

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ627530>

УДК 616.72-002.775: 616.72-002.28



Идентичность патогенеза, генетических и эпигенетических механизмов развития остеоартрита и ревматоидного артрита

Р.Н. Мустафин

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

АННОТАЦИЯ

Остеоартрит характеризуется гетерогенностью клинических проявлений и, в ряде случаев, тяжёлым прогрессирующим течением. В связи с этим актуально выявление новых молекулярных мишеней для лечения заболевания. Для определения роли аутоиммунных процессов, общих генетических и эпигенетических изменений при остеоартрите и ревматоидном артрите, а также для выявления специфических для остеоартрита рибонуклеиновых кислот (микроРНК), потенциальных мишеней для таргетной терапии, проведён поиск информации с использованием научных платформ PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI за последние 10 лет. Хотя патогенез ревматоидного артрита и остеоартрита различаются, получены данные о вовлечении в механизм остеоартрита идентичных патологических иммунных реакций и нарушении экспрессии 26 идентичных генов с идентичным изменением уровней 13 из них. Выявлены изменения экспрессии одних и тех же микроРНК (miR-140, miR-149, miR-25, miR-146a, miR-16, miR-23b) при остеоартрите и ревматоидном артрите. Молекулярно-генетические исследования позволяют находить новые маркёры патологических иммунных реакций при остеоартрите, которые можно использовать для лечения болезни и предотвращения её быстрого прогрессирования, а также для проектирования таргетной терапии с использованием в качестве мишеней продуктов экспрессии генов. Ассоциированные с остеоартритом и ревматоидным артритом микроРНК, вовлечённые в патогенез обоих заболеваний, могут стать перспективными мишенями для таргетной терапии остеоартрита и ревматоидного артрита.

Ключевые слова: воспаление; иммунные реакции; микроРНК; остеоартрит; ревматоидный артрит.

Как цитировать:

Мустафин Р.Н. Идентичность патогенеза, генетических и эпигенетических механизмов развития остеоартрита и ревматоидного артрита // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 5. С. 797–812. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ627530>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ627530>

Identity of the pathogenesis, genetic and epigenetic mechanisms of osteoarthritis and rheumatoid arthritis development

Rustam N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Osteoarthritis 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. To determine the role of autoimmune processes, general genetic and epigenetic changes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, as well as to identify osteoarthritis-specific ribonucleic acids (microRNAs), potential targets for targeted therapy, information was searched using scientific platforms PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI over the past 10 years. Although the pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis differs, evidence has been obtained that identical pathological immune reactions are involved in the mechanism of osteoarthritis and disruption of the expression of 26 identical genes with identical changes in the levels of 13 of them. Changes in the expression of the same microRNAs (miR-140, miR-149, miR-25, miR-146a, miR-16, miR-23b) were detected in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Molecular genetic studies make it possible to find new markers of pathological immune reactions in osteoarthritis, which can be used to treat the disease and prevent its rapid progression, as well as to design targeted therapy using gene expression products as targets. MicroRNAs associated with osteoarthritis and rheumatoid arthritis and involved in the pathogenesis of both diseases may become promising targets for targeted therapy of osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

Keywords: inflammation; immune reactions; microRNA; osteoarthritis; rheumatoid arthritis.

To cite this article:

Mustafin RN. Identity of the pathogenesis, genetic and epigenetic mechanisms of osteoarthritis and rheumatoid arthritis development. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(5):797–812. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ627530>

Received: 28.02.2024

Accepted: 21.05.2024

Published: 26.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит — наиболее распространённый тип артрита, характеризующийся необратимой потерей хряща с развитием синовита [1] и ремоделированием кости [2]. Частота остеоартрита у людей старше 20 лет составляет 10,7%, старше 50 лет — 29,3% [3], старше 70 лет — 40%, что свидетельствует об ассоциации болезни с возрастом [4]. Тяжёлые случаи остеоартрита составляют 2% в странах с высоким уровнем дохода и 17% — со средним и низким уровнем [5]. В глобальном масштабе остеоартрит коленных и тазобедренных суставов занимает 11-е место по величине фактора глобальной инвалидности [5].

Несмотря на медленное прогрессирование, терапия остеоартрита в настоящее время остаётся неразрешённой проблемой, поскольку стандартные методы лечения не позволяют остановить развитие болезни, что часто приводит к необходимости эндопротезирования суставов на поздней стадии [6]. Так, согласно проведённому эпидемиологическому анализу, в Российской Федерации только за 2019 г. была выполнена 147 061 операция первичного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов с осложнениями в виде имплантат-ассоциированной инфекции в 2,91% случаев [6]. Это свидетельствует о необходимости поиска новых подходов в диагностике и лечении остеоартрита, позволяющих избежать тяжёлых осложнений и необходимости артропластики.

Прежде всего необходимо акцентировать внимание на роли иммунных реакций в развитии и прогрессировании болезни, поскольку воспаление рассматривают как ключевой патофизиологический процесс при остеоартрите, поскольку необратимая потеря хряща обусловлена развивающимся воспалением [1].

При старении и остеоартрите снижается экспрессия членов семейства Круппель-подобных транскрипционных факторов KLF2 и KLF4, которые контролируют воспалительные реакции. KLF2 и KLF4 в норме обеспечивают защиту от неконтролируемой дегенерации и воспаления за счёт активации генов основных компонентов хряща и экстрацеллюлярного матрикса, таких как *SOX9* и *COL2A1*, а также путём подавления катаболических и воспалительных генов *MMP13*, *iNOS*, *IL6* [7].

Нарушения экспрессии транскрипционных факторов при старении [7], которые ведут к возраст-ассоциированному возрастанию риска остеоартрита [3, 4], обусловлены эпигенетическими изменениями в организме, к которым относятся модификация гистонов с изменением структуры хроматина, метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и интерференция рибонуклеиновой кислоты (РНК) с помощью некодирующих РНК [8].

Драйверами эпигенетических факторов [9] и источниками некодирующих РНК [10] являются транспозоны. Это специфические локусы ДНК, характеризующиеся перемещением в новые локусы генома с помощью механизма вырезания и вставки (ДНК-транспозоны) или «копирования

и вставки» (ретроэлементы) [10]. Гиперактивацию ретроэлементов считают одной из ключевых причин старения [11], поскольку с возрастом возникает дисбаланс в иммунной системе с развитием аутоиммунного асептического воспаления и гиперпродукцией интерферона в ответ на продукты экспрессии ретроэлементов [12].

При старении ослабляется ингибирующее воздействие на ретроэлементы деацетилазы гистонов Sirt6, что ведёт к их патологической активации [13]. Низкие уровни Sirt6 определены также при синовиальном воспалении на фоне остеоартрита, что сопровождается индукцией поляризации M1-макрофагов с высвобождением в них провоспалительных цитокинов. Повышенная экспрессия Sirt6 улучшает состояние хряща и останавливает прогрессирование остеоартрита [1].

Это свидетельствует о наличии общих механизмов развития старения и остеоартрита, когда закономерные эпигенетические изменения (ослабление действия Sirt6) с возрастом приводят к патологическим реакциям специфических клеток (макрофагов в суставах), неизбежно вызывая ассоциированную со старением патологию — остеоартрит.

Макрофаги, играющие роль в воспалительных реакциях, участвуют в патогенезе остеоартрита и ревматоидного артрита (РА). M1-макрофаги при воспалительных процессах активируются под влиянием интерферона γ и toll-подобных рецепторов. В результате активации они секретируют большое количество провоспалительных цитокинов: интерлейкины (IL — от англ. interleukin) IL-1 β , IL-6, IL-12, фактор некроза опухоли α (TNF α — от англ. tumor necrosis factor), активные формы кислорода и индукцибельную синтетазу оксида азота [14].

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи патологически активированных ретроэлементов при старении с иммунными реакциями, ведущими к развитию остеоартрита. Поскольку описана роль ретроэлементов в патогенезе аутоиммунных реакций [15], можно сделать предположение о значении этих реакций в развитии остеоартрита.

Исследование общих эпигенетических механизмов остеоартрита и РА может стать основой для нового понимания патогенеза остеоартрита с определением наиболее значимых путей профилактики и лечения заболевания. Поскольку ретроэлементы служат драйверами эпигенетической регуляции, полученные данные об их участии в механизмах развития остеоартрита перспективны для дальнейшей разработки таргетной терапии болезни.

ВОВЛЕЧЁННОСТЬ ИНТЕРФЕРОНА В РАЗВИТИЕ ОСТЕОАРТРИТА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Интерферон γ оказывает эффекты на механизмы остеоартрита различными путями, в том числе за счёт активации протеинкиназы R, вовлечённой в воспаление [2].

В экспериментах обработка суставного хряща интерфероном γ вызывала его деградиционный фенотип, опосредованный протеинкиназой R, с усилением экспрессии ключевых медиаторов воспаления (TNF α , IL-6), разрушающих матрикс ферментов (MMP-13) и транскрипционных факторов протеинкиназы R и STAT1 [2]. В плазме крови и синовиальной жидкости больных остеоартритом определено достоверное изменение уровня белка IP-10 (interferon γ inducible protein) по сравнению со здоровым контролем [16].

Полиморфизмы гена *TIM3* (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3) ассоциированы с риском остеоартрита, что может быть связано с повышенной экспрессией интерферона γ CD4⁺-Т-лимфоцитами, поскольку вовлеченный в иммунный ответ белок TIM3 экспрессируется в ответ на интерферон γ [17]. Выявлена повышенная экспрессия гена *STING* в тканях при остеоартрите человека и мыши. Белковый продукт гена *STING* является стимулятором интерферона, а также способствует выработке MMP13, ADAMTS5, подавляет экспрессию агреккана, коллагена II, усиливает апоптоз и старение хондроцитов (за счёт активации сигнального каскада NF- κ B) [18].

Подобно остеоартриту, роль интерферона определена также в патогенезе РА, при котором интерферон участвует в сигнальных путях JAK/STAT [19]. Проведенный в 2014 г. метаанализ экспрессии генов показал дифференциальную экспрессию 371 гена при РА, системной красной волчанке и системной склеродермии по сравнению со здоровым контролем. Среди выявленных генов наиболее достоверное различие определено для генов интерферонового ответа [20]. В связи с этим эффективность некоторых JAK-ингибиторов (филготиноба, барицитиниба и упадацитиниба) для лечения РА обусловлена подавлением интерферона [21], индуцирующего провоспалительные HLA-DR⁺CD90⁺ синовиальные фибробласты [22]. В патогенезе РА определена также роль интерферона III (λ), который способствует экспрессии toll-подобных рецепторов и продукции провоспалительных цитокинов [23].

Проведенный в 2022 г. метаанализ показал ассоциацию полиморфизма *IFN- γ +874 T/A* с РА и системной красной волчанкой в азиатских и арабских популяциях [24]. Поскольку CD4⁺-Т-лимфоциты имеют решающее значение в патогенезе РА, было доказано, что выработка интерферона γ в данных клетках значительно повышена на ранней стадии РА и ассоциирована с худшим прогнозом [25].

Вовлечение интерферона в патогенез РА стало основанием для разработки методов лечения болезни с воздействием на интерферон. Так, ментон, ингибирующий передачу сигналов интерферона I типа, способствует убиквитированию Tук2 и подавляет местные воспалительные процессы при РА [26]. Выработку интерферона у больных РА снижает баминерцепт (слитый белок лимфотоксина- β с рецептором иммуноглобулина), который блокирует лимфотоксин- α β /LIGHT [27].

Характер изменений концентрации интерферонов I и II может быть использован для определения чувствитель-

ности к анти-TNF терапии при РА, что перспективно для использования в клинике [28]. Поскольку в патогенезе остеоартрита активация интерферона также играет роль [2, 17, 18], можно предположить использование ментона, баминерцепта и анти-TNF терапии в лечении тяжёлых случаев остеоартрита с прогрессирующим разрушением суставного хряща с целью предотвращения необратимых изменений, требующих эндопротезирования сустава.

В связи с наличием общих патогенетических механизмов остеоартрита и РА необходимо рассмотреть влияние идентичных иммунных механизмов остеоартрита, что могло бы стать основой для новых методов терапии.

РОЛЬ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРИТА

Помимо того, что в патогенезе остеоартрита, так же как и РА, играет роль изменение активности интерферона, остеоартрит характеризуется идентичностью этиопатогенеза с аутоиммунными заболеваниями в отношении поражения структур сустава. Устаревшее представление об остеоартрите как о дегенеративном процессе сменилось данными о роли в первую очередь иммунных нарушений на уровне синовиальной оболочки, которая (подобно изменениям при РА) гипертрофируется с рекрутированием в неё макрофагов и лимфоцитов, ангиогенезом и пролиферацией фибробластов. В костно-хрящевой единице происходят пролиферация хондроцитов в глубоких зонах, потеря 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) [29].

Проведенный в 2014 г. полногеномный анализ профиля экспрессии генов показал роль генов окислительного фосфорилирования *ATP6*, *SCO2*, *CYTB*, *DN1*, *COX1*, *ANT1* в этиопатогенезе как остеоартрита, так и РА. Было выявлено, что биологические пути, связанные с функционированием иммунной системы, апоптозом и воспалением, участвуют в развитии остеоартрита и РА [30]. Показано также, что разрушение хряща вследствие воспаления занимает центральное место в патогенезе остеоартрита и опосредовано ферментами, разрушающими матрикс [31].

Остеоартрит имеет много общих патогенетических особенностей с РА, включая синовиальную активацию с высвобождением провоспалительных цитокинов в синовиальную жидкость. Преждевременное старение и дедифференцировка хондроцитов происходят как при остеоартрите, так и при РА, что может объяснить хонинг паннуса к хрящу при РА [32].

Хотя остеоартрит не относят к аутоиммунной патологии, есть свидетельства роли иммунопатологических процессов при остеоартрите, идентичных с РА, системной склеродермией, системной красной волчанкой и синдромом Шёгрена. И при перечисленных заболеваниях,

и при остеоартрите определяется аномальная экспрессия галектинов (семейство гликан-связывающих белков, служащее важным регулятором врождённого и адаптивного иммунного ответа и участвующее в инвазии, миграции, адгезии и пролиферации клеток) [33].

В сыворотке крови 15% больных остеоартритом определены аутоантитела к Hcy-A1AT (Homocysteinylation alpha 1 antitrypsin), специфичные для пациентов с серопозитивным (87,1%) и серонегативным (75,7%) РА. У здоровых людей данные аутоантитела не определяются (0%) [34].

Проведённый в 2023 г. мультиомный анализ показал плейоторопный эффект экспрессии гена главного комплекса гистосовместимости иммунной системы *HLA-DPB2* в развитии остеоартрита коленного сустава, опосредованного изменением метилирования данного гена [35]. У больных РА также выявлена корреляция тяжести клинической картины болезни и вероятности лимфомиелоидного патотипа с экспрессией *HLA-DPB2* [36].

Витамин D₃ снижает активность Th1-клеток и повышает иммунотолерантность. Дефицит витамина D₃ приводит к дисбалансу взаимодействий между Th1/Th17 и Th2, Th17/Th reg и может быть причиной аутоиммунных процессов (в том числе РА) и остеоартрита. Это указывает на наличие общих патогенетических связей между остеоартритом и РА, а также на возможность применения методов лечения РА (восполнение дефицита витамина D₃) в терапии остеоартрита [37].

И при аутоиммунных заболеваниях, и при остеоартрите отмечена роль повышенной экспрессии IL-17, который планируют использовать в качестве мишени для лечения данных болезней [38]. Противовоспалительная молекула програнулин (эндогенный антагонист TNFα за счёт конкурентного связывания с TNFR) замедляет прогрессирование остеоартрита, однако у больных РА он определён в повышенных концентрациях в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми. Это свидетельствует о том, что, хотя в патогенезе остеоартрита аутоиммунные процессы могут играть роль, механизм его развития отличается от РА [39].

Исследования одноклеточных коммуникаций и сигнальных путей показали, что при остеоартрите преобладают пути коллагена и ламинина, тогда как при РА — пути кадгерина 5, нейротрофина и эпидермального фактора роста [40]. Для более точного определения специфических патологических иммунных механизмов развития остеоартрита можно рассмотреть генетические изменения в данных процессах.

СРАВНЕНИЕ АССОЦИИАЦИИ ГЕНОВ С ИММУННЫМИ РЕАКЦИЯМИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Современные генетические исследования позволяют не только определить роль аллельных вариантов генов

(полиморфизмов) в развитии болезни, но и выявить особенности экспрессии специфических генов, играющих роль в местных патогенетических процессах при остеоартрите. Большое значение в патогенезе остеоартрита имеют синовиальные макрофаги. С их инфильтрацией суставов у пациентов с остеоартритом ассоциированы гены *C5AR1*, *FCGR2B*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TYROBP* [41].

В исследовании, посвящённом поиску потенциальных генов риска инфильтрации хряща иммунными клетками при остеоартрите, определено достоверное влияние генов *GPR137B*, *HLA-DMB*, *PTGS1* [42]. Следует отметить, что среди ассоциированных с остеоартритом генов иммунной системы определена ассоциация с РА аллельных вариантов гена *GPR137B* [43]. *HLA-DMB* является также прогностическим фактором РА [44]. Определена ассоциация с РА полиморфных вариантов генов *C5AR1* [45], *IL1B* [46], *IL10* [47].

В 2023 г. опубликованы результаты интегрированного биоинформационного анализа накопленных результатов об ассоциации аллельных вариантов различных генов с остеоартритом. Было выявлено 8 связанных с иммунной системой генов, ассоциированных с остеоартритом и метаболическим синдромом: *FZD7*, *IRAK3*, *KDEL3*, *PHC2*, *RHOB*, *RNF170*, *SOX13*, *ZKSN4* [48]. У пациентов с РА обнаружены более низкие уровни экспрессии *IRAK3* CD14⁺-моноцитами по сравнению с контролем [49]. При РА идентифицированы достоверно более высокие уровни антител к транскрипционному фактору *SOX13* [50]. Были получены доказательства роли малой везикулярной ГТФазы RhoV в выработке патогенных аутоантител и прогрессировании РА [51].

В исследованиях 2023 г. в макрофагах, тучных клетках, В-лимфоцитах и CD4⁺-лимфоцитах синовиальной оболочки больных остеоартритом выявлена дифференциальная экспрессия 181 гена в сравнении со здоровым контролем. Из них 4 гена специфичны для иммунной системы (*DUSP1*, *JUN*, *MYC*, *NFKBIA*) и могут быть использованы в качестве потенциальных терапевтических мишеней при остеоартрите [52].

В работе 2023 г. было обнаружено 5 генов иммунной системы, характеризующихся дифференциальной экспрессией (*EDNRB*, *IL1R1*, *PGF*, *SCD1*, *TNFSF11*) в поражённых остеоартритом суставах [53]. При РА снижение экспрессии *DUSP1* под влиянием miR-101 способствовало деградаци хряща [54]. Изменение экспрессии *EDNRB* при РА напрямую вовлечено в восприятие боли [55]. Аллельные варианты rs3917318, rs956730, rs1049057 гена *IL1R* ассоциированы с риском РА [56]. На моделях мышей с РА определена повышенная экспрессия *PGF* по сравнению с нормальными животными [57].

В нескольких исследованиях выявлена роль ассоциированных с иммунной инфильтрацией и вовлечённых в патогенез остеоартрита генов *KLF9*, *EPYC* [31], *GABARAPL1*, *TNFAIP3*, *ARNTL*, *JUN* [58], *GREM1*, *NRP1*, *VEGFA*, *FYN*, *IL6R* [59], *CDKN1A*, *DDIT3*, *MAP1LC3B*, *MYC* (участвующих в функционировании иммунной системы) [60], *LPCAT3*,

PGD (вовлечённых в ферроптоз) [61]. В синовиальной ткани больных РА экспрессия miR-218-5p определяется на более высоком уровне по сравнению с нормой, что способствует ингибированию *KLF9*, оказывая влияние на апоптоз и аутофагию [62]. При РА определена дифференциальная экспрессия *GABARAPL1*, регулирующая аутофагию [63].

Согласно метаанализу 2022 г., rs2230926 и rs5029937 гена *TNFAIP3* ассоциированы с риском развития РА [64]. У больных РА повышенный уровень TNF α вызывает усиленную экспрессию *ARNTL* в фибробластах поражённых суставов [65]. В суставах пациентов с РА определена также повышенная экспрессия *GREM1* (кодирует антагонист морфогенетического белка костей), что способствует пролиферации, выживанию, миграции и инвазии фибробластоподобных синовиоцитов [66]. *VEGFA* участвует в регуляции миграции, инвазии и ангиогенеза при РА в путях miR-200a-3p/*KLF6/VEGFA* [67].

Достоверное отличие экспрессии гена *FYN* определено также при РА по сравнению с контролем [68]. Выявлена ассоциация полиморфизма rs2228145 гена *IL6R* с развитием РА [69]. Биоинформационные методы анализа показали изменение экспрессии при РА гена *CDKN1A*, участвующего в аутофагии [63], генов *MYC* и *MAP1LC3B*, имеющих иммунопатологическое значение [70]. Синовиальные макроциты регулируют воспаление при РА путём гиперпродукции *PGD* [71].

Ассоциированными со старением и остеоартритом оказались гены *BCL6*, *EPHA3*, *MCL1*, *PIM1*, *SLC16A7*. Анализ иммунной инфильтрации показал, что данные 5 генов значительно коррелируют со специфическими иммунными клетками и участвуют в иммунных сигнальных путях [72]. У больных РА выявлено изменение экспрессии *BCL6* в поражённой ткани CD4⁺-Т-лимфоцитами [73].

В суставах при РА происходит активация сигнальных путей ядерного фактора-кВ, фосфатидилинозитол-3-киназы/Akt-1, что способствует экспрессии генов, вызывающих воспаление и разрушение хряща, а также антиапоптотических молекул, таких как *MCL1* [74]. В периферических мононуклеарах (CD4⁺-Т-клетках) и синовиальных Т-лимфоцитах больных РА определена повышенная экспрессия *PIM1* [75].

Проведённый в 2021 г. расширенный анализ цитокинов в синовиальной жидкости пациентов с остеоартритом показал высокие уровни белков GITRL, CEACAM-1, FSH, EG-VEGF, FGF-4, PIGF, Cystatin EM и NT-4. Биоинформационный анализ продемонстрировал, что большинство этих белков вовлечено в изменение функций лейкоцитов, а в центральных позициях белок-белковых сетей расположены дифференциально экспрессирующиеся белки IL-18, CXCL1, CTLA4, MIP-3b, CD40, MMP-1, THBS1, CCL11, PAI-1, BAFF, агрекан, ангиогенин и фоллистатин [76].

В то же время с предрасположенностью к РА ассоциированы аллельные варианты генов иммунной системы *CTLA4-rs231775*, *CTLA4-rs5742909* (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), *CD28-rs1980422* [77]. При остеоартрите

выявлены ассоциированные с иммунными реакциями в поражённых суставах изменения экспрессии генов, которые ассоциированы также с РА. Это свидетельствует о вероятной идентичности определённых патогенетических звеньев обеих болезней и роли аутоиммунных процессов в патогенезе остеоартрита, а также о возможном применении для таргетной терапии РА препаратов в лечении тяжёлых прогрессирующих форм остеоартрита.

Однако необходимы дифференцированный подход и использование в качестве мишеней только тех молекул, характер ассоциации которых с РА аналогичен. В табл. 1 представлено 26 генов, ассоциированных с иммунными реакциями как при остеоартрите, так и при РА. Из этих 26 генов для 13 показан разный характер ассоциации, что связано с особенностями патогенеза каждого заболевания.

Так, при остеоартрите выявлено снижение экспрессии антиапоптотических генов *BCL6*, *MCL1*, *PIM1* [72], тогда как для РА определено повышение их уровня [73–75]. Это связано с патологической ролью пролиферации фибробластоподобных и иммунных клеток для образования паннуса при РА [78], в то время как при остеоартрите снижение пролиферации хондроцитов способствует прогрессированию заболевания вследствие потери хрящевой ткани [72]. По этой причине идентичные стратегии таргетной терапии остеоартрита и РА могут быть применены в отношении 13 генов, изменения которых совпадают для обеих болезней (см. табл. 1).

РОЛЬ МИКРОРНК В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРИТА И АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ

Различия в экспрессии специфических микроРНК определяются не только между больными остеоартритом и здоровыми людьми, но даже между разными образцами хряща одного и того же пациента с остеоартритом. Так, при исследовании 130 образцов суставного хряща одного пациента была определена дифференциальная экспрессия 142 микроРНК между повреждённым и сохранённым хрящом. Данные различия могут свидетельствовать как о компенсаторных эпигенетических процессах, направленных на восстановление повреждённых клеток, так и об участии этих микроРНК в апоптозе и воспалении [79].

В 2017 г. был проведён интегративный биоинформационный анализ ассоциированных с остеоартритом особенностей экспрессии микроРНК. В результате было выявлено достоверное повышение уровней miR-23b-3p, miR-27b-3p, miR-211-5p, miR-16-5p; снижение — miR-25-3p, miR-149-5p [80].

Необходимо отметить, что miR-23b ассоциирована с воспалением и аутоиммунными болезнями. С помощью микрочипового анализа микроРНК в фибробластоподоб-

Таблица 1. Идентичные гены, влияющие на иммунные реакции и ассоциированные с остеоартритом и ревматоидным артритом
Table 1. Identical genes influencing immune responses and associated with osteoarthritis and rheumatoid arthritis

Название гена	Белковый продукт гена, функция	Роль в развитии остеоартрита [автор]	Роль в развитии РА [автор]
<i>ARNTL</i>	Белок, подобный ядерному транслокатору AHR, активирует гены, экспрессия которых регулируется продуктами циркадных генов	Низкая экспрессия при остеоартрите [58]	Повышенная экспрессия в фибробластах поражённых суставов [65]
<i>BCL6</i>	Член семейства белков POZ/VTB-цинковых пальцев, усиливает пролиферацию хондроцитов	Снижение экспрессии в НК-клетках, мастоцитах и дендритных клетках [72]	Дифференцированное повышение экспрессии [73]
<i>C5AR1</i>	Рецептор анафилоксина C5a, экспрессируемый иммунными клетками, химический аттрактант и медиатор воспаления	Повышенная экспрессия в поражённых суставах, корреляция с инфильтрацией макрофагами [41]	Повышенный уровень способствует воспалительным процессам [45]
<i>CDKN1A</i>	Ингибитор циклин-зависимой киназы 1A, регулирует репликацию ДНК в S-фазе и участвует в восстановлении повреждённой ДНК, влияет на аутофагию	Снижена экспрессия [60]	Дифференциальная экспрессия [63]
<i>CTLA4</i>	Клеточный рецептор иммуноглобулинов	Повышение экспрессии [76]	Ассоциация аллеля rs231775 [77]
<i>DUSP1</i>	Ингибирует пролиферацию и воспалительный ответ, защищает хрящ за счёт подавления MMP-13 и активации MAPK	Низкая экспрессия при иммунной инфильтрации сустава [52]	Низкая экспрессия способствует деградации хряща [54]
<i>EDNRB</i>	Рецептор эндотелина типа B, связанный с G-белком, который активирует фосфатидилинозитол-кальциевую систему	Повышенная экспрессия ассоциирована с инфильтрацией иммунными клетками [53]	Вовлечена в восприятие боли [55]
<i>FYN</i>	Протоонкоген, мембраносвязанная тирозинкиназа, контролирующая рост клеток	Негативная ассоциация с инфильтрацией сустава макрофагами M1 [59]	Повышенная экспрессия [56]
<i>GABARAPL1</i>	Белок, связанный с рецептором ГАМК типа A, регулирует аутофагию	Низкая экспрессия при остеоартрите [58]	Дифференциальная экспрессия при РА [63]
<i>GPR137B</i>	Связанный с G-белком рецептор 137B, регулирует передачу сигналов TORC1 и активность ГТФазы	Повышенная экспрессия [42]	Ассоциация сигналов репликации вблизи гена [43]
<i>GREM1</i>	Антагонист морфогенетического белка костей	Ассоциация с инфильтрацией сустава иммунными клетками [59]	Способствует пролиферации, выживанию, миграции и инвазии фибробластоподобных синовиоцитов [66]
<i>HLA-DMB</i>	Белки главного комплекса гистосовместимости класса II, DM beta	Повышенная экспрессия [42]	Ассоциация с тяжёлым течением болезни [44]
<i>KLF9</i>	Транскрипционный фактор, ингибирующий экспрессию мРНК при связывании с GC-боксом и активирующий при связывании с тандемными повторами GC-боксов	Повышенная экспрессия ассоциирована с инфильтрацией иммунными клетками [31]	Низкая экспрессия подавляет апоптоз и аутофагию [62]
<i>IL1B</i>	Провоспалительный цитокин, вырабатываемый иммунными клетками	Повышенная экспрессия в поражённых суставах, корреляция с инфильтрацией макрофагами [41]	Ассоциация с риском развития РА [46]
<i>IL6R</i>	Рецептор интерлейкина-6, передача провоспалительных сигналов	Негативная ассоциация с инфильтрацией сустава макрофагами M1 [59]	Ассоциация с риском развития РА [69]
<i>IL10</i>	Противовоспалительный цитокин, вырабатываемый иммунными клетками	Повышенная экспрессия в поражённых суставах, корреляция с инфильтрацией макрофагами [41]	Повышенные уровни ассоциированы с высокой серопозитивностью к ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллиновому пептиду [47]

Продолжение Таблицы 1.

<i>IRAK3</i>	Ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 киназа	Экспрессируется иммунными клетками [48]	Низкая экспрессия CD14 ⁺ -моноцитами [49]
<i>MAP1LC3B</i>	Субъединица белков MAP1A и MAP1B, связанных с нейрональными микротрубочками, участвует в аутофагии	Снижена экспрессия [60]	Способствует иммунопатологическим процессам [70]
<i>MCL1</i>	Регулятор апоптоза MCL1, необходим для выживания фибробластов, макрофагов и лимфоцитов	Снижение экспрессии в NK-клетках, мастоцитах [72]	Повышение экспрессии [74]
<i>MYC</i>	Транскрипционный фактор, регулирует апоптоз и клеточную трансформацию	Снижена экспрессия [60]	Способствует иммунопатологическим процессам [70]
<i>PGF</i>	Фактор роста плаценты, член подсемейства VEGF, способствует ангиогенезу	Повышенная экспрессия ассоциирована с инфильтрацией иммуноцитами [53]	Повышенная экспрессия вызывает патологический ангиогенез в суставе [57]
<i>PIM1</i>	Ключевой регулятор апоптоза, стимулирует дифференцировку и пролиферацию	Снижение экспрессии в мастоцитах [72]	Повышение экспрессии [75]
<i>RHOV</i>	Малая везикулярная ГТФаза RhoV, активирует IL-1 β , LPS, TNF α	Повышенная экспрессия при остеоартрите способствует воспалению [48]	Вызывает синтез аутоантител [51]
<i>SOX13</i>	Аутоиммунный антиген, модулирующий воспалительный ответ	Повышенная экспрессия при остеоартрите способствует воспалению [48]	Вызывает синтез аутоантител [50]
<i>TNFAIP3</i>	Индукцируемый TNF белок цинковых пальцев, редактирует убиквитин и участвует в иммунных и воспалительных реакциях	Низкая экспрессия при остеоартрите [58]	Ассоциация с риском развития РА [64]
<i>VEGFA</i>	Фактор роста эндотелия сосудов A	Ассоциация с инфильтрацией сустава CD8 ⁺ наивными T-клетками [59]	Способствует миграции, инвазии иммунных клеток и ангиогенезу [67]

Примечание: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ГАМК — γ -аминомасляная кислота; ГТФ — гуанозинтрифосфат; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor) — сосудистый эндотелиальный фактор роста; IL (от англ. interleukin) — интерлейкин; TNF (от англ. tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; РА — ревматоидный артрит.

ных синовиоцитах была выявлена повышенная экспрессия miR-23b у пациентов с РА, что было подтверждено количественной полимеразной цепной реакцией. Поскольку уровень данной микроРНК в плазме крови был более высоким у больных РА с анорексией и снижался при лечении, предполагают использовать miR-23b в качестве биомаркера активности РА.

Мишени miR-23b — гены *Marcksl-1* (кодирует белок, влияющий на адгезивные соединения и регуляцию цитоскелета), *NF- κ B* (транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию генов иммунного ответа), а также матричная РНК генов воспалительных факторов эндотелиальных клеток [78]. Повышенная экспрессия miR-16-5p определена также в образцах плазмы крови больных РА по сравнению с контролем, что свидетельствует о роли данной микроРНК в иницировании и прогрессировании болезни [81]. MiR-16-5p оказывает регуляторное воздействие на экспрессию генов матриксных металлопротеиназ *MMP8*, *MMP1*, протеинкиназу *ERK1/2* [82].

В периферических мононуклеарах больных РА определена сниженная экспрессия miR-25-3p [83], которая регулирует экспрессию *VEGFR2*, *ZO-1*, *Claudin5* в эндоте-

лиоцитах за счёт целевого воздействия на *KLF2* и *KLF4*, способствуя таким образом ангиогенезу [84]. MiR-149-5p и miR-let-7c-5p подавляют транскрипцию TNF α , IL-1 β , IL-6 у больных остеоартритом и РА по сравнению с контролем. Противовоспалительные средства индометацин, целекоксиб и дексаметазон, а также ибупрофен и метотрексат подавляли синтез провоспалительных цитокинов за счёт усиления экспрессии miR-149-5p и miR-let-7c-5p [85].

Проведённый в 2023 г. метаанализ показал, что наибольшее количество исследований остеоартрита было 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 [86]. В то же время, проведённый в 2018 г. метаанализ показал, что уровни miR-146a значительно выше у больных РА по сравнению со здоровым контролем [87]. Определена важная роль miR-146 в развитии ювенильного идиопатического артрита и аутоиммунного увеита [88].

MiR-146a служит первичным регулятором иммунного ответа и участвует в патогенезе РА. В экспериментах на мышцах было выявлено, что экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток и трансдуцированные

Таблица 2. Изменения экспрессии специфических микроРНК при остеоартрите и ревматоидном артрите
Table 2. Changes in the expression of specific microRNAs in osteoarthritis and rheumatoid arthritis

МикроРНК	Изменение экспрессии при остеоартрите [автор]	Изменение экспрессии при ревматоидном артрите [автор]	Механизм действия микроРНК [автор]
miR-140	Снижение [86]	Снижение [90]	Ингибирует матричную РНК генов <i>Smad3</i> , <i>ADAMTS-5</i> , <i>HDAC4</i> [90]
miR-146a	Повышение [86]	Повышение [87]	Регулирует экспрессию <i>Fox-P3</i> , <i>IL-10</i> , <i>TGF-β</i> [89]
miR-149	Снижение [80]	Снижение [85]	Подавляет экспрессию <i>TNF-α</i> , <i>IL-1β</i> , <i>IL-6</i> [85]
miR-16	Повышение [80]	Повышение [81]	Регуляция экспрессии генов <i>MMP8</i> , <i>MMP1</i> , <i>ERK1/2</i> [82]
miR-23b	Повышение [80]	Повышение [78]	Регуляция экспрессии генов <i>Marcksl-1</i> , <i>NF-κB</i> [78]
miR-25	Снижение [80]	Снижение [83]	Подавляет экспрессию <i>KLF2</i> и <i>KLF4</i> [84]

Примечание: РНК — рибонуклеиновая кислота.

по miR-146a, повышают экспрессию *Fox-P3*, *IL-10*, *TGF-β* [89]. При РА определяется также значительное снижение экспрессии miR-140 по сравнению с контролем. Мишени данной микроРНК — матричные РНК генов *Smad3*, *ADAMTS-5*, *HDAC4*. Кроме того, miR-140 воздействует на деацетилазу гистонов HDAC4, приводя к гиперацетилированию матричного белка с регуляцией развития и гомеостаза хряща [90].

Таким образом, микроРНК, экспрессия которых достоверно ассоциирована с развитием остеоартрита, проявляют идентичные изменения уровня у больных РА, что свидетельствует о перспективности проектирования таргетной терапии для этих двух заболеваний с использованием специфических 6 микроРНК (табл. 2) в качестве мишеней.

Полученные результаты свидетельствуют также о возможных совпадающих эпигенетических путях развития РА и остеоартрита. В отличие от ассоциации с экспрессией специфических белок-кодирующих генов, идентичные изменения уровней которых определены только для половины генов, идентичный характер ассоциации микроРНК может быть обусловлен наличием множества мишеней данных молекул (микроРНК регулируют экспрессию матричных РНК множества различных генов).

Кроме того, микроРНК обладают грандиозным потенциалом вызывать перестройку стволовых клеток в дифференцированные с активацией регенерации хрящевой ткани. Их использование в клинической медицине наиболее перспективно. В экспериментах на крысах была показана регенерация хряща за счёт подавления старения при доставке микроРНК miR-29b-5p в суставы с помощью синовиальных стволовых клеток (которые дифференцировались в хондроциты) [91].

При остеоартрите определяется снижение экспрессии miR-17 в хондроцитах. При этом дефицит miR-17 способствует прогрессированию остеоартрита. В экспериментах на мышцах индукция miR-17 фактором дифференцировки роста или введение miR-17 предотвращало остеоартрит путём одновременного воздействия на синтазу оксида азота-2 (NOS-2), агрегганазу-2 (ADAMTS5), металло-

пептидазу-3/13 (MMP3/13). Было выявлено, что miR-17 экспрессируется на высоких уровнях в поверхностных и средних хондроцитах суставного хряща в норме и поддерживает физиологический баланс между катаболизмом и анаболизмом потенциально за счёт рестрикции сигналов HIF-1α [92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научных платформ PubMed, Scopus, ResearchGate, RSCI за последние 10 лет показал, что разрушение хряща при остеоартрите обусловлено воспалением, а в этиопатогенезе болезни играют роль иммунопатологические процессы, идентичные РА. К ним относятся гипертрофия синовиальной оболочки с рекрутированием лимфоцитов и макрофагов, пролиферацией фибробластов и ангиогенезом.

Определено вовлечение в патогенез остеоартрита и РА идентичных генов (*ATP6*, *SCO2*, *CYTB*, *DN1*, *COX1*, *ANT1*) и биологических путей, связанных с апоптозом, воспалением и функционированием иммунной системы. При остеоартрите, подобно аутоиммунным заболеваниям, выявлены аномальная экспрессия галектинов, аутоантитела к Hcy-A1AT, дисбаланс взаимодействий между Th1/Th17 и Th2, Th17/Th reg при дефиците витамина D₃, экспрессии IL-17 Т-лимфоцитами, изменение метилирования гена *HLA-DPB2*. Перечисленные иммунные нарушения могут быть значимыми факторами прогрессирования и усугубления тяжести остеоартрита, поэтому служат перспективными молекулярными мишенями для таргетной терапии болезни.

Генетические исследования показали ассоциацию множества генов с развитием патологических иммунных реакций при остеоартрите, при этом для 26 из них определена ассоциация также с РА, из них для 13 — совпадающие изменения экспрессии (*C5AR1*, *CTLA4*, *DUSP1*, *EDNRB*, *GPR137B*, *GREM1*, *HLA-DMB*, *IL1B*, *IL10*, *PGF*, *RHOB*, *SOX13*, *VEGFA*), а для 13 — противоположные. Это свидетельствует о возможном использовании определения уровней специфических молекул в синовиальной жидкости

для дифференциальной диагностики этих заболеваний. Кроме того, 13 молекул с идентичным изменением экспрессии могут быть использованы в качестве мишеней для таргетной терапии РА и остеоартрита.

Наиболее перспективны в данном отношении микроРНК. Анализ научных литературных данных показал, что при РА и остеоартрите происходит снижение экспрессии miR-140, miR-149, miR-25 и повышение уровня miR-146a, miR-16, miR-23b. Это свидетельствует о наличии общих эпигенетических механизмов данных заболеваний и возможности использования идентичных методов таргетной терапии остеоартрита и РА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen J., Chen S., Cai D., et al. The role of Sirt6 in osteoarthritis and its effect on macrophage polarization // *Bioengineered*. 2022. Vol. 13, N. 4. P. 9677–9689. 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 Rep*. 2022. Vol. 32. P. 101323. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101323
- Allen K.D., Thoma L.M., Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2022. Vol. 30, N. 2. P. 184–195. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.020
- 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. Vol. 380. P. 2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Cross M., Smith E., Hoy D., et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study // *Ann Rheum Dis*. 2014. Vol. 73, N. 7. P. 1323–1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763
- Середа 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. Т. 27, № 3. С. 84–93. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93
- Knights A.J., Redding S.J., Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges // *Curr Opin Rheumatol*. 2023. Vol. 35, N. 2. P. 128–134. doi: 10.1097/BOR.0000000000000923
- Simon T.C., Jeffries M.A. The epigenomic landscape in osteoarthritis // *Curr Rheumatol Rep*. 2017. Vol. 19, N. 6. P. 30. doi: 10.1007/s11926-017-0661-9
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017. Т. 21, № 6. С. 742–749. doi: 10.18699/10.18699/VJ1730-0
- 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. Vol. 13, N. 6. P. 1155–1160. doi: 10.1109/TCBB.2015.2511767
- Gorbunova V., Seluanov A., Mita P., et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases // *Nature*. 2021. Vol. 596, N. 7870. P. 43–53. doi: 10.1038/s41586-021-03542-y
- De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P., et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation // *Nature*. 2019. Vol. 566. P. 73–78.
- 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. Vol. 5. P. 5011. doi: 10.1038/ncomms6011
- Zhou F., Mei J., Han X., et al. Kinesin attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF- κ B/MAPK signaling and protecting chondrocytes // *Acta Pharm Sin B*. 2019. Vol. 9, N. 5. P. 973–985. doi: 10.1016/j.apsb.2019.01.015
- Мустафин Р.Н. Перспективы исследования транспозонов в патогенезе аутоиммунных заболеваний // *Казанский медицинский журнал*. 2022. Т. 103, № 6. С. 986–995. doi: 10.17816/KMJ104291
- Saetan N., Honsawek S., Tanavalee S., et al. Association of plasma and synovial fluid interferon- γ inducible protein-10 with radiographic severity in knee osteoarthritis // *Clin Biochem*. 2011. Vol. 44, N. 14–15. P. 1218–1222. 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⁺ T cells // *Inflammation*. 2015. Vol. 38, N. 5. P. 1857–1863. 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- κ B signaling pathway // *Cell Death Dis*. 2021. Vol. 12, N. 1. P. 13. doi: 10.1038/s41419-020-03341-9
- McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insight from treatment of rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N. 10086. P. 2328–2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Toro-Domínguez 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. Vol. 16, N. 6. P. 489. doi: 10.1186/s13075-014-0489-x
- Kubo S., Nakayamada S., Tanaka Y. JAK inhibitors for rheumatoid arthritis // *Expert Opin Investig Drugs*. 2023. Vol. 32, N. 4. P. 333–344. doi: 10.1080/13543784.2023.2199919
- Zhao S., Grieshaber-Bouyer R., Rao D.A., et al. Effect of JAK inhibition on the induction of proinflammatory HLA-DR⁺CD90⁺ rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by interferon- γ // *Arthritis Rheumatol*. 2022. Vol. 74, N. 3. P. 441–452. doi: 10.1002/art.41958
- De Groen R.A., Liu B.S., Boonstra A. Understanding IFN α in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther*. 2014. Vol. 16, N. 1. P. 102. doi: 10.1186/ar4445
- Lee Y.H., Song G.G. Association between the interferon- γ +874 T/A polymorphism and susceptibility to systemic lupus erythe-

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The author declares that there is no conflict of interest in the presented article.

- matusus and rheumatoid arthritis: A meta-analysis // *Int J Immunogenet.* 2022. Vol. 49, N. 6. P. 365–371. doi: 10.1111/iji.12599
25. Lee Min H.K., Koh S.H., Lee S.H., et al. Prognostic signature of interferon- γ and interleukin-17A in early rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol.* 2022. Vol. 40, N. 5. P. 999–1005. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/mkbvch
26. Chen Wu Q., Cao X., Yang Y., et al. Menthone inhibits type-I interferon signaling by promoting Tyk2 ubiquitination to relieve local inflammation of rheumatoid arthritis // *Int Immunopharmacol.* 2022. Vol. 112. P. 109228. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109228
27. Bienkowska J., Allaire N., Thai A., et al. Lymphotoxin-LIGHT pathway regulates the interferon signature in rheumatoid arthritis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N. 11. P. e112545. doi: 10.1371/journal.pone.0112545
28. Iwasaki T., Watanabe R., Ito H., et al. Dynamics of type I and type II interferon signature determines responsiveness to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 901437. doi: 10.3389/fimmu.2022.901437
29. Uhalte E.C., Wilkinson J.M., Southam L., Zeggini E. Pathways to understanding the genomic aetiology of osteoarthritis // *Hum Mol Genet.* 2017. Vol. 26. P. R193–R201.
30. Li Z.C., Xiao J., Peng J.L., et al. Functional annotation of rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated genes by integrative genome-wide gene expression profiling analysis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N. 2. P. e85784. doi: 10.1371/journal.pone.0085784
31. 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. Vol. 17, N. 1. P. 365. doi: 10.1186/s13018-022-03247-6
32. Reines B. Is rheumatoid arthritis premature osteoarthritis with fetal-like healing // *Autoimmun Rev.* 2004. Vol. 3, N. 4. P. 305–311. doi: 10.1016/j.autrev.2003.11.002
33. Xu W.D., Huang Q., Huang A.F. Emerging role of galectin family in inflammatory autoimmune diseases // *Autoimmun Rev.* 2021. Vol. 20, N. 7. P. 102847. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102847
34. 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. Vol. 113. P. 102470. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102470
35. 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. Vol. 25, N. 1. P. 232. doi: 10.1186/s13075-023-03216-2
36. 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. Vol. 83, N. 3. P. 288–299. doi: 10.1136/ard-2023-224540
37. Szulc M., Swatowska-Stodulska R., Pawlowska E., Derwich M. Vitamin D₃ metabolism and its role in temporomandibular joint osteoarthritis and autoimmune thyroid diseases // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N. 4. P. 4080. doi: 10.3390/ijms24044080
38. 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. Vol. 29, N. 26. P. 2078–2090. doi: 10.2174/1381612829666230904150808
39. Jian J., Li G., Hettinghouse A., Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases // *Cytokine.* 2018. Vol. 101. P. 48–55. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.007
40. Wang J., Liu C., Wang T., et al. Single-cell communication patterns and their intracellular information flow in synovial fibroblastic osteoarthritis and rheumatoid arthritis // *Immunol Lett.* 2023. Vol. 263. P. 1–13. doi: 10.1016/j.imlet.2023.09.005
41. Liu Y., Lu T., Liu Z., et al. Six macrophage-associated genes in synovium constitute a novel diagnostic signature for osteoarthritis // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 936606. doi: 10.3389/fimmu.2022.936606
42. 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. Vol. 13, N. 2. P. 367. doi: 10.3390/jpm13020367
43. Freudenberg J., Lee H.S., Han B.G., et al. Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in Koreans: Population-specific loci as well as overlap with European susceptibility loci // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. P. 884–893. doi: 10.1002/art.30235
44. 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. Vol. 63. P. 1581–1586. doi: 10.1136/ard.2003.012294
45. Schanzenbacher J., Hendrika Kähler K., Mesler E., et al. The role of C5a receptors in autoimmunity // *Immunobiology.* 2023. Vol. 228, N. 5. P. 152413. doi: 10.1016/j.imbio.2023.152413
46. Rong H., He X., Wang L., et al. Association between IL1B polymorphisms and the risk of rheumatoid arthritis // *Int Immunopharmacol.* 2020. Vol. 83. P. 106401. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106401
47. Hernández-Bello J., Oregón-Romero E., Vázquez-Villamar M., et al. Aberrant expression of interleukin-10 in rheumatoid arthritis: Relationship with IL10 haplotypes and autoantibodies // *Cytokine.* 2017. Vol. 95. P. 88–96. doi: 10.1016/j.cyto.2017.02.022
48. Li J., Wang G., Xv X., et al. Identification of immune-associated genes in diagnosing osteoarthritis with metabolic syndrome by integrated bioinformatics analysis and machine learning // *Front Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1134412. doi: 10.3389/fimmu.2023.1134412
49. 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. Vol. 226, N. 6. P. 152152. doi: 10.1016/j.imbio.2021.152152
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. Vol. 19, N. 4. P. 251–257. doi: 10.1006/jaut.2002.0622
51. 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. Vol. 10, N. 11. P. 1313–1322. doi: 10.1242/dmm.029835
52. 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. Vol. 18, N. 1. P. 58. doi: 10.1186/s13018-023-03541-x
53. 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. Vol. 14. P. 1144258. doi: 10.3389/fendo.2023.1144258
54. 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. Vol. 26, N. 10. P. 1067–1079. doi: 10.1089/cmb.2019.0021

55. 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. Vol. 27, N. 36. P. 6208–6218. doi: 10.2174/0929867326666190816225348
56. 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. Vol. 14. P. 2147–2159. doi: 10.2147/IJGM.S291395
57. Wang N., Zhao X., Wang W., et al. Targeted profiling of arachidonic acid and eicosanoids in rat tissue by UFLC-MS/MS: Application to identify potential markers for rheumatoid arthritis // *Talanta*. 2017. Vol. 162. P. 479–487. doi: 10.1016/j.talanta.2016.10.065
58. 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. Vol. 102, N. 46. P. e35355. doi: 10.1097/MD.00000000000035355
59. 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. Vol. 51, N. 1. P. 242–254. doi: 10.1080/21691401.2023.2185627
60. 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. Vol. 14. P. 1263988. doi: 10.3389/fimmu.2023.1263988
61. 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. Vol. 18, N. 1. P. 699. doi: 10.1186/s13018-023-04128-2
62. 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. Vol. 69, N. 4. P. 824–832. doi: 10.1136/jim-2020-001437
63. Fan D.D., Tan P.Y., Jin L., et al. Bioinformatic identification and validation of autophagy-related genes in rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol*. 2023. Vol. 42, N. 3. P. 741–750. doi: 10.1007/s10067-022-06399-2
64. 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. Vol. 12. P. 1–11. doi: 10.1159/000526212
65. Olkkonen J., Kouri V.P., Hynninen J., et al. Differentially expressed in chondrocytes 2 (DEC2) increases the expression of IL-1 β and is abundantly present in synovial membrane in rheumatoid arthritis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N. 12. P. e0145279. doi: 10.1371/journal.pone.0145279
66. Han E.J., Hwang D., Cho C.S., et al. GREM1 is a key regulator of synoviocyte hyperplasia and invasiveness // *J Rheumatol*. 2016. Vol. 43, N. 3. P. 474–485. doi: 10.3899/jrheum.150523
67. Zhang B., Gu J., Wang Y., et al. TNF- α 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. Vol. 56, N. 1. P. 2282939. doi: 10.1080/08916934.2023.2282939
68. Liu J., Chen N. A 9 mRNAs-based diagnostic signature for rheumatoid arthritis by integrating bioinformatic analysis and machine-learning // *J Orthop Surg Res*. 2021. Vol. 16, N. 1. P. 44. doi: 10.1186/s13018-020-02180-w
69. Okada Y., Wu D., Trynka G., et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery // *Nature*. 2014. Vol. 506, N. 7488. P. 376–381. doi: 10.1038/nature12873
70. Tai J., Wang L., Yan Z., Liu J. Single-cell sequencing and transcriptome analyses in the construction of a liquid-liquid phase separation-associated gene model for rheumatoid arthritis // *Front Genet*. 2023. Vol. 14. P. 1210722. doi: 10.3389/fgene.2023.1210722
71. Mishima S., Kashiwakura J.I., Toyoshima S., et al. Higher PGD₂ production by synovial mast cells from rheumatoid arthritis patients compared with osteoarthritis patients via miR-199a-3p/prostaglandin synthetase 2 axis // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 5738. doi: 10.1038/s41598-021-84963-7
72. Xu L., Wang Z., Wang G. Screening of biomarkers associated with osteoarthritis aging genes and immune correlation studies // *Int J Gen Med*. 2024. Vol. 17. P. 205–224. doi: 10.2147/IJGM.S447035
73. Rao D.A., Gurish M.F., Marshall J.L., et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis // *Nature*. 2017. Vol. 542, N. 7639. P. 110–114. doi: 10.1038/nature20810
74. Liu H., Pope R.M. The role of apoptosis in rheumatoid arthritis // *Curr Opin Pharmacol*. 2003. Vol. 3, N. 3. P. 317–22. doi: 10.1016/s1471-4892(03)00037-7
75. Maney N.J., Lemos H., Barron-Millar B., et al. Pim kinases as therapeutic targets in early rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol*. 2021. Vol. 73, N. 10. P. 1820–1830. doi: 10.1002/art.41744
76. Yang L., Chen Z., Guo H., et al. Extensive cytokine analysis in synovial fluid of osteoarthritis patients // *Cytokine*. 2021. Vol. 143. P. 155546. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155546
77. Mousavi M.J., Shayesteh M.R.H., Jamalzehi 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. Vol. 26. P. 22. doi: 10.4103/jrms.JRMS_567_20
78. Liu X., Ni S., Li C., et al. Circulating microRNA-23b as a new biomarker for rheumatoid arthritis // *Gene*. 2019. Vol. 712. P. 143911. doi: 10.1016/j.gene.2019.06.001
79. Coutinho de Almeida R., Ramos Y.F.M., Mahfouz A., et al. RNA sequencing data integration reveals an miRNA interactome of osteoarthritis cartilage // *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 78, N. 2. P. 270–277. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213882
80. Wang X., Ning Y., Zhou B., et al. Integrated bioinformatics analysis of the osteoarthritis-associated microRNA expression signature // *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 17, N. 1. P. 1833–1838. doi: 10.3892/mmr.2017.8057
81. 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. Vol. 22, N. 4. P. 354–365. doi: 10.18502/ijai.v22i4.13608
82. Yang L., Yang S., Ren C., et al. Deciphering the roles of miR-16-5p in malignant solid tumors // *Biomed Pharmacother*. 2022. Vol. 148. P. 112703. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112703
83. 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. Vol. 19, N. 1. P. 18. doi: 10.1186/s12967-020-02689-y
84. Zeng Z., Li Y., Pan Y., et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular per-

meability and angiogenesis // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, N. 1. P. 5395. doi: 10.1038/s41467-018-07810-w

85. 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. Vol. 13, N. 13. P. 17227–17236. doi: 10.18632/aging.203201

86. Liu H., Yan L., Li X., et al. MicroRNA expression in osteoarthritis: A meta-analysis // *Clin Exp Med*. 2023. Vol. 23, N. 7. P. 3737–3749. doi: 10.1007/s10238-023-01063-8

87. 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. Vol. 21, N. 7. P. 1335–1342. doi: 10.1111/1756-185X.13338

88. Zheng J., Wang Y., Hu J. Study of the shared gene signatures of polyarticular juvenile idiopathic arthritis and autoimmune uveitis // *Front Immunol*. 2023. Vol. 14. P. 1048598. doi: 10.3389/fimmu.2023.1048598

REFERENCES

1. Chen J, Chen S, Cai D, Wang Q, Qin J. The role of Sirt6 in osteoarthritis and its effect on macrophage polarization. *Bioengineered*. 2022;13(4):9677–9689. doi: 10.1080/21655979.2022.2059610

2. Gilbert SJ, Blain EJ, Mason DJ. Interferon-gamma modulates articular chondrocyte and osteoblast metabolism through protein kinase R-independent and dependent mechanisms. *Biochem Biophys Rep*. 2022;32:101323. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101323

3. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):184–195. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.020

4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. 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;380:2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2

5. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, Bridgett L, Williams S, Guillemin F, Hill CL, Laslett LL, Jones G, Cicuttini F, Osborne R, Vos T, Buchbinder R, Woolf A, March L. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323–1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763

6. Sereda AP, Kochish AA, Cherny AA, Antipov AP, Aliev AG, Veber EV, Vorontsova TN, Bozhkova SA, Shubnyakov II, Tikhilov RM. Epidemiology of hip and knee arthroplasty and periprosthetic joint infection in Russian Federation. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2021;27(3):84–93. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93

7. Knights AJ, Redding SJ, Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: The latest progress and ongoing challenges. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(2):128–134. doi: 10.1097/BOR.0000000000000923

8. Simon TC, Jeffries MA. The epigenomic landscape in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6):30. doi: 10.1007/s11926-017-0661-9

9. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(6):742–749. (In Russ.) doi: 10.18699/10.18699/VJ17.30-o

10. Wei G, Qin S, Li W, Chen L, Ma F. MDTE DB: A database for microRNAs derived from transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2016;13(6):1155–1160. doi: 10.1109/TCBB.2015.2511767

89. 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. Vol. 20, N. 4. P. 297–312. doi: 10.2174/1566523220666200916120708

90. Li Z., Zhao W., Wang M., et al. Role of microRNAs deregulation in initiation of rheumatoid arthritis: A retrospective observational study // *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103, N. 3. P. e36595. doi: 10.1097/MD.00000000000036595

91. 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. Vol. 8, N. 13. P. eabk0011. doi: 10.1126/sciadv.abk0011

92. Zhang Y., Li S., Jin P., et al. Dual functions of microRNA-17 in maintaining cartilage homeostasis and protection against osteoarthritis // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, N. 1. P. 2447. doi: 10.1038/s41467-022-30119-8

11. Gorbunova V, Seluanov A, Mita P, McKerrow W, Fenyö D, Boeke JD, Linker SB, Gage FH, Kreiling JA, Petrashen AP, Woodham TA, Taylor JR, Helfand SL, Sedivy JM. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature*. 2021;596(7870):43–53. doi: 10.1038/s41586-021-03542-y

12. De Cecco M, Ito T, Petrashen AP, Elias AE, Skvir NJ, Criscione SW, Caligiana A, Broccoli G, Adney EM, Boeke JD, Le O, Beauséjour C, Ambati J, Ambati K, Simon M, Seluanov A, Gorbunova V, Slagboom PE, Helfand SL, Neretti N, Sedivy JM. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature*. 2019;566:73–78.

13. Van Meter M, Kashyap M, Rezazadeh S, Geneva AJ, Morello TD, Seluanov A, Gorbunova V. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat Commun*. 2014;5:5011. doi: 10.1038/ncomms6011

14. Zhou F, Mei J, Han X, Li H, Yang S, Wang M, Chu L, Qiao H, Tang T. Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF- κ B/MAPK signaling and protecting chondrocytes. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(5):973–985. doi: 10.1016/j.apsb.2019.01.015

15. Mustafin RN. Prospects for the study of transposons in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(6):986–995. doi: 10.17816/KMJ104291

16. Saetan N, Honsawek S, Tanavalee S, Tantavisut S, Yuktanandana P, Parkpian V. Association of plasma and synovial fluid interferon- γ inducible protein-10 with radiographic severity in knee osteoarthritis. *Clin Biochem*. 2011;44(14–15):1218–1222. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.07.010

17. Li S, Ren Y, Peng D, Yuan Z, Shan S, Sun H, Yan X, Xiao H, Li G, Song H. TIM-3 genetic variations affect susceptibility to osteoarthritis by interfering with interferon gamma in CD4⁺ T cells. *Inflammation*. 2015;38(5):1857–1863. doi: 10.1007/s10753-015-0164-7

18. Guo Q, Chen X, Chen J, Zheng G, Xie C, Wu H, Miao Z, Lin Y, Wang X, Gao W, Zheng X, Pan Z, Zhou Y, Wu Y, Zhang X. STING promotes senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the NF- κ B signaling pathway. *Cell Death Dis*. 2021;12(1):13. doi: 10.1038/s41419-020-03341-9

19. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insight from treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328–2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1

20. Toro-Domínguez D, Carmona-Sáez P, Alarcón-Riquelme ME. 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
21. Kubo S, Nakayama S, Tanaka Y. JAK inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2023;32(4):333–344. doi: 10.1080/13543784.2023.2199919
22. Zhao S, Grieshaber-Bouyer R, Rao DA, Kolb P, Chen H, Andreva I, Tretter T, Lorenz HM, Watzl C, Wabnitz G, Tykocinski LO, Merkt W. Effect of JAK inhibition on the induction of proinflammatory HLA-DR⁺CD90⁺ rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by interferon- γ . *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):441–452. doi: 10.1002/art.41958
23. De Groen RA, Liu BS, Boonstra A. Understanding IFN λ in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):102. doi: 10.1186/ar4445
24. Lee YH, Song GG. Association between the interferon- γ +874 T/A polymorphism and susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Immunogenet.* 2022;49(6):365–371. doi: 10.1111/iji.12599
25. Lee Min HK, Koh SH, Lee SH, Kim HR, Ju JH, Kim HY. Prognostic signature of interferon- γ and interleukin-17A in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(5):999–1005. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mkbvch
26. Chen Wu Q, Cao X, Yang Y, Gong Z, Ren T, Wang J, Gong F, Liu Z, Wen C, Zheng H. Menthone inhibits type-I interferon signaling by promoting Tyk2 ubiquitination to relieve local inflammation of rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2022;112:109228. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109228
27. Bienkowska J, Allaire N, Thai A, Goyal J, Plavina T, Nirula A, Weaver M, Newman C, Petri M, Beckman E, Browning JL. Lymphotoxin-LIGHT pathway regulates the interferon signature in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014;9(11):e112545. doi: 10.1371/journal.pone.0112545
28. Iwasaki T, Watanabe R, Ito H, Fujii T, Okuma K, Oku T, Hirayama Y, Ohmura K, Murata K, Murakami K, Yoshitomi H, Tanaka M, Matsuda S, Matsuda F, Morinobu A, Hashimoto M. Dynamics of type I and type II interferon signature determines responsiveness to anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2022;13:901437. doi: 10.3389/fimmu.2022.901437
29. Uhalte EC, Wilkinson JM, Southam L, Zeggini E. Pathways to understanding the genomic aetiology of osteoarthritis. *Hum Mol Genet.* 2017;26:R193–R201.
30. Li ZC, Xiao J, Peng JL, Chen JW, Ma T, Cheng GQ, Dong YQ, Wang WL, Liu ZD. Functional annotation of rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated genes by integrative genome-wide gene expression profiling analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e85784. doi: 10.1371/journal.pone.0085784
31. Zhang J, Zhang S, Zhou Y, Qu Y, Hou T, Ge W, Zhang S. 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
32. Reines B. Is rheumatoid arthritis premature osteoarthritis with fetal-like healing. *Autoimmun Rev.* 2004;3(4):305–311. doi: 10.1016/j.autrev.2003.11.002
33. Xu WD, Huang Q, Huang AF. Emerging role of galectin family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2021;20(7):102847. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102847
34. Colasanti T, Sabatinelli D, Mancone C, Giorgi A, Pecani A, Spinelli FR, Celia AI, Barnaba V, Conti F, Valesini G, Alessandri C. Homocysteinylation of 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
35. Kenny J, Mullin BH, Tomlinson W, Robertson B, Yuan J, Chen W, Zhao J, Pavlos NJ, Walsh JP, Wilson SG, Tickner J, Morahan G, Xu J. 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
36. Goldmann K, Spiliopoulou A, Iakovliev A, Plant D, Nair N, Cubuk C; MATURA Consortium; McKeigue P, Barnes MR, Barton A, Pitzalis C, Lewis MJ. Expression quantitative trait loci analysis in rheumatoid arthritis identifies tissue specific variants associated with severity and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(3):288–299. doi: 10.1136/ard-2023-224540
37. Szulc M, Swatkowska-Stodulska R, Pawlowska E, Derwich M. Vitamin D₃ metabolism and its role in temporomandibular joint osteoarthritis and autoimmune thyroid diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4080. doi: 10.3390/ijms24044080
38. Akhter S, Tasnim FM, Islam MN, Rauf A, Mitra S, Emran TB, Alhumaydhi FA, Khalil AA, Aljohani ASM, Abdulmonem WA, Thiruvengadam M. Role of Th17 and IL-17 cytokines on inflammatory and autoimmune diseases. *Curr Pharm Des.* 2023;29(26):2078–2090. doi: 10.2174/1381612829666230904150808
39. 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
40. Wang J, Liu C, Wang T, Li S, Bai Y, Pan F, Wang J, Han J, Luo R, Wan X, Cui H, Huang Y, Zheng M, Hong X, Zhang JV, Xu R. Single-cell communication patterns and their intracellular information flow in synovial fibroblastic osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Immunol Lett.* 2023;263:1–13. doi: 10.1016/j.imlet.2023.09.005
41. Liu Y, Lu T, Liu Z, Ning W, Li S, Chen Y, Ge X, Guo C, Zheng Y, Wei X, Wang H. Six macrophage-associated genes in synovium constitute a novel diagnostic signature for osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022;13:936606. doi: 10.3389/fimmu.2022.936606
42. Xu J, Chen K, Yu Y, Wang Y, Zhu Y, Zou X, Jiang Y. 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
43. Freudenberg J, Lee HS, Han BG, Shin HD, Kang YM, Sung YK, Shim SC, Choi CB, Lee AT, Gregersen PK, Bae SC. Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in Koreans: Population-specific loci as well as overlap with European susceptibility loci. *Arthritis Rheum.* 2011;63:884–893. doi: 10.1002/art.30235
44. Morel J, Roch-Bras F, Molinari N, Sany J, Eliaou JF, Combe B. HLA-DMA*0103 and HLA-DMB*0104 alleles as novel prognostic factors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1581–1586. doi: 10.1136/ard.2003.012294
45. Schanzenbacher J, Hendrika Kähler K, Mesler E, Kleingarn M, Marcel Karsten C, Leonard Seiler D. The role of C5a receptors in autoimmunity. *Immunobiology.* 2023;228(5):152413. doi: 10.1016/j.imbio.2023.152413
46. Rong H, He X, Wang L, Bai M, Jin T, Wang Y, Yang W, He Y, Yuan D. Association between IL1B polymorphisms and the risk of rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2020;83:106401. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106401
47. Hernández-Bello J, Oregón-Romero E, Vázquez-Villamar M, García-Arellano S, Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, Román-Fernández IV,

- Palafox-Sánchez CA, Martínez-Bonilla GE, Muñoz-Valle JF. Aberrant expression of interleukin-10 in rheumatoid arthritis: Relationship with IL10 haplotypes and autoantibodies. *Cytokine*. 2017;95:88–96. doi: 10.1016/j.cyto.2017.02.022
48. Li J, Wang G, Xu X, Li Z, Shen Y, Zhang C, Zhang X. 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
49. Gomes da Silva IIF, Barbosa AD, Souto FO, Maia MMD, Crovela S, Souza PRE, Sandrin-Garcia P. 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
50. Fida S, Myers MA, Whittingham S, Rowley MJ, Ozaki S, Mackay IR. Autoantibodies to the transcriptional factor SOX13 in primary biliary cirrhosis compared with other diseases. *J Autoimmun*. 2002;19(4):251–257. doi: 10.1006/jaut.2002.0622
51. Mandik-Nayak L, DuHadaway JB, Mulgrew J, Pigott E, Manley K, Sedano S, Prendergast GC, Laury-Kleintop LD. RhoB blockade selectively inhibits autoantibody production in autoimmune models of rheumatoid arthritis and lupus. *Dis Model Mech*. 2017;10(11):1313–1322. doi: 10.1242/dmm.029835
52. Zhang Q, Sun C, Liu X, Zhu C, Ma C, Feng R. 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
53. Pan L, Yang F, Cao X, Zhao H, Li J, Zhang J, Guo J, Jin Z, Guan Z, Zhou F. 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
54. 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):1067–1079. doi: 10.1089/cmb.2019.0021
55. Cortes-Altamirano JL, Morraz-Varela A, Reyes-Long S, Gutierrez M, Bandala C, Clavijo-Cornejo D, Alfaro-Rodriguez A. Chemical mediators' expression associated with the modulation of pain in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2020;27(36):6208–6218. doi: 10.2174/0929867326666190816225348
56. Liu X, Peng L, Li D, He C, Xing S, Wang Y, He Y. 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;14:2147–2159. doi: 10.2147/IJGM.S291395
57. Wang N, Zhao X, Wang W, Peng Y, Bi K, Dai R. Targeted profiling of arachidonic acid and eicosanoids in rat tissue by UFLC-MS/MS: Application to identify potential markers for rheumatoid arthritis. *Talanta*. 2017;162:479–487. doi: 10.1016/j.talanta.2016.10.065
58. Xia D, Wang J, Yang S, Jiang C, Yao J. 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
59. Cheng P, Gong S, Guo C, Kong P, Li C, Yang C, Zhang T, Peng J. Exploration of effective biomarkers and infiltrating Immune cells in osteoarthritis based on bioinformatics analysis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2023;51(1):242–254. doi: 10.1080/21691401.2023.2185627
60. Qin J, Zhang J, Wu JJ, Ru X, Zhong QL, Zhao JM, Lan NH. 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
61. Wang L, Ye S, Qin J, Tang M, Dong MY, Fang J. 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
62. Chen M, Li M, Zhang N, Sun W, Wang H, Wei W. 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):824–832. doi: 10.1136/jim-2020-001437
63. Fan DD, Tan PY, Jin L, Qu Y, Yu QH. Bioinformatic identification and validation of autophagy-related genes in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(3):741–750. doi: 10.1007/s10067-022-06399-2
64. Lee YH, Song GG. 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
65. Olkkonen J, Kouri VP, Hynninen J, Kontinen YT, Mandelin J. Differentially expressed in chondrocytes 2 (DEC2) increases the expression of IL-1 β and is abundantly present in synovial membrane in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145279. doi: 10.1371/journal.pone.0145279
66. Han EJ, Hwang D, Cho CS, You S, Kim WU. GREM1 is a key regulator of synoviocyte hyperplasia and invasiveness. *J Rheumatol*. 2016;43(3):474–485. doi: 10.3899/jrheum.150523
67. Zhang B, Gu J, Wang Y, Guo L, Xie J, Yang M. TNF- α 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
68. Liu J, Chen N. A 9 mRNAs-based diagnostic signature for rheumatoid arthritis by integrating bioinformatic analysis and machine-learning. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):44. doi: 10.1186/s13018-020-02180-w
69. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Bridges SL Jr, Zernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; RACI consortium; GARNET consortium; Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376–381. doi: 10.1038/nature12873
70. Tai J, Wang L, Yan Z, Liu J. Single-cell sequencing and transcriptome analyses in the construction of a liquid-liquid phase separation-associated gene model for rheumatoid arthritis. *Front Genet*. 2023;14:1210722. doi: 10.3389/fgene.2023.1210722

71. Mishima S, Kashiwakura JI, Toyoshima S, Sasaki-Sakamoto T, Sano Y, Nakanishi K, Matsumoto K, Okayama Y. Higher PGD₂ production by synovial mast cells from rheumatoid arthritis patients compared with osteoarthritis patients via miR-199a-3p/prostaglandin synthetase 2 axis. *Sci Rep*. 2021;11(1):5738. doi: 10.1038/s41598-021-84963-7
72. Xu L, Wang Z, Wang G. Screening of biomarkers associated with osteoarthritis aging genes and immune correlation studies. *Int J Gen Med*. 2024;17:205–224. doi: 10.2147/IJGM.S447035
73. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, Slowikowski K, Fonseka CY, Liu Y, Donlin LT, Henderson LA, Wei K, Mizoguchi F, Teslovich NC, Weinblatt ME, Massarotti EM, Coblyn JS, Helfgott SM, Lee YC, Todd DJ, Bykerk VP, Goodman SM, Pernis AB, Ivashkiv LB, Karlsson EW, Nigrovic PA, Filer A, Buckley CD, Lederer JA, Raychaudhuri S, Brenner MB. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature*. 2017;542(7639):110–114. doi: 10.1038/nature20810
74. Liu H, Pope RM. The role of apoptosis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3(3):317–322. doi: 10.1016/s1471-4892(03)00037-7
75. Maney NJ, Lemos H, Barron-Millar B, Carey C, Herron I, Anderson AE, Mellor AL, Isaacs JD, Pratt AG. Pim kinases as therapeutic targets in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1820–1830. doi: 10.1002/art.41744
76. Yang L, Chen Z, Guo H, Wang Z, Sun K, Yang X, Zhao X, Ma L, Wang J, Meng Z, Jin Q. Extensive cytokine analysis in synovial fluid of osteoarthritis patients. *Cytokine*. 2021;143:155546. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155546
77. Mousavi MJ, Shayesteh MRH, Jamalzehi S, Alimohammadi R, Rahimi A, Aslani S, Rezaei N. 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
78. Liu X, Ni S, Li C, Xu N, Chen W, Wu M, van Wijnen AJ, Wang Y. Circulating microRNA-23b as a new biomarker for rheumatoid arthritis. *Gene*. 2019;712:143911. doi: 10.1016/j.gene.2019.06.001
79. Coutinho de Almeida R, Ramos YFM, Mahfouz A, den Hollander W, Lakenberg N, Houtman E, van Hoolwerff M, Suchiman HED, Rodríguez Ruiz A, Slagboom PE, Mei H, Kielbasa SM, Nelissen RGHH, Reinders M, Meulenbelt I. RNA sequencing data integration reveals an miRNA interactome of osteoarthritis cartilage. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):270–277. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213882
80. Wang X, Ning Y, Zhou B, Yang L, Wang Y, Guo X. Integrated bioinformatics analysis of the osteoarthritis-associated microRNA expression signature. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):1833–1838. doi: 10.3892/mmr.2017.8057
81. Mohebi N, Damavandi E, Rostamian AR, Javadi-Arjmand M, Movassaghi S, Choobineh H, Kabuli M, Ghadami M. 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):354–365. doi: 10.18502/ijaai.v22i4.13608
82. Yang L, Yang S, Ren C, Liu S, Zhang X, Sui A. Deciphering the roles of miR-16-5p in malignant solid tumors. *Biomed Pharmacother*. 2022;148:112703. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112703
83. 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
84. Zeng Z, Li Y, Pan Y, Lan X, Song F, Sun J, Zhou K, Liu X, Ren X, Wang F, Hu J, Zhu X, Yang W, Liao W, Li G, Ding Y, Liang L. 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
85. Law YY, Lee WF, Hsu CJ, Lin YY, Tsai CH, Huang CC, Wu MH, Tang CH, Liu JF. 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):17227–17236. doi: 10.18632/aging.203201
86. Liu H, Yan L, Li X, Li D, Wang G, Shen NN, Li JJ, Wang B. MicroRNA expression in osteoarthritis: A meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2023;23(7):3737–3749. doi: 10.1007/s10238-023-01063-8
87. Bae SC, Lee YH. MiR-146a levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(7):1335–1342. doi: 10.1111/1756-185X.13338
88. 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
89. Tavasolian F, Hosseini AZ, 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
90. Li Z, Zhao W, Wang M, Hussain MZ, Mahjabeen I. Role of microRNAs deregulation in initiation of rheumatoid arthritis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(3):e36595. doi: 10.1097/MD.00000000000036595
91. Zhu J, Yang S, Qi Y, Gong Z, Zhang H, Liang K, Shen P, Huang YY, Zhang Z, Ye W, Yue L, Fan S, Shen S, Mikos AG, Wang X, Fang X. 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
92. Zhang Y, Li S, Jin P, Shang T, Sun R, Lu L, Guo K, Liu J, Tong Y, Wang J, Liu S, Wang C, Kang Y, Zhu W, Wang Q, Zhang X, Yin F, Sun YE, Cui L. 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

ОБ АВТОРЕ

Мустафин Рустам Наилевич, канд. биол. наук, доц., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;
ORCID: 0000-0002-4091-382X;
eLibrary SPIN: 4810-2534;
e-mail: ruiji79@mail.ru

AUTHOR INFO

Rustam N. Mustafin, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
ORCID: 0000-0002-4091-382X;
eLibrary SPIN: 4810-2534;
e-mail: ruiji79@mail.ru