Th17/Th reg, способствует развитию как ОА, так и аутоиммунных процессов [20]. Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  способствует прогрессированию ОА. В связи с этим эндогенный антагонист TNF- $\alpha$  програнулин замедляет прогрессирование ОА [21]. При ОА, подобно аутоиммунным заболеваниям, отмечена роль повышенной экспрессии IL-17 [22].

О роли иммунопатологических процессов в развитии ОА свидетельствует влияние IFN на ОА различными путями, в том числе за счет активации протеинкиназы R (PKR), вовлеченной в воспаление. В экспериментах обработка суставного хряща IFN- $\gamma$  вызывала его дегенерацию, опосредованную PKR с усилением экспрессии медиаторов воспаления IL-6 и TNF- $\alpha$ , матриксной металлопротеиназы MMP-13 и транскрипционных факторов PKR и STAT1 [2]. В плазме крови и синовиальной жидкости больных

ОА определено достоверное повышение концентрации индуцибельного IFN- $\gamma$  белка IP-10 по сравнению со здоровой группой контроля [23]. С риском ОА ассоциирован полиморфизм гена *TIM3*, вовлеченного в иммунный ответ и усиливающего экспрессию IFN- $\gamma$  CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами [24]. В тканях суставов с ОА происходит усиленный синтез белка STING (stimulator of interferon genes), который стимулирует выработку IFN, MMP (matrix metalloproteinase) 13, ADAMTS5 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5), подавляет экспрессию агрегана, коллагена II, способствует апоптозу и старению хондроцитов за счет активации сигнального каскада NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [25]. В патогенезе аутоиммунных болезней также играют роль IFN [26, 27] и гены интерферонового ответа [28], что является дополнительным свидетельством роли иммунопатологических процессов в патогенезе ОА.

#### Ассоциация генов с иммунными реакциями при остеоартрозе

Молекулярно-генетические исследования определяют изменения экспрессии специфических генов в тканях пораженных ОА суставов клетками иммунной системы. Важную роль в патогенезе ОА играют синовиальные макрофаги. В исследовании, посвященном определению поиска потенциальных генов риска инфильтрации хряща иммунными клетками при ОА, по сравнению с нормальным контролем, показано достоверное изменение экспрессии иммунными клетками сустава генов *GPR137B*, *HLA-DMB*, *PTGS1* [29], *FZD7*, *IRAK3*, *KDELR3*, *PHC2*, *RHOV*, *RNF170*, *SOX13*, *ZKSCAN4* [30], *IRAK3* [31], *DUSP1*, *JUN*, *MYC*, *NFKBIA* [32], *EDNRB*, *IL1R1*, *PGF*, *SCD1*, *TNFSF11* [33]. В нескольких исследованиях выявлена роль ассоциированных с иммунной инфильтрацией и вовлеченных в патогенез ОА генов *KLF9*, *EPYC* [15], *GREM1*, *NRP1*, *VEGFA*, *FYN*, *IL6R* [34], *GABARAPL1*, *TNFAIP3*, *ARNTL*, *JUN* [35], *CDKN1A*, *DDIT3*, *MAP1LC3B*, *MYC* [36], *LPCAT3*, *PGD* [37], *BCL6*, *EPHA3*, *MCL1*, *PIM1*, *SLC16A7* [38], генов, кодирующих белки GITRL (glucocorticoid-induced TNF receptor ligand), CEACAM-1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1), FSH (follicle-stimulating hormone), EG-VEGF (endocrine gland-derived endothelial growth factor), FGF-4 (fibroblast growth factor 4), PIGF (placental growth factor), цистатин EM и нейротрофин-4 [39] также имеют значение в иммунопатологических реакциях.

В табл. 1 описана функция генов, экспрессия которых достоверно изменена при ОА, участвующих в функционировании иммунной системы и оказывающих влияние на патологические иммунные реакции. Анализ представленных в таблице данных

Таблица 1. Ассоциированные с остеоартрозом (ОА) гены, влияющие на иммунные реакции

Table 1. Osteoarthritis (OA)-associated genes affecting immune responses

Ген Gene	Белковый продукт гена, функция Protein product of the gene and its function	Изменение экспрессии при ОА [ссылка на публикацию] Expression changes in OA [publication link]
<i>C5AR1</i>	Рецептор анафилоксина с5а, экспрессируемый иммунными клетками, химический аттрактант и медиатор воспаления Anaphylotoxin receptor C5a expressed by immune cells, a chemical attractant and inflammatory mediator	Повышение [40] Increase [40]
<i>CDKN1A</i>	Ингибитор циклинзависимой киназы 1А, регулирует репликацию ДНК в S-фазу и участвует в восстановлении поврежденной ДНК, влияет на аутофагию Inhibitor of cyclin-dependent kinase 1A, regulates DNA replication in S-phase and is involved in the repair of damaged DNA, affects autophagy	Снижение [36] Decrease [36]
<i>CEACAM-1</i>	Иммунный регулятор Т-лимфоцитов, подавляет воспаление Immune regulator of T-lymphocytes, suppresses inflammation	Снижение [39] Decrease [39]
<i>CTLA4</i>	Клеточный рецептор иммуноглобулинов Cellular immunoglobulin receptor	Повышение [39] Increase [39]
<i>DUSP1</i>	Ингибирует пролиферацию и воспалительный ответ, подавляет матриксную металлопротеиназу 13 Inhibits proliferation and inflammatory response, suppresses matrix metalloproteinase 13	Снижение [32] Decrease [32]
<i>EDNRB</i>	Рецептор эндотелина типа В, связанный с G-белком, который активирует фосфатидилинозитол-кальциевую систему Endothelin receptor type B, a G protein-coupled receptor that activates the phosphatidylinositol-calcium system	Повышение [33] Increase [33]
<i>EG-VEGF</i>	Ангиогенный фактор, способствует ангиогенезу и воспалению сустава Angiogenic factor, promotes neurogenesis and joint inflammation	Повышение [39] Increase [39]
<i>EPYC</i>	Способствует инфильтрации сустава плазматическими, тучными клетками и регуляторными Т-лимфоцитами Promotes joint infiltration by plasma cells, mast cells and regulatory T-lymphocytes	Повышение [15] Increase [15]
<i>FGF-4</i>	Ангиогенный фактор, способствует ангиогенезу и воспалению сустава Angiogenic factor, promotes neurogenesis and joint inflammation	Повышение [39] Increase [39]
<i>FSH</i>	Фолликулостимулирующий гормон, активирующий воспаление в суставе Follicle stimulating hormone, stimulating joints inflammation	Повышение [39] Increase [39]
<i>HLA-DMB</i>	Белки главного комплекса гистосовместимости класса II, DM beta Major histocompatibility complex class II proteins, DM beta	Повышение [38] Increase [38]
<i>JUN</i>	Транскрипционный фактор, стимулирующий апоптоз иммунных клеток Transcription factor that stimulates apoptosis of immune cells	Снижение [32, 35] Decrease [32, 35]
<i>IL1B</i>	Провоспалительный цитокин, вырабатываемый иммунными клетками Proinflammatory cytokine produced by immune cells	Повышение [40] Increase [40]
<i>IL1R1</i>	Рецептор интерлейкина 1, передача провоспалительных сигналов Interleukin 1 receptor, proinflammatory signaling	Повышение [33] Increase [33]
<i>IL6R</i>	Рецептор интерлейкина 6, передача провоспалительных сигналов Interleukin 6 receptor, proinflammatory signaling	Повышение [34] Increase [34]
<i>IL10</i>	Противовоспалительный цитокин, вырабатываемый иммунными клетками Anti-inflammatory cytokine produced by immune cells	Повышение [40] Increase [40]
<i>IRAK3</i>	Ассоциированная с рецептором интерлейкина 1 киназа Interleukin-1 receptor-associated kinase	Повышение [30] Increase [30]
<i>KLF2</i>	Круппел-подобный транскрипционный фактор, ингибирующий воспаление Kruppel-like inflammation inhibitory transcription factor	Снижение [9] Decrease [9]
<i>KLF4</i>	Круппел-подобный транскрипционный фактор, ингибирующий воспаление Kruppel-like inflammation inhibitory transcription factor	Снижение [9] Decrease [9]

Окончание табл. 1  
End of table 1

Ген Gene	Белковый продукт гена, функция Protein product of the gene and its function	Изменение экспрессии при ОА [ссылка на публикацию] Expression changes in OA [publication link]
<i>KLF9</i>	Крупель-подобный транскрипционный фактор, способствующий инфильтрации ткани сустава НК-клетками и CD4-Т-лимфоцитами Kruppel-like transcription factor promoting joint tissue infiltration by NK cells and CD4-T lymphocytes	Снижение [15] Decrease [15]
<i>MAP1LC3B</i>	Субъединица белков, связанных с микротрубочками, 1А и 1В, участвует в аутофагии Microtubule-associated protein 1A and 1B subunit, involved in autophagy	Снижение [36] Decrease [36]
<i>MCL1</i>	Регулятор апоптоза MCL1, необходим для выживания фибробластов, макрофагов и лимфоцитов Apoptosis regulator MCL1, essential for the survival of fibroblasts, macrophages and lymphocytes	Снижение [38] Decrease [38]
<i>MYC</i>	Подавляет пролиферацию клеток и стимулирует их апоптоз, ингибирует интерлейкин 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли $\alpha$ , интерлейкин 6, матриксную металлопротеиназу 13 Suppresses cell proliferation and stimulates their apoptosis, inhibits interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor $\alpha$ , interleukin-6, matrix metalloproteinase 13	Снижение [32] Decrease [32]
<i>NFKBIA</i>	Ингибитор ядерного фактора $\kappa$ B, предотвращает образование комплексов NF $\kappa$ B/REL, связанных с воспалением Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells inhibitor, prevents the formation of NF $\kappa$ B/REL complexes associated with inflammation	Снижение [32] Decrease [32]
<i>PGF</i>	Член подсемейства фактора роста эндотелия сосудов, способствует ангиогенезу Member of the vascular endothelial growth factor subfamily, promotes angiogenesis	Повышение [33] Increase [33]
<i>PIGF</i>	Ангиогенный фактор, способствует ангиогенезу и воспалению сустава Angiogenic factor, promotes angiogenesis and joint inflammation	Повышение [39] Increase [39]
<i>PIM1</i>	Ключевой регулятор апоптоза, стимулирует дифференцировку и пролиферацию Key regulator of apoptosis, stimulates differentiation and proliferation	Снижение [38] Decrease [38]
<i>RHOV</i>	Малая везикулярная ГТФаза RhoV, активирует интерлейкин 1 $\beta$ , липополисахарид, фактор некроза опухоли $\alpha$ Small vesicular gtpase rhov, activates interleukin-1 $\beta$ , lipopolysaccharide, tumor necrosis factor $\alpha$	Повышение [30] Increase [30]
<i>SCD1</i>	Способствует инфильтрации моноцитов, активированных CD4- и $\gamma$ Т-лимфоцитами, лежащими в основе воспалительного микроокружения Promotes infiltration of monocytes, activated CD4 and $\gamma$ T lymphocytes, which underlie the inflammatory microenvironment	Повышение [33] Increase [33]
<i>SOX13</i>	Аутоиммунный антиген, модулирующий воспалительный ответ Autoimmune antigen that modulates inflammatory response	Повышение [30] Increase [30]
<i>TNFAIP3</i>	Индуцируемый фактором некроза опухоли белок цинковых пальцев, редактирует убиквитин и участвует в иммунных и воспалительных реакциях Tumor necrosis factor-induced zinc finger protein, edits ubiquitin and is involved in immune and inflammatory responses	Снижение [35] Decrease [35]
<i>TNFRSF18</i>	Индуцированный глюкокортикоидами лиганд рецептора фактора некроза опухоли, регулятор воспаления Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand, regulator of inflammation	Снижение [39] Decrease [39]
<i>TNFSF11</i>	Член семейства фактора некроза опухоли, играет ключевую роль в продукции активированных В- и Т-лимфоцитов и инфильтрации ими тканей, индуцирует провоспалительную реакцию Member of the tumor necrosis factor family, plays key role in the production of activated B and T lymphocytes and their tissue infiltration, induces a proinflammatory response	Повышение [33] Increase [33]
<i>VEGFA</i>	Фактор роста эндотелия сосудов, стимуляция воспаления Vascular endothelial growth factor, inflammation stimulation	Повышение [34] Increase [34]

свидетельствует о том, что в инфильтрирующих суставах иммунных клетках при ОА снижается экспрессия участвующих в иммунных реакциях генов *CDKN1A* [36], *CEACAM-1* [39], *DUSP1* [32], *JUN* [32, 35], *KLF2*, *KLF4* [9], *KLF9* [15], *MAP1LC3B* [36], *MCL1* [38], *MYC*, *NFKB1A* [32], *PIM1* [38], *TNFAIP3* [35], *TNFRSF18* [39] и оказывающих противовоспалительный эффект, а также повышается уровень провоспалительных белков, продуктов генов *C5AR1* [40], *CTLA4* [39], *EDNRB* [33], *EG-VEGF* [39], *EPYC* [15], *FGF-4*, *FSH* [39], *HLA-DMB* [38], *IL1B* [40], *IL1R1* [33], *IL4R*, *IL6R* [34], *IL10* [40], *IRAK3* [30], *PGF* [33], *PIGF* [39], *RHOV* [30], *SCD1* [33], *SOX13* [30], *TNFSF11* [33], *VEGFA* [34]. Данные молекулы могут быть потенциальными мишенями для таргетной терапии болезни, в частности при местном введении в пораженные ОА суставы. Показано также повышение экспрессии иммунными клетками в суставах при ОА ангиогенных факторов EG-VEGF, PIGF, FGF4, которые способствуют прогрессированию ОА за счет привлечения иммунных клеток в пораженные воспалением суставы, способствуя таким образом воспалению. Проектирование генных сетей в работе 2023 г. В. Zhang и соавт. показало возможные перспективы таргетного воздействия на экспрессию вовлеченных в иммунные реакции в пораженных ОА суставах. Так, матричная РНК (мРНК) гена, кодирующего MYC, является мишенью для miR-510-3p, miR-5000-3p, miR-1294, miR-1827, miR-548au-3p. На мРНК гена *JUN* нацелены miR-4749-3p, miR-6734-3p, miR-3156-3p, miR-6507-3p [41]. Данные гены были охарактеризованы низкой экспрессией, поэтому использование антагонистов указанных микроРНК может стать основой для таргетной терапии воспалительных процессов в суставах при ОА. Описана роль в снижении экспрессии *DUSP1* (что способствует воспалению и дегенерации хряща) miR-101, которая может служить одним из потенциальных инструментов в таргетной терапии ОА [42]. Ингибирующее действие на экспрессию гена *KLF9* оказывает miR-218-5p, которая определяется в высокой концентрации в синовиальной оболочке суставов больных РА и может стать потенциальным инструментом в лечении ОА [43]. Для разработки наиболее эффективных методов эпигенетического воздействия на болезнь проведен анализ научной литературы о достоверно ассоциированных с развитием ОА специфических микроРНК.

Дополнительным подтверждением роли патологических иммунных реакций в патогенезе ОА, согласно приведенным результатам молекулярно-генетических исследований, могут служить данные об ассоциации с РА генов, экспрессия которых достоверно изменена при ОА. Так, с РА ассоциированы полиморфные варианты генов *DUSP1* [42], *EDNRB* [44], *HLA-DMB* [45], *IL1B* [46], *IL1R* [47], *IL10* [48],

*RHOV* [49], *SOX13* [50], *TNFAIP3* [51], *IL6R* [52], *CTLA4* [53]. Помимо изменений экспрессии специфических генов клетками иммунной системы, о роли иммунопатологических процессов в патогенезе ОА свидетельствуют данные об ассоциации с болезнью полиморфных генов, вовлеченных в иммунные реакции. Так, с инфильтрацией суставов ассоциированы гены *C5AR1*, *FCGR2B*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TYROBP* [40]. Была выявлена достоверная ассоциация с риском развития ОА аллельных вариантов генов провоспалительных цитокинов – *IL1RN* [54], *IL6* [55], *IL17* [56], рецептора интерлейкина *IL4R* [57], главного комплекса гистосовместимости *HLA-DR2* и *HLA-DR5* [58]. Описана семья с ранним началом и аутосомно-доминантным типом наследования ОА, обусловленным миссенс-мутацией (р. Asn104Asp) в гене *RIPK2*. Белковый продукт данного гена – рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 2, передающая сигналы провоспалительного иммунного ответа. Миссенс-мутация приводит к гиперактивации белка и повышенной способности индуцировать иммунный ответ и путь NF-κB [59]. Описана достоверная ассоциация с развитием ОА полиморфизмов генов *TLR* (участвующих в функционировании иммунной системы) – *TLR3* [60], *TLR4*, *TLR7* [61], *TLR9* [62], *TLR10* [63].

#### Роль микроРНК в развитии иммунопатологических изменений остеоартроза

МикроРНК являются эпигенетическими факторами, к которым относятся также длинные некодирующие РНК, метилирование ДНК и модификации гистонов [11]. Биоинформационный анализ ассоциированных с ОА особенностей экспрессии микроРНК показал достоверное повышение уровней miR-16-5p, miR-211-5p, miR-23b-3p, miR-27b-3p и снижение уровней miR-149-5p и miR-25-3p [64]. Повышенная экспрессия miR-16-5p определена также в образцах плазмы крови больных РА по сравнению с контролем, что свидетельствует о роли данной микроРНК в аутоиммунных процессах [65]. MiR-16-5p оказывает регуляторное воздействие на экспрессию генов матричных металлопротеиназ *MMP8*, *MMP1*, протеинкиназу ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) [66]. MiR-23b ассоциирована с воспалением и аутоиммунными болезнями. Микрочиповый анализ микроРНК в фибробластоподобных синовиоцитах показал повышенную экспрессию miR-23b у пациентов с РА, что было подтверждено количественной полимеразной цепной реакцией. Мишенями miR-23b являются гены *Marcksl-1* (кодирует белок, влияющий на адгезивные соединения и регуляцию цитоскелета), *NF-κB* (транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию генов иммунного ответа), а также мРНК генов воспалительных факторов

эндотелиальных клеток [67]. В периферических митохондриях больных РА определена сниженная экспрессия miR-25-3p [68], которая регулирует экспрессию *VEGFR2*, *ZO-1*, *Claudin5* в эндотелиоцитах за счет целевого воздействия на *KLF2* и *KLF4*, способствуя таким образом патологическому ангиогенезу [69]. MiR-149-5p и miR-let-7c-5p подавляют транскрипцию TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 у больных ОА и РА по сравнению с нормальным контролем. Противовоспалительные лекарства индометацин, целекоксиб и дексаметазон, а также ибупрофен и метотрексат подавляли продукцию провоспалительных цитокинов за счет усиления экспрессии miR-149-5p и miR-let-7c-5p [70].

Метаанализ 2023 г. показал, что наибольшее количество исследований ОА проведено с использованием суставного хряща, где чаще всего определялись активация miR-146a-5p, miR-34a-5p и снижение экспрессии miR-127-5p, miR-140-5p [71]. В то же время в проведенном в 2018 г. метаанализе продемонстрировано, что уровни miR-146a значительно выше у больных РА по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы [72]. Определена важная роль miR-146 в развитии ювенильного идиопатического артрита и аутоиммунного увеита [73]. MiR-146a является первичным регулятором иммунного ответа и участвует в патогенезе РА. В экзосомах, полученных из мезенхимальных стволовых клеток и трансдуцированных по miR-146a, экспрессию повышают гены *Fox-P3*, *IL10*, *TGF- $\beta$*  [74]. При РА определяется также значительное снижение экспрессии miR-140 по сравнению с контролем. Мишенью данной микроРНК являются мРНК генов *Smad3*, *ADAMTS-5*, *HDAC4*. Кроме того, miR-140 воздействует на ацетилазу гистонов HDAC4, приводя к гиперацетилированию матриксного белка с регуляцией развития и гомеостаза хряща [75]. Было показано, что miR-127-5p способствует хондрогенезу за счет регуляции дифференцировки хондробластов [76], а miR-34a-5p способствует образованию провоспалительного фенотипа M1 макрофагов [77].

Сходное изменение экспрессии miR-140, miR-146a, miR-149, miR-16, miR-13b, miR-25, характерных для ОА, при РА свидетельствует о наличии общих эпигенетических механизмов развития ОА и роли аутоиммунных процессов в патогенезе ОА. В отличие от ассоциации с экспрессией специфических белок-кодирующих генов, одинаковые изменения уровней которых определены только для части генов, идентичный характер ассоциации микроРНК может быть обусловлен наличием множества мишеней данных молекул (микроРНК регулируют экспрессию мРНК множества различных генов). Кроме того, микроРНК обладают потенциалом вызывать перестройку стволовых клеток в дифференцированные с активацией регенерации хрящевой ткани, что перспективно

для клинической медицины. В экспериментах на крысах была показана регенерация хряща за счет подавления старения при доставке микроРНК miR-29b-5p в суставы с помощью синовиальных стволовых клеток, которые дифференцировались в хондроциты [78]. При ОА снижение экспрессии miR-17 способствует прогрессированию болезни. В экспериментах на мышцах индукция miR-17 фактором дифференцировки роста или введение самой miR-17 предотвращало ОА путем одновременного воздействия на экспрессию *NOS2* (синтаза оксида азота 2), *ADAMTS5* (агрегганаза-2), *MMP3*, *MMP13* (металлопептидазы 3/13) [79].

В табл. 2 представлены описанные микроРНК и механизм их действия, влияющий на развитие ОА. Как видно из данных таблицы, микроРНК, экспрессия которых снижена при ОА, обладают потенциалом восстановления ткани сустава (miR-127-5p [76], miR-140-5p [75]) и подавления воспаления в нем (miR-let-7c-5p, miR-149-5p [70], miR-25 [69]), поэтому данные микроРНК или их миметики можно использовать в качестве инструментов для таргетной терапии ОА. В то же время микроРНК, экспрессия которых повышена при ОА, способствуют прогрессированию ОА за счет стимуляции воспаления (miR-146a [74], miR-23b [67], miR-34a-5p [77]), апоптоза (miR-211-5p [80]) и вызывающих деградацию хряща молекул (miR-16-5p [66]). Такие микроРНК могут быть использованы в качестве мишеней для производства антисмысловых олигонуклеотидов и подавления их экспрессии с целью подавления прогрессирования ОА.

### Заключение

Анализ научной литературы подтверждает роль иммунопатологических процессов в развитии ОА на молекулярном, генетическом и эпигенетическом уровнях. Показана роль поляризации M1-макрофагов, инфильтрации синовиальной оболочки суставов клетками иммунной системы с изменением экспрессии ими генов, влияющих на иммунные реакции. У пациентов с ОА выявлены аутоантитела к Hsp- $\alpha$ 1AT, характерные для аутоиммунных болезней, а также аномальная экспрессия галектинов, HLA-DPB2, TNF- $\alpha$ , IFN, протеинкиназы PKR, индуцибельного IFN- $\gamma$  белка IP-10, стимулирующего выработку IFN белка STING. Выявлена аномальная экспрессия клетками иммунной системы, инфильтрирующими пораженные ОА суставы, 34 вовлеченных в регуляцию иммунных реакций генов, которые могут быть использованы в качестве мишеней для таргетной терапии ОА. Из них гены *DUSP1*, *EDNRB*, *HLA-DMB*, *IL1B*, *IL1R*, *IL10*, *RHOV*, *SOX13*, *TNFAIP3*, *IL6R*, *CTLA4* оказались также вовлечены в развитие ревматоидного артрита. Согласно клиническим исследованиям, с ОА ассоциированы аллельные варианты генов *C5AR1*,

Таблица 2. Изменения экспрессии специфических микроРНК при остеоартрозе (ОА)

Table 2. Changes in the expression of specific microRNAs in osteoarthritis (OA)

МикроРНК MiRNA	Изменение экспрессии при ОА [ссылка на публикацию] Expression changes in OA [publication link]	Механизм действия микроРНК [ссылка на публикацию] Mechanism of the microRNA action [publication link]
miR-let-7c-5p	Снижение [70] Decrease [70]	Подавляет экспрессию генов <i>TNF-α</i> , <i>IL1β</i> , <i>IL6</i> [70] Inhibits the expression of <i>TNF-α</i> , <i>IL1β</i> , <i>IL6</i> genes [70]
miR-17	Снижение [79] Decrease [79]	Регулирует экспрессию генов <i>NOS-2</i> , <i>ADAMTS5</i> , <i>MMP3</i> , <i>MMP13</i> [79] Regulates the expression of <i>NOS-2</i> , <i>ADAMTS5</i> , <i>MMP3</i> , <i>MMP13</i> genes [79]
miR-127-5p	Снижение [71] Decrease [71]	Способствует хондрогенезу за счет регуляции дифференцировки хондробластов [76] Promotes chondrogenesis by regulating chondroblast differentiation [76]
miR-140-5p	Снижение [71] Decrease [71]	Ингибируют мРНК генов <i>Smad3</i> , <i>ADAMTS-5</i> , <i>HDAC4</i> [75] Inhibit mRNA of <i>Smad3</i> , <i>ADAMTS-5</i> , <i>HDAC4</i> genes [75]
miR-146a	Повышение [71] Decrease [71]	Регулируют экспрессию генов <i>Fox-P3</i> , <i>IL10</i> , <i>TGF-β</i> [74] Regulate the expression of <i>Fox-P3</i> , <i>IL10</i> , <i>TGF-β</i> genes [74]
miR-149-5p	Снижение [64] Decrease [64]	Подавляет экспрессию генов <i>TNF-α</i> , <i>IL1β</i> , <i>IL6</i> [70], <i>IL10</i> , <i>TGF-β</i> [74] Suppresses the expression of <i>TNF-α</i> , <i>IL1β</i> , <i>IL6</i> [70], <i>IL10</i> , <i>TGF-β</i> genes [74]
miR-16-5p	Повышение [64] Increase [64]	Регулирует экспрессию генов <i>MMP8</i> , <i>MMP1</i> , <i>ERK1/2</i> [66] Regulates the expression of <i>MMP8</i> , <i>MMP1</i> , <i>ERK1/2</i> genes [66]
miR-211-5p	Повышение [64] Increase [64]	Оказывает влияние на стресс эндоплазматического ретикулума, апоптотические гены путем воздействия на PKR-подобную ER-киназу [80] Affects endoplasmic reticulum stress apoptotic genes by acting on PKR-like ER kinase [80]
miR-23b	Повышение [64] Increase [64]	Регулирует экспрессию генов <i>Marcksl-1</i> , <i>NF-κB</i> [67] Regulates the expression of <i>Marcksl-1</i> , <i>NF-κB</i> genes [67]
miR-25	Снижение [64] Decrease [64]	Подавляет экспрессию <i>KLF2</i> и <i>KLF4</i> [69] Inhibits the expression of <i>KLF2</i> and <i>KLF4</i> [69]
miR-34a-5p	Повышение [71] Increase [71]	Влияет на дифференцировку макрофагов в фенотипе M1 [77] Affects the differentiation of macrophages into M1 phenotype [77]

*FCGR2B*, *HLA-DR2*, *HLA-DR5*, *IL1B*, *IL1RN*, *IL4R*, *IL6*, *IL10*, *IL17*, *TYROBP*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR7*, *TLR9*, *TLR10*, участвующих в регуляции функционирования иммунной системы. Анализ полученных данных свидетельствует о важной роли изменений экспрессии генов, вовлеченных в функционирование иммунной системы, в патогенез ОА, что подчеркивает необходимость противовоспалительной терапии болезни и возможного использования иммунокоррекции. Исследования роли эпигенетических факторов в развитии ОА показали снижение экспрессии микроРНК, подавляющих воспалительные процессы (miR-let-7c-5p, miR-149-5p, miR-25), а также повышение уровней микроРНК, стимулирующих воспаление (miR-146a, miR-23b, miR-34a-5p). Полученные данные, а также сходное изменение экспрессии 6 микроРНК при ОА и ревматоидном артрите свидетельствуют о роли дисбаланса эпигенетической регуляции иммунной системы в развитии ОА. Описанные микроРНК, экс-

прессия которых достоверно нарушена в пораженных ОА суставах, являются потенциальными мишенями для таргетной терапии болезни. Анализ рассмотренных материалов свидетельствует о том, что увеличение частоты встречаемости ОА при старении обусловлено патологической активацией РЭ, являющихся источниками микроРНК. Перспективным путем исследования иммунопатогенеза ОА и роли системной хронической воспалительной реакции пожилых является анализ вовлеченности специфических РЭ, патологическая активация которых ведет к прогрессированию ОА. При старении активированные РЭ ведут к индукции IFN и асептическому воспалению различных органов и тканей с их последующей дегенерацией, включая синовиальные суставы. Можно предположить, что в зависимости от наследственной предрасположенности (индивидуальные особенности полиморфизмов РЭ) у людей могут активироваться специфические РЭ, участвующие именно в развитии ОА.

Экспрессия данных РЭ может происходить также в самих суставах, усугубляя воспаление и прогрессирование патологии. Именно поэтому воздействие на такие РЭ с помощью микроРНК и регуляции эпигенетических факторов может не только остановить патологические

процессы в суставах, но также замедлить старение. Одним из путей такой терапии может стать использование пептидов, образуемых при трансляции некодирующих РНК и способных оказывать эпигенетическое воздействие на специфические гены, микроРНК и РЭ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen J., Chen S., Cai D. et al. The role of Sirt6 in osteoarthritis and its effect on macrophage polarization. *Bioengineered* 2022;13(4):9677–89. DOI: 10.1080/21655979.2022.2059610
- Gilbert S.J., Blain E.J., Mason D.J. Interferon-gamma modulates articular chondrocyte and osteoblast metabolism through protein kinase R-independent and dependent mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2022;32:101323. DOI: 10.1016/j.bbrep.2022.101323
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Серeda А.П., Кочиш А.А., Черный А.А. и др. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России* 2021;27(3):84–93. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93  
Sereda A.P., Kochish A.A., Cherny A.A. et al. Epidemiology of hip and knee arthroplasty and periprosthetic joint infection in Russian federation. *Травматология и ортопедия в России = Traumatology and Orthopedics in Russia* 2021;27(3):84–93. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93
- De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P. et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature* 2019;566(7742):73–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0784-9
- Gorbulova V., Seluanov A., Mita P. et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature* 2021;596(7870):43–53. DOI: 10.1038/s41586-021-03542-y
- Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S. et al. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat Commun* 2014;5:5011. DOI: 10.1038/ncomms6011
- Zhou F., Mei J., Han X. et al. Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF- $\kappa$ B/MAPK signaling and protecting chondrocytes. *Acta Pharm Sin B* 2019;9(5):973–85. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.01.015
- Knights A.J., Redding S.J., Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges. *Curr Opin Rheumatol* 2023;35(2):128–34. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000923
- Simon T.C., Jeffries M.A. The epigenomic landscape in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(6):30. DOI: 10.1007/s11926-017-0661-9
- Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding* 2017;21(6):742–9.
- Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2016;13(6):1155–60. DOI: 10.1109/TCBB.2015.2511767
- Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA* 2014;20(7):959–76. DOI: 10.1261/rna.044560.114
- Uhalte E.C., Wilkinson J.M., Southam L., Zeggini E. Pathways to understanding the genomic aetiology of osteoarthritis. *Hum Mol Genet* 2017;26:R193–201. DOI: 10.1093/hmg/ddx302
- Zhang J., Zhang S., Zhou Y. et al. KLF9 and EPYC acting as feature genes for osteoarthritis and their association with immune infiltration. *J Orthop Surg Res* 2022;17(1):365. DOI: 10.1186/s13018-022-03247-6
- Xu W.D., Huang Q., Huang A.F. Emerging role of galectin family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2021;20(7):102847. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102847
- Colasanti T., Sabatinelli D., Mancone C. et al. Homocysteinylated alpha 1 antitrypsin as an antigenic target of autoantibodies in seronegative rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun* 2020;113:102470. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102470
- Kenny J., Mullin B.H., Tomlinson W. et al. Age-dependent genetic regulation of osteoarthritis: independent effects of immune system genes. *Arthritis Res Ther* 2023;25(1):232. DOI: 10.1186/s13075-023-03216-2
- Goldmann K., Spiliopoulou A., Iakovliev A. et al. Expression quantitative trait loci analysis in rheumatoid arthritis identifies tissue specific variants associated with severity and outcome. *Ann Rheum Dis* 2024;83(3):288–99. DOI: 10.1136/ard-2023-224540
- Szulc M., Swatkowska-Stodulska R., Pawlowska E., Derwich M. Vitamin D<sub>3</sub> metabolism and its role in temporomandibular joint osteoarthritis and autoimmune thyroid diseases. *Int J Mol Sci* 2023;24(4):4080. DOI: 10.3390/ijms24044080
- Jian J., Li G., Hettinghouse A., Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. *Cytokine* 2018;101:48–55. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.08.007
- Akhter S., Tasnim F.M., Islam M.N. et al. Role of Th17 and IL-17 cytokines on inflammatory and auto-immune diseases. *Curr Pharm Des* 2023;29(26):2078–90. DOI: 10.2174/1381612829666230904150808
- Saetan N., Honsawek S., Tanavalee S. et al. Association of plasma and synovial fluid interferon- $\gamma$  inducible protein-10 with radiographic severity in knee osteoarthritis. *Clin Biochem* 2011;44(14-15):1218–22. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.07.010
- Li S., Ren Y., Peng D. et al. TIM-3 genetic variations affect susceptibility to osteoarthritis by interfering with interferon gamma in CD4<sup>+</sup> T cells. *Inflammation* 2015;38(5):1857–63. DOI: 10.1007/s10753-015-0164-7
- Guo Q., Chen X., Chen J. et al. STING promotes senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Cell Death Dis* 2021;12(1):13. DOI: 10.1038/s41419-020-03341-9
- de Groen R.A., Liu B.S., Boonstra A. Understanding IFN $\lambda$  in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):102. DOI: 10.1186/ar4445
- Lee Y.H., Song G.G. Association between the interferon- $\gamma$  + 874 T/A polymorphism and susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Immunogenet* 2022;49(6):365–71. DOI: 10.1111/iji.12599
- Toro-Dominguez D., Carmona-Sáez P., Alarcón-Riquelme M.E. Shared signatures between rheumatoid arthritis, systemic lupus

- erythematosus and Sjögren's syndrome uncovered through gene expression meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2014;16(6):489. DOI: 10.1186/s13075-014-0489-x
29. Xu J., Chen K., Yu Y. et al. Identification of immune-related risk genes in osteoarthritis based on bioinformatics analysis and machine learning. *J Pers Med* 2023;13(2):367. DOI: 10.3390/jpm13020367
  30. Li J., Wang G., Xu X. et al. Identification of immune-associated genes in diagnosing osteoarthritis with metabolic syndrome by integrated bioinformatics analysis and machine learning. *Front Immunol* 2023;14:1134412. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1134412
  31. Gomes da Silva I.I.F., Barbosa A.D., Souto F.O. et al. MYD88, IRAK3 and rheumatoid arthritis pathogenesis: analysis of differential gene expression in CD14+ monocytes and the inflammatory cytokine levels. *Immunobiology* 2021;226(6):152152. DOI: 10.1016/j.imbio.2021.152152
  32. Zhang Q., Sun C., Liu X. et al. Mechanism of immune infiltration in synovial tissue of osteoarthritis: a gene expression-based study. *J Orthop Surg Res* 2023;18(1):58. DOI: 10.1186/s13018-023-03541-x
  33. Pan L., Yang F., Cao X. et al. Identification of five hub immune genes and characterization of two immune subtypes of osteoarthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1144258. DOI: 10.3389/fendo.2023.1144258
  34. Cheng P., Gong S., Guo C. et al. Exploration of effective biomarkers and infiltrating Immune cells in osteoarthritis based on bioinformatics analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2023;51(1):242–54. DOI: 10.1080/21691401.2023.2185627
  35. Xia D., Wang J., Yang S. et al. Identification of key genes and their correlation with immune infiltration in osteoarthritis using integrative bioinformatics approaches and machine-learning strategies. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(46):e35355. DOI: 10.1097/MD.00000000000035355
  36. Qin J., Zhang J., Wu J.J. et al. Identification of autophagy-related genes in osteoarthritis articular cartilage and their roles in immune infiltration. *Front Immunol* 2023;14:1263988. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1263988
  37. Wang L., Ye S., Qin J. et al. Ferroptosis-related genes LPCAT3 and PGD are potential diagnostic biomarkers for osteoarthritis. *J Orthop Surg Res* 2023;18(1):699. DOI: 10.1186/s13018-023-04128-2
  38. Xu L., Wang Z., Wang G. Screening of biomarkers associated with osteoarthritis aging genes and immune correlation studies. *Int J Gen Med* 2024;17:205–24. DOI: 10.2147/IJGM.S447035
  39. Yang L., Chen Z., Guo H. et al. Extensive cytokine analysis in synovial fluid of osteoarthritis patients. *Cytokine* 2021;143:155546. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155546
  40. Liu Y., Lu T., Liu Z. et al. Six macrophage-associated genes in synovium constitute a novel diagnostic signature for osteoarthritis. *Front Immunol* 2022;13:936606. DOI: 10.3389/fimmu.2022.936606
  41. Zhang B., Gu J., Wang Y. et al. TNF- $\alpha$  stimulated exosome derived from fibroblast-like synoviocytes isolated from rheumatoid arthritis patients promotes HUVEC migration, invasion and angiogenesis by targeting the miR-200a-3p/KLF6/VEGFA axis. *Autoimmunity* 2023;56(1):2282939. DOI: 10.1080/08916934.2023.2282939
  42. Ye Y., Bao C., Fan W. Overexpression of miR-101 may target DUSP1 to promote the cartilage degradation in rheumatoid arthritis. *J Comput Biol* 2019;26(10):1067–79. DOI: 10.1089/cmb.2019.0021
  43. Chen M., Li M., Zhang N. et al. Mechanism of miR-218-5p in autophagy, apoptosis and oxidative stress in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts is mediated by KLF9 and JAK/STAT3 pathways. *J Investig Med* 2021;69(4):824–32. DOI: 10.1136/jim-2020-001437
  44. Cortes-Altamirano J.L., Morraz-Varela A., Reyes-Long S. et al. Chemical mediators' expression associated with the modulation of pain in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem* 2020;27(36):6208–18. DOI: 10.2174/0929867326666190816225348
  45. Morel J., Roch-Bras F., Molinari N. et al. HLA-DMA\*0103 and HLA-DMB\*0104 alleles as novel prognostic factors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1581–6. DOI: 10.1136/ard.2003.012294
  46. Rong H., He X., Wang L. et al. Association between *IL1B* polymorphisms and the risk of rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol* 2020;83:106401. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106401
  47. Liu X., Peng L., Li D. et al. The impacts of *IL1R1* and *IL1R2* genetic variants on rheumatoid arthritis risk in the Chinese Han population: a case-control study. *Int J Gen Med* 2021;14:2147–59. DOI: 10.2147/IJGM.S291395
  48. Hernández-Bello J., Oregón-Romero E., Vázquez-Villamar M. et al. Aberrant expression of interleukin-10 in rheumatoid arthritis: relationship with IL-10 haplotypes and autoantibodies. *Cytokine* 2017;95:88–96. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.02.022
  49. Mandik-Nayak L., DuHadaway J.B., Mulgrew J. et al. RhoB blockade selectively inhibits autoantibody production in autoimmune models of rheumatoid arthritis and lupus. *Dis Model Mech* 2017;10(11):1313–22. DOI: 10.1242/dmm.029835
  50. Fida S., Myers M.A., Whittingham S. et al. Autoantibodies to the transcriptional factor SOX13 in primary biliary cirrhosis compared with other diseases. *J Autoimmun* 2002;19(4):251–7. DOI: 10.1006/jaut.2002.0622
  51. Lee Y.H., Song G.G. Associations between TNFAIP3 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis update with trial sequential analysis. *Public Health Genomics* 2022;12:1–11. DOI: 10.1159/000526212
  52. Okada Y., Wu D., Trynka G. et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014;506(7488):376–81. DOI: 10.1038/nature12873
  53. Mousavi M.J., Shayesteh M.R.H., Jamalzahi S. et al. Association of the genetic polymorphisms in inhibiting and activating molecules of immune system with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci* 2021;26:22. DOI: 10.4103/jrms.JRMS\_567\_20
  54. Budhiparama N.C., Lumban-Gaol I., Sudoyo H. et al. Interleukin-1 genetic polymorphisms in knee osteoarthritis: What do we know? A meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2022;30(1):23094990221076652. DOI: 10.1177/23094990221076652
  55. Deng X., Ye K., Tang J. et al. Association of *rs1800795* and *rs1800796* polymorphisms in interleukin-6 gene and osteoarthritis risk: evidence from a meta-analysis. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2023;42:328–42. DOI: 10.1080/15257770.2022.2147541
  56. Lu F., Liu P., Zhang Q. et al. Association between the polymorphism of *IL-17A* and *IL-17F* gene with knee osteoarthritis risk: a meta-analysis based on case-control studies. *J Orthop Surg Res* 2019;14(1):445. DOI: 10.1186/s13018-019-1495-0
  57. Rogoveanu O.C., Calina D., Cucu M.G. et al. Association of cytokine gene polymorphisms with osteoarthritis susceptibility. *Exp Ther Med* 2018;16(3):2659–64. DOI: 10.3892/etm.2018.6477
  58. Moos V., Menard J., Sieper J. et al. Association of HLA-DRB1\*02 with osteoarthritis in a cohort of 106 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):666–9. DOI: 10.1093/rheumatology/41.6.666
  59. Jurynec M.J., Sawitzke A.D., Beals T.C. et al. A hyperactivating proinflammatory RIPK2 allele associated with early-onset osteoarthritis. *Hum Mol Genet* 2018;27(13):2383–91. DOI: 10.1093/hmg/ddy132
  60. Yang H.Y., Lee H.S., Lee C.H. et al. Association of a functional polymorphism in the promoter region of TLR-3 with osteoarthritis: A two-stage case-control study. *J Orthop Res* 2013;31:680–5. DOI: 10.1002/jor.22291

61. Stefik D., Vranic V., Ivkovic N. et al. Potential impact of polymorphisms in Toll-like receptors 2, 3, 4, 7, 9, *miR-146a*, *miR-155*, and *miR-196a* genes on osteoarthritis susceptibility. *Biology* 2023;12:458. DOI: 10.3390/biology12030458
62. Yi X., Xu E., Xiao Y., Cai X. Evaluation of the relationship between common variants in the *TLR-9* gene and hip osteoarthritis susceptibility. *Genet Test Mol Biomark* 2019;23(6):373–9. DOI: 10.1089/gtmb.2019.0010
63. Tang H., Cheng Z., Ma W. et al. TLR10 and NFKBIA contributed to the risk of hip osteoarthritis: systematic evaluation based on Han Chinese population. *Sci Rep* 2018;8:10243. DOI: 10.1038/s41598-018-28597-2
64. Wang X., Ning Y., Zhou B. et al. Integrated bioinformatics analysis of the osteoarthritis-associated microRNA expression signature. *Mol Med Rep* 2018;17(1):1833–8. DOI: 10.3892/mmr.2017.8057
65. Mohebi N., Damavandi E., Rostamian A.R. et al. Comparison of plasma levels of MicroRNA-155-5p, MicroRNA-210-3p, and MicroRNA-16-5p in rheumatoid arthritis patients with healthy controls in a case-control study. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2023;22(4):354–65. DOI: 10.18502/ijaai.v22i4.13608
66. Yang L., Yang S., Ren C. et al. Deciphering the roles of miR-16-5p in malignant solid tumors. *Biomed Pharmacother* 2022;148:112703. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112703
67. Liu X., Ni S., Li C. et al. Circulating microRNA-23b as a new biomarker for rheumatoid arthritis. *Gene* 2019;712:143911. DOI: 10.1016/j.gene.2019.06.001
68. Cheng Q., Chen X., Wu H., Du Y. Three hematologic/immune system-specific expressed genes are considered as the potential biomarkers for the diagnosis of early rheumatoid arthritis through bioinformatics analysis. *J Transl Med* 2021;19(1):18. DOI: 10.1186/s12967-020-02689-y
69. Zeng Z., Li Y., Pan Y. et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun* 2018;9(1):5395. DOI: 10.1038/s41467-018-07810-w
70. Law Y.Y., Lee W.F., Hsu C.J. et al. miR-let-7c-5p and miR-149-5p inhibit proinflammatory cytokine production in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Aging (Albany NY)* 2021;13(13):17227–36. DOI: 10.18632/aging.203201
71. Liu H., Yan L., Li X. et al. MicroRNA expression in osteoarthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Med* 2023;23(7):3737–49. DOI: 10.1007/s10238-023-01063-8
72. Bae S.C., Lee Y.H. miR-146a levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2018;21(7):1335–42. DOI: 10.1111/1756-185X.13338
73. Zheng J., Wang Y., Hu J. Study of the shared gene signatures of polyarticular juvenile idiopathic arthritis and autoimmune uveitis. *Front Immunol* 2023;14:1048598. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1048598
74. Tavasolian F., Hosseini A.Z., Soudi S., Naderi M. miRNA-146a improves immunomodulatory effects of MSC-derived exosomes in rheumatoid arthritis. *Curr Gene Ther* 2020;20(4):297–312. DOI: 10.2174/1566523220666200916120708
75. Li Z., Zhao W., Wang M. et al. Role of microRNAs deregulation in initiation of rheumatoid arthritis: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2024;103(3):e36595. DOI: 10.1097/MD.00000000000036595
76. Semerci Sevimli T., Sevimli M., Qomi Ekenel E. et al. Comparison of exosomes secreted by synovial fluid-derived mesenchymal stem cells and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in culture for microRNA-127-5p expression during chondrogenesis. *Gene* 2023;865:147337. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147337
77. Yin M., Zhang Z., Wang Y. Anti-tumor effects of miR-34a by regulating immune cells in the tumor microenvironment. *Cancer Medicine* 2023;12(10):11602–10. DOI: 10.1002/cam4.5826
78. Zhu J., Yang S., Qi Y. et al. Stem cell-homing hydrogel-based miR-29b-5p delivery promotes cartilage regeneration by suppressing senescence in an osteoarthritis rat model. *Sci Adv* 2022;8(13):eabk0011. DOI: 10.1126/sciadv.abk0011
79. Zhang Y., Li S., Jin P. et al. Dual functions of microRNA-17 in maintaining cartilage homeostasis and protection against osteoarthritis. *Nat Commun* 2022;13(1):2447. DOI: 10.1038/s41467-022-30119-8
80. Farghadan M., Zavarani-Hosseini A., Farhadi E. et al. MicroRNA-211-5p overexpression effect on endoplasmic reticulum stress and apoptotic genes in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2022;21(4):418–28. DOI: 10.18502/ijaai.v21i4.10289

**ORCID автора / ORCID of author**

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 01.04.2024. Принята в печать: 06.03.2025. Опубликовано онлайн: 27.06.2025

Article submitted: 01.04.2024. Accepted for publication: 06.03.2025. Published online: 27.06.2025