

Молекулярные механизмы и факторы риска при ревматоидном артрите: нарративный обзор

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Молекулярные механизмы и факторы риска при ревматоидном артрите: нарративный обзор. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (16): 22–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-16-22-31

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим синовитом, деструкцией суставов и системными проявлениями. Патогенез РА обусловлен сложным взаимодействием генетической обусловленности (в частности, наличием аллелей HLA-DRB1 общего эпитопа), эпигенетических модификаций и факторов внешней среды (курение, инфекции, дисбиоз кишечника), что приводит к нарушению иммунной толерантности и хроническому воспалению. Ключевую роль играют дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунитета, активация провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17), формирование паннуса и остеокластогенез через путь RANK/RANKL/OPG. Внутриклеточные сигнальные пути NF- κ B и JAK/STAT, окислительный стресс и ангиогенез поддерживают персистенцию воспаления и суставную деструкцию. Современная терапия РА эволюционировала от симптоматического лечения к таргетному ингибированию молекулярных мишеней. Биологические препараты (анти-ФНО- α , анти-ИЛ-6) и ингибиторы JAK демонстрируют высокую эффективность, однако вариабельность ответа на такую терапию стимулирует поиск персонализированных стратегий. Интеграция мультиомиксных технологий, искусственного интеллекта и предиктивной медицины открывает перспективы для ранней диагностики, стратификации рисков и персонализированного лечения. Коррекция модифицируемых факторов (курение, питание, ожирение) остается важным компонентом профилактики развития РА и комплексного ведения пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, ингибиторы фактора некроза опухоли α , ритуксимаб, генно-инженерные биологические препараты, курение, микробиом кишечника, искусственный интеллект

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии из группы системных заболеваний соединительной ткани, характеризующееся эрозивно-деструктивным поражением периферических суставов, системным вовлечением внутренних органов и ранней инвалидизацией пациентов [1, 2]. В основе патогенеза РА лежит сложное взаимодействие генетических детерминант, факторов внешней среды и эпигенетических механизмов, приводящее к на-

рушению иммунной толерантности, формированию аутоиммунного ответа и хронического системного воспаления [3].

Распространенность РА среди взрослой популяции составляет 0,5–1,0%. При этом эпидемиологические данные свидетельствуют о выраженной гендерной диспропорции. Так, заболеваемость среди женщин превышает таковую среди мужчин в 2,5–3,0 раза [3]. Манифестация РА обычно приходится на возраст от 30 до 60 лет, однако описаны случаи дебюта РА как в детском, так и в пожилом возрасте.



Несмотря на существенный прогресс в изучении молекулярных основ заболевания, точная этиология РА не установлена. Общепринятой является концепция многофакторного генеза, включая полигенную предрасположенность, воздействие экзогенных триггеров и потенциальные эпигенетические модификации [3].

Ключевое значение в генетической восприимчивости к РА имеют аллели HLA-DRB1, кодирующие консервативную аминокислотную последовательность, или общий эпитоп (shared epitope, SE). Носительство определенных генотипов (HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404) достоверно ассоциировано с повышенным риском развития серопозитивного РА, более агрессивным течением заболевания и высокой концентрацией антител к цитруллинированным пептидам (АЦЦП). Среди модифицируемых факторов внешней среды наиболее доказанной в развитии РА является роль курения, которое индуцирует цитруллинирование белков в легочной ткани и потенцирует аутоиммунный ответ у лиц с генетической обусловленностью. Все большее внимание уделяется микробиоте кишечника как модулятору системного иммунитета. Дисбиоз, характеризующийся изменением таксономического состава и снижением α -разнообразия, ассоциирован с ранней манифестацией РА и усилением Th17-опосредованного воспаления [4].

Социально-экономическое бремя РА определяется не только прогрессирующей суставной деструкцией и функциональной недостаточностью, но и высоким риском развития коморбидной патологии. Хроническое системное воспаление способствует ускоренному атерогенезу, увеличению частоты сердечно-сосудистых событий, развитию остеопороза, метаболического синдрома и депрессивных расстройств, что существенно влияет на прогноз, качество жизни и общую смертность пациентов [5]. Указанные обстоятельства диктуют необходимость ранней диагностики, своевременного инициирования терапии и внедрения персонализированных стратегий ведения больных РА в рамках концепции лечения до достижения цели (treat-to-target) [6].

Иммунопатогенез ревматоидного артрита

Иммунопатогенез РА характеризуется сложным взаимодействием компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, воспалительных медиаторов и резидентных клеток синовиальной оболочки, что приводит к формированию хронического синовита и прогрессирующей костной деструкции [7]. Особенностью заболевания считается системный характер иммунного ответа, обуславливающий внесуставные проявления и развитие коморбидной патологии [8].

В современных концепциях патогенеза РА ключевая роль отводится дисрегуляции врожденного иммунитета, который инициирует воспалительный каскад в ответ на потенциально патогенные стимулы. Основными эффекторными клетками данного звена являются дендритные клетки, макрофаги и нейтрофилы, скоординированное действие которых поддерживает иммунный гомеостаз [9].

Следует подчеркнуть, что у пациентов с РА синовиальная оболочка значительно инфильтрирована макрофагами, выступающими главными продуцентами провоспалительных цитокинов. Реакции врожденного иммунитета не только поддерживают локальное воспаление в суставе, но и способствуют генерализации системного воспалительного процесса [10].

Клеточный состав синовиальной жидкости представлен преимущественно нейтрофилами. Миграция данных клеток в полость сустава сопровождается высвобождением активных форм кислорода, протеолитических ферментов и нейтрофильных внеклеточных ловушек, что способствует экспозиции цитруллинированных аутоантигенов. Распознавание паттернов молекулярных повреждений (damage-associated molecular patterns, DAMPs) Толл-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLRs) клеток врожденного иммунитета инициирует каскад воспалительных сигналов и усиливает презентацию антигена [11].

Адаптивное звено иммунитета играет интегральную роль в поддержании аутоиммунного воспаления. Инфильтрация синовиальной оболочки CD4⁺ Т-клетками сопровождается секрецией провоспалительных цитокинов (интерферона γ (ИФН- γ), интерлейкинов (ИЛ) 17 и 21), при этом субпопуляции Th1 и Th17 имеют решающее значение для активации других иммунных эффекторов [12]. В-клетки участвуют в патогенезе РА посредством презентации антигена, продукции цитокинов и секреции аутоантител, в частности ревматоидного фактора (РФ) и антител к цитруллинированным пептидам. Формирование иммунных комплексов и активация системы комплемента завершают каскад реакций, приводящих к тканевому повреждению [13].

Центральное место в механизмах синовиального воспаления и прогрессирования костной деструкции занимает сеть провоспалительных цитокинов и хемокинов, среди которых ключевыми признаны фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-17 [14]. Высокая экспрессия данных медиаторов в суставной ткани обуславливает их синергичное воздействие, стимулирующее воспаление, неоангиогенез и остеокластогенез. Индукция экспрессии молекул адгезии и хемокинов, в частности CCL2 и CXCL8, способствует активному рекрутированию и ретенции воспалительных клеток в синовиальной оболочке, формируя тем самым порочный круг иммунной активации, тканевого ремоделирования и суставной деструкции [15].

Персистирование хронического воспаления приводит к возникновению паннуса – патогномичного морфологического признака РА. Паннус представляет собой агрессивную грануляционную ткань, состоящую из пролиферирующих фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС), инфильтрирующих иммунных клеток, очагов неоваскуляризации и ферментов, деградирующего внеклеточный матрикс. Действуя как инвазивный элемент, паннус способствует развитию выраженного воспаления и деструкции прилежащих структур. При РА фибробластоподобные синовиоциты претерпевают

фенотипическую трансформацию, приобретая агрессивные, опухолеподобные свойства. Они продуцируют матриксные металлопротеиназы и провоспалительные цитокины, включая лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κB (receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL), что стимулирует дифференцировку остеокластов и резорбцию костной ткани [16].

Современная концепция иммунопатогенеза РА базируется на представлении о дисбалансе взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета, протекающем на фоне хронической цитокиновой активности и aberrантного ремоделирования суставных тканей [10]. Данные теоретические положения и их клиническая интерпретация послужили основой для внедрения в клиническую практику биологических препаратов и ингибиторов малых молекул, прицельно (таргетно) влияющих на ключевые звенья патогенеза.

Молекулярные механизмы и внутриклеточные сигнальные пути, лежащие в основе прогрессирования ревматоидного артрита

Ключевую роль в регуляции воспалительного ответа, функционировании врожденного иммунитета и клеточного цикла играет транскрипционный фактор NF- κB [17]. Активация данного пути провоспалительными цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1 β) инициирует транскрипцию генов, кодирующих синтез цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ. Хроническая активация NF- κB обуславливает персистенцию воспаления в синовиальной оболочке и поддержание функциональной активности иммунных и стромальных клеток, способствующих прогрессированию РА [14].

Не менее значимым для сигнальной трансдукции является путь JAK/STAT, обеспечивающий передачу сигналов от рецепторов цитокинов (ИЛ-6, ИФН- γ , ИЛ-23). Активация янус-киназ (Janus kinase, JAK) приводит к фосфорилированию белков, являющихся преобразователями сигнала и активаторами транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT), их транслокации в ядро и регуляции экспрессии генов, контролирующей пролиферацию, дифференцировку иммунных клеток и воспаление. Дисрегуляция пути JAK/STAT рассматривается как один из механизмов персистенции синовиального воспаления, что послужило научным обоснованием разработки и внедрения в клиническую практику ингибиторов JAK [18].

Важное место в патогенезе отводится TLRs, обладающим способностью распознавать эндогенные DAMPs. Рецепторы Толл-подобного типа экспрессируются синовиальными макрофагами, дендритными клетками и фибробластоподобными синовиоцитами. Их активация запускает каскад внутриклеточных сигналов, включая NF- κB , что приводит к высвобождению широкого спектра воспалительных медиаторов [19]. Данный механизм, опосредующий эскалацию воспалительного ответа, презентацию антигена и активацию адаптивного иммунитета, представляет собой дополнительный путь персистенции воспаления

при РА, формирующий порочный круг аутоиммунного процесса, поддерживаемый циркуляцией клеточных фрагментов и цитруллинированных белков [20].

Существенную роль в патофизиологии РА играют митохондриальная дисфункция и окислительный стресс. Синовиальная среда характеризуется повышенной продукцией активных форм кислорода, что индуцирует окислительную модификацию липидов, белков и ДНК [21]. Митохондриальная дисфункция в иммунных и стромальных клетках не только усиливает продукцию активных форм кислорода, но и нарушает энергетический метаболизм, способствуя формированию провоспалительного фенотипа. Следует подчеркнуть, что активные формы кислорода активируют ключевые сигнальные пути, а также участвуют в посттрансляционных модификациях, в частности в цитруллинировании белков, что приводит к образованию неоантигенов и стимуляции выработки АЦЦП [22].

Важным звеном патогенеза признан ангиогенез, обеспечивающий миграцию иммунных клеток в синовиальную ткань. В условиях воспаления стабилизируются и активируются факторы, индуцируемые гипоксией, которые стимулируют экспрессию проангиогенных факторов, в частности фактора роста эндотелия сосудов. Неангиогенез улучшает трофику синовиальной ткани, создавая условия для пролиферации синовиоцитов и рекрутирования иммунных клеток. Фибробластоподобные синовиоциты активируются и приобретают агрессивный, опухолеподобный фенотип [23], характеризующийся неконтролируемой пролиферацией, резистентностью к апоптозу, усиленной продукцией провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ и RANKL. В совокупности указанные механизмы приводят к деградации хрящевого матрикса и эрозивному поражению костной ткани [24].

Ключевым механизмом деструкции костной ткани при РА является сигнальный путь RANK/RANKL/OPG. Лиганд RANK, экспрессируемый Т-лимфоцитами, ФПС и остеобластами, связывается с рецептором RANK на поверхности предшественников остеокластов, инициируя их дифференцировку в зрелые остеокласты и резорбцию кости [25]. Остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) функционирует как рецепторловушка, конкурентно ингибирующей взаимодействие RANKL с RANK. При РА концентрация OPG, как правило, снижена, что способствует активации остеокластогенного каскада. Дефицит OPG потенцирует остеокластогенез, приводя к формированию фокальных костных эрозий и системному снижению минеральной плотности костной ткани, характерных для клинической картины РА [26].

Описанные молекулярные механизмы функционируют в рамках динамической взаимосвязанной сети, обуславливающей хроническое течение и прогрессирование ревматоидного артрита. Данные процессы представляют множественные мишени для таргетного терапевтического вмешательства, а продолжающиеся фундаментальные и клинические исследования



направлены на идентификацию новых регуляторных звеньев и потенциальных фармакологических агентов, способных прервать патологический каскад и восстановить иммунный гомеостаз [27].

Генетические и эпигенетические факторы риска развития ревматоидного артрита

Современные представления об этиопатогенезе РА свидетельствуют о том, что его развитие детерминировано генетической предрасположенностью, при этом эпигенетические механизмы в сочетании с кумулятивным воздействием факторов окружающей среды инициируют и поддерживают патологический процесс [28]. Если генетические факторы определяют индивидуальную восприимчивость организма, то эпигенетические модификации регулируют экспрессию генов без изменения нуклеотидной последовательности ДНК, внося существенный вклад в клиническую гетерогенность заболевания, иммунную дисрегуляцию и вариабельность ответа на терапию. Совокупность указанных молекулярных механизмов формирует основу иммунопатогенетического каскада, характерного для РА. Среди генетических детерминант наиболее изученным и клинически значимым является локус HLA-DRB1 в составе главного комплекса гистосовместимости класса II на хромосоме 6. Отдельные аллели данного гена содержат консервативную аминокислотную последовательность, известную как общий эпитоп и локализованную в гипервариабельной области молекулы [29]. Наличие SE ассоциировано с повышенной восприимчивостью к РА, более тяжелым течением заболевания и высоким уровнем АЦЦП. Носительство аллелей HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*0401 и HLA-DRB1*0404, содержащих SE, достоверно повышает риск развития РА. При сочетании с факторами внешней среды, в частности с курением, способствующим цитруллинированию белков в легочной ткани, риск манифестации заболевания мультипликативно возрастает.

В ходе полногеномных поисков ассоциаций помимо локусов главного комплекса гистосовместимости идентифицирован ряд не-HLA-генетических вариантов, ассоциированных с РА [30]. Данные полиморфизмы локализованы в генах, регулирующих иммунный ответ, воспаление и внутриклеточную сигнализацию. В частности, ген RTPN22 кодирует протеинтирозинфосфатазу, модулирующую сигнальную трансдукцию T-клеточного рецептора; полиморфизм R620W нарушает механизмы иммунной толерантности, повышая риск развития аутоиммунной патологии. Вариации в гене транскрипционного фактора STAT4 усиливают цитокиновую сигнализацию, преимущественно в путях ИЛ-12 и ИЛ-23, что коррелирует с более агрессивным течением РА. Поскольку отдельные генетические варианты характеризуются умеренным эффектом в изоляции, их аддитивное взаимодействие может существенно повышать совокупный риск восприимчивости к заболеванию и его прогрессирования.

Эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК и посттрансляционные модификации гистонов,

занимают центральное место в регуляции экспрессии генов, обеспечивая клеточно- и контекст-специфичный контроль иммунологических процессов [31]. При РА выявлены альтерированные профили метилирования в иммунных клетках и ФПС, что приводит к дисбалансу иммунного ответа – гиперэкспрессии провоспалительных генов на фоне супрессии регуляторных сигнальных путей. В частности, гипометилирование промоторных регионов генов, кодирующих ИЛ-6, ФНО- α и матриксные металлопротеиназы, способствует формированию агрессивного фенотипа ФПС, усугубляющего деструкцию суставных структур. Параллельно с этим гиперметилирование промоторов противовоспалительных генов ассоциировано с утратой иммунорегуляторной функции и персистенцией воспаления [32].

Модификации гистонов (ацетилирование, метилирование) представляют дополнительный уровень регуляции доступности хроматина и транскрипционной активности. Гистонацетилтрансфераза и гистондеацетилаза модулируют экспрессию цитокинов и ферментов, деградирующих внеклеточный матрикс. Вероятно, дисрегуляция данных эпигенетических механизмов вносит существенный вклад в дисфункцию суставной ткани и поддержание хронического синовиального воспаления.

Важным компонентом эпигенетической регуляции являются микроРНК, осуществляющие посттранскрипционный контроль экспрессии генов посредством связывания с матричными РНК и индукции их деградации или ингибирования трансляции [33]. Многочисленные исследования демонстрируют достоверное изменение профилей экспрессии микроРНК (миР) в синовиальной ткани, периферической крови и иммунных клетках пациентов с РА. В частности, повышенные уровни миР-146а и миР-155 в синовиальной оболочке усиливают воспалительную сигнализацию посредством таргетинга негативных регуляторов пути NF- κ B. Напротив, снижение экспрессии миР-124а, функционирующей как негативный регулятор воспаления, вероятно, способствует гиперпродукции провоспалительных медиаторов. Указанные микроРНК не только участвуют в патогенезе РА, но и могут стать перспективными биомаркерами для диагностики, прогнозирования течения заболевания и оценки ответа на терапию [34].

В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что патогенез РА обусловлен не изолированной генетической предрасположенностью, а сложным взаимодействием генетических детерминант и эпигенетической регуляции, совместно определяющих иммунную функцию, активность синовиоцитов и интенсивность воспалительного ответа. Нейроиммунные взаимодействия при РА увеличивают уровень молекулярной сложности, влияющий на клиническую манифестацию и качество жизни пациентов. Понимание молекулярных механизмов заболевания открывает перспективы для разработки персонализированных терапевтических стратегий и позволяет дифференцировать вклад генетических и эпигенетических факторов у конкретных пациентов.

Факторы риска окружающей среды и образа жизни

Если генетические и эпигенетические механизмы формируют базис восприимчивости к РА, то факторы внешней среды и образа жизни играют детерминирующую роль в манифестации и прогрессировании заболевания [35]. Экзогенные воздействия в совокупности с иммунологическим статусом и генетической обусловленностью способны нарушать иммунную толерантность, инициировать аутоиммунные процессы и поддерживать хроническое системное воспаление низкой степени активности. Накопленные эпидемиологические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что модифицируемые факторы образа жизни – курение, характер питания, ожирение, экспозиция экзогенных патогенов – вносят существенный вклад в инициацию, патогенез и тяжесть течения РА [36].

Курение табака – один из наиболее достоверно установленных и клинически значимых факторов риска развития РА. В эпидемиологических исследованиях убедительно продемонстрирована ассоциация курения с серопозитивным вариантом заболевания, причем она была наиболее выражена у носителей определенных аллелей общего эпитопа HLA-DRB1* [37]. Табачный дым индуцирует хроническое воспаление дыхательных путей и способствует посттрансляционным модификациям белков, в частности цитруллинированию, за счет повышения активности пептидиларгининдеминазы и конверсии остатков аргинина в цитруллин. Цитруллинированные белки функционируют как неантигены, запускающие аутоиммунный ответ и стимулирующие продукцию АЦЦП [38]. Помимо индукции цитруллинирования курение нарушает регуляцию воспалительного ответа, усиливает окислительный стресс и снижает эффективность базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Загрязнители атмосферного воздуха, включая мелкодисперсные взвешенные частицы (PM_{2.5} и PM₁₀), диоксид азота и озон, также ассоциированы с повышенным риском развития РА. Предполагаемые механизмы данного влияния включают индукцию легочного воспаления и системную иммунную активацию, эффекты которых могут потенцироваться курением.

Инфекционные агенты рассматриваются в качестве потенциальных триггеров развития РА посредством механизма молекулярной мимикрии. Структурное сходство микробных антигенов с белками макроорганизма индуцирует перекрестные иммунные реакции.

В контексте РА изучалась роль разных бактериальных видов, включая *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* и *Mycoplasma* spp., а также вирусов, включая вирус Эпштейна – Барр, парвовирус В19 и вирусы гепатита. Установлено, что вирус Эпштейна – Барр способен инфицировать В-лимфоциты и стимулировать продукцию аутоантител. Особое внимание уделяется пародонтальным патогенам, таким как *Porphyromonas gingivalis*, обладающим пептидиларгининдеминазной активностью и способностью цитруллинировать белки хозяина. Данный механизм обеспечивает патогенетическую связь между хронической инфекцией,

нарушением иммунной толерантности и инициацией аутоиммунного процесса при РА.

Факторы образа жизни, включая характер питания, ожирение и состав микробиоты кишечника, представляют собой значимые модифицируемые детерминанты, модулирующие иммунный ответ и риск развития РА. Ожирение характеризуется как состояние хронического системного воспаления низкой степени активности, обусловленное повышенной секрецией адипокинов и провоспалительных цитокинов. Кроме того, жировая ткань функционирует как иммунологически активный резервуар, способный усиливать системное воспаление и потенцировать аутоиммунные процессы.

Диетические паттерны с преобладанием красного мяса, насыщенных жиров и ультраобработанных продуктов ассоциированы с повышенным риском развития РА, тогда как противовоспалительные рационы, богатые омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), фруктами и овощами, могут оказывать протективный эффект. В проспективном когортном исследовании с участием 32 000 женщин при медиане наблюдения 7,5 года было зарегистрировано 205 случаев РА [39]. Потребление длинноцепочечных омега-3-ПНЖК более 0,21 г/сут уменьшало риск развития заболевания на 35% по сравнению с низким уровнем потребления. Регулярное употребление одной и более порций рыбы в неделю коррелировало со снижением риска развития РА на 29% [39]. Протективный эффект жирных сортов рыбы (сардины, дорадо, сибас, лосось) обусловлен высоким содержанием эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, обладающих выраженными противовоспалительными свойствами. Данные ПНЖК модулируют воспалительный ответ посредством ингибирования экспрессии молекул адгезии, хемотаксиса лейкоцитов и подавления продукции провоспалительных цитокинов, синтезируемых из омега-6-жирных кислот.

Микробиом кишечника, играющий ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза, у пациентов с РА нередко характеризуется качественными и количественными нарушениями. Дисбиоз может проявляться дефицитом комменсальных видов, утратой эссенциальных таксонов или избыточной пролиферацией потенциально патогенных микроорганизмов, что способно нарушать целостность кишечного барьера и модулировать системные иммунные процессы. Отдельные представители микробиоты, в частности *Prevotella copri*, ассоциированы с ранней манифестацией РА и усилением системного воспаления, опосредованного Th17-лимфоцитами.

Клинические исследования демонстрируют, что у пациентов с РА наблюдается достоверно измененный состав кишечной флоры и сниженное α-разнообразие микробиоты по сравнению со здоровыми индивидами. Впервые у больных РА была выявлена колонизация такими бактериями, как *Clostridium perfringens* и *Eubacterium aerofaciens*. Характерными чертами микробиоценоза при РА являются увеличение численности анаэробных коккоидных форм и факультатив-

ных аэробов на фоне снижения доли лактобактерий, что сопровождается уменьшением ферментативной активности микробиоты и расширением спектра оппортунистических видов. Указанные изменения ассоциированы с повышенным риском развития коморбидной патологии, а длительность заболевания и титры аутоантител – со снижением α -разнообразия кишечной микробиоты, что может рассматриваться как потенциальный маркер прогрессирования болезни. Снижение численности *Faecalibacterium* на фоне увеличения популяций *Collinsella aerofaciens* и *Eggerthella lenta* может способствовать индукции кишечного воспаления посредством продукции хемокинов и ИЛ-17А, а также посредством повышения концентрации специфических метаболитов – β -аланина, α -аминоадипиновой кислоты и аспарагина. Установлено, что обилие *Prevotella copri* положительно коррелирует с наличием впервые диагностированного, ранее не леченного РА и отрицательно – с носительством аллелей риска (аллелей HLA-DRB1 общего эпитопа), а также с обилием представителей рода *Bacteroides*.

Согласно данным, представленным D. Zhong и соавт., у пациентов с высокой активностью РА увеличены кишечные и оральные популяции *Lactobacillus salivarius*, при этом представители рода *Haemophilus* spp. достоверно истощены и их численность отрицательно коррелирует с сывороточными уровнями аутоантител [40]. Клинические исследования свидетельствуют о том, что применение пробиотических препаратов на основе лактобацилл может снизить активность заболевания и улучшить воспалительный статус у пациентов с РА. Так, отмечено достоверное уменьшение сывороточных концентраций ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО- α на фоне повышения уровня регуляторного цитокина ИЛ-10. Тем не менее эти данные требуют подтверждения в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Гормональные и гендерные детерминанты вносят существенный вклад в восприимчивость к РА и клиническую экспрессию заболевания. Эпидемиологические данные подтверждают преобладание заболеваемости РА среди женщин (соотношение женщин и мужчин приблизительно составляет 3:1), что указывает на возможную модулирующую роль половых стероидов – эстрогенов и прогестерона – в регуляции иммунного ответа [37]. Эстрогены оказывают многогранное влияние на иммунную систему, преимущественно стимулируя активацию В-лимфоцитов и продукцию аутоантител, что может объяснять повышенную распространенность аутоиммунной патологии в женской популяции [41]. Физиологические гормональные сдвиги, связанные с беременностью, послеродовым периодом и менопаузой, существенно модулируют активность РА. Примечательно, что в период гестации наблюдается снижение клинической активности заболевания, что связывают с иммунологической адаптацией, направленной на поддержание толерантности к плоду. Однако в послеродовом периоде нередко регистрируется обострение симптоматики. Установлено, что оральные контрацептивы и заместительная гормональная

терапия также способны оказывать модулирующее влияние на риск развития РА. Необходимо отметить, что результаты данных исследований противоречивы и зависят от дозы, длительности приема и индивидуальной генетической предрасположенности [3].

Экологические факторы и особенности образа жизни представляют собой неотъемлемый компонент патогенеза РА, действие которого реализуется через сложное взаимодействие с генетическими и эпигенетическими детерминантами. Своевременная идентификация и коррекция модифицируемых факторов риска – курения, ожирения, нерационального питания и пародонита – способны значимо повлиять не только на первичную профилактику РА, но и на стратегию ведения пациентов с уже верифицированным диагнозом.

Более того, понимание молекулярных механизмов, посредством которых экзогенные воздействия влияют на иммунную функцию и нарушение толерантности, открывает новые возможности для разработки таргетных персонализированных терапевтических интервенций. Интеграция данных подходов в клиническую практику позволяет перейти от универсальных схем лечения к прецизионной медицине, учитывающей профиль риска и патогенетические особенности течения заболевания у конкретного пациента.

Нутритивные факторы в профилактике ревматоидного артрита

В последние годы растет интерес к изучению роли нутритивных факторов в модуляции иммунного ответа и профилактике аутоиммунных заболеваний, включая РА. Накопленные данные позволяют выделить несколько диетических стратегий, обладающих потенциальным протективным воздействием.

Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о протективном эффекте регулярного потребления жирных сортов рыбы в отношении развития РА. Данный факт, вероятно, опосредован противовоспалительными свойствами длинноцепочечных омега-3-ПНЖК – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, содержащихся в рыбьем жире [42]. Механизмы действия данных соединений включают ингибирование синтеза провоспалительных эйкозаноидов из омега-6-жирных кислот, модуляцию экспрессии генов, связанных с воспалением, и влияние на функциональную активность иммунных клеток.

В рамках девятилетнего когортного исследования установлено, что приверженность средиземноморскому типу питания, характеризующемуся высоким потреблением овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, оливкового масла, умеренным употреблением рыбы и низким потреблением красного мяса и ультраобработанных продуктов, ассоциирована со снижением риска развития РА [43]. Полученные результаты позволили сделать вывод, что соблюдение принципов средиземноморской диеты демонстрирует устойчивый протективный сигнал в популяционных исследованиях, что может быть обусловлено синергичным действием отдельных компонентов рациона.

Результаты недавних исследований, основанных на методах Менделевской рандомизации, выявили причинно-следственные связи между потреблением цельнозерновых продуктов и жирной рыбы и снижением риска развития РА. Эти данные предоставляют генетически обоснованные доказательства того, что определенные диетические паттерны могут уменьшать индивидуальную восприимчивость к заболеванию, минимизируя влияние конфаундинга, характерного для наблюдательных исследований [42].

Результаты систематических обзоров указывают на то, что соблюдение противовоспалительного рациона (средиземноморская диета, растительно-ориентированное питание с минимизацией ультраобработанных продуктов) коррелирует со снижением сывороточных концентраций маркеров системного воспаления, таких как С-реактивный белок и ИЛ-6, и может способствовать как снижению риска развития РА, так и отсрочке манифестации заболевания [44].

Несмотря на обнадеживающие данные, следует подчеркнуть, что большинство исследований носят наблюдательный характер и для формирования окончательных рекомендаций необходимы крупные рандомизированные контролируемые испытания. Тем не менее интеграция принципов рационального питания в комплексную стратегию профилактики РА и ведения пациентов с РА представляется целесообразным решением, потенциально способным улучшить долгосрочные клинические исходы.

Современные терапевтические стратегии и направления будущих исследований

Современные достижения в расшировке молекулярных механизмов РА обусловили кардинальный пересмотр терапевтических стратегий – от симптоматического лечения к раннему назначению препаратов, подавляющих ключевые сигнальные пути патогенеза. Развитие иммунопатогенетических концепций послужило основой для перехода от неспецифической иммуносупрессии к персонализированной терапии, направленной на селективную модуляцию системного и локального воспаления. Главная цель данных вмешательств – улучшение клинических исходов, достижение ремиссии или низкой активности заболевания, а также минимизация риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) стали первым классом генно-инженерных биологических препаратов для лечения РА. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирована их способность не только купировать симптомы и подавлять воспаление, но и замедлять структурное прогрессирование заболевания, улучшая качество жизни пациентов. Антагонисты рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-1 эффективны у больных с недостаточным ответом на традиционные БПВП или их непереносимостью. Тем не менее блокада отдельных цитокинов не обеспечивает достижения цели лечения у всех пациентов, что стимулирует поиск альтернативных терапевтических мишеней.

Открытие внутриклеточных сигнальных каскадов, опосредующих цитокиновый ответ, способствовало разработке ингибиторов JAK – таргетных синтетических БПВП (тофацитиниба, барицитиниба, упадацитиниба, филготиниба). Данные препараты модулируют путь JAK/STAT и экспрессию провоспалительных генов. Кроме того, они обладают рядом преимуществ, включая пероральный прием, короткий период полувыведения и низкую иммуногенность [45]. Однако их применение требует тщательного мониторинга безопасности, в частности риска развития инфекционных осложнений, тромбоэмболических событий и нарушения липидного обмена.

Перспективным направлением исследований является активация ФПС и процессов ангиогенеза. Агрессивный фенотип ФПС, характеризующийся продукцией матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов, потенциально может модулироваться посредством ингибирования сигнальных путей NF- κ B, MAPK, PI3K/Акт или эпигенетических регуляторов. Подавление ангиогенеза, нацеленное на фактор роста эндотелия сосудов или факторы, индуцируемые гипоксией, теоретически способно ограничивать васкуляризацию синовиальной оболочки и рекрутирование иммунных клеток, хотя данные подходы остаются в стадии экспериментального изучения и требуют дальнейшей клинической валидации [46].

В настоящее время в рамках клинических исследований активно оцениваются новые молекулярные мишени, что позволит расширить арсенал терапевтических возможностей. К перспективным классам препаратов относятся ингибиторы тирозинкиназы Брутона, модулирующие В-клеточную и миелоидную сигнализацию, антагонисты гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата, влияющие на миграцию лимфоцитов [47]. Особое внимание уделяется комбинированным стратегиям, одновременно воздействующим на множественные патогенетические пути, что может иметь принципиальное значение для ведения пациентов с рефрактерными формами заболевания [48].

Несмотря на существенный прогресс в изучении молекулярных основ РА, сохраняется ряд фундаментальных вопросов, решение которых требует комплексного междисциплинарного подхода. Необходимо интеграция передовых технологий, стратификация пациентов и использование многомерных биологических данных в рамках комплексных подходов (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика).

Одной из наиболее актуальных проблем остается недостаточная изученность механизмов, определяющих клиническую гетерогенность РА и вариабельность его прогрессирования. Ревматоидный артрит представляет собой гетерогенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений, разнообразным течением и дифференцированным ответом на терапию. Хотя современные данные обеспечивают глубокое понимание роли Т- и В-лимфоцитов, цитокинового каскада и ФПС в поддержании суставного воспаления и деструкции,



механизмы инициации заболевания, а также ранние детерминанты, обуславливающие переход от субклинического аутоиммунитета к манифестному артриту, остаются недостаточно изученными.

Существующие методологические подходы, позволяющие изучить механизмы нарушения иммунной толерантности, разработаны недостаточно, особенно в контексте объяснения вариабельности клинических проявлений у разных пациентов. Пробелы в теоретических знаниях существенно затрудняют возможности ранней диагностики, стратификации рисков и разработки эффективных стратегий первичной и вторичной профилактики заболевания. Преодоление указанных ограничений является ключевым условием для перехода к прецизионной медицине в ревматологии.

Внедрение принципов персонализированной и предиктивной медицины представляется одной из приоритетных задач современных исследований в ревматологии. Персонализированный подход предполагает выбор терапевтической стратегии с учетом особенностей пациента (генетическая предрасположенность, серологический профиль, иммунный статус, коморбидность) для оптимизации лечения. Предиктивная медицина направлена на идентификацию моделей риска на основе интеграции клинических и молекулярных данных с целью разработки стратегий раннего вмешательства, определения оптимальных сроков эскалации терапии и выделения группы пациентов с высоким риском тяжелого течения или быстрого прогрессирования суставной деструкции. Такие подходы позволяют осуществлять своевременную стратификацию больных и принимать обоснованные решения об интенсификации лечения на доклинических или ранних стадиях заболевания.

Вместе с тем успешная валидация и внедрение предиктивных моделей в клиническую практику невозможны без проведения надежных лонгитюдных исследований с участием репрезентативных когорт, а также без стандартизации методов сбора и анализа релевантных биомаркеров и клинических параметров. Только при условии унификации методологических подходов становится возможным корректное сопоставление данных разных популяций и медицинских центров, что является необходимым условием для трансляции предиктивных инструментов в рутинную клиническую практику.

Перспективным направлением является использование технологий искусственного интеллекта и машинного обучения, способствующих интеграции масштабных омиксных данных и подходов системной биологии. Данные методы позволяют кластеризовать пациентов согласно молекулярным фенотипам, моделировать траектории заболевания и прогнозировать терапевтический ответ, поддерживая принятие клинических решений. Однако успешная трансляция таких подходов в реальную клиническую практику требует решения проблем стандартизации данных, обеспечения доступа к биологическим образцам, развития вычислительной инфраструктуры и соблюдения этических норм.

Заключение

Современный этап развития ревматологии характеризуется существенным прогрессом в расшифровке молекулярных механизмов РА. Установлена ключевая роль aberrаций врожденного и адаптивного иммунитета, активации провоспалительных цитокинов, фибробластоподобных синовиоцитов, окислительного стресса, ангиогенеза и сигнального пути RANK/RANKL/OPG в поддержании хронического воспаления и резорбции костной ткани. На молекулярном уровне восприимчивость к заболеванию и вариабельность его течения определяются сложным взаимодействием генетической предрасположенности, эпигенетических модификаций и дисрегуляции микроРНК.

Ввиду выраженной клинической гетерогенности РА и вариабельности терапевтического ответа внедрение принципов персонализированной и предиктивной медицины становится критически важным. Предиктивные модели, интегрирующие клинико-молекулярные данные, обладают потенциалом для идентификации пациентов с риском тяжелого прогрессирования, однако их валидация требует проведения проспективных исследований и стандартизации методологий. Интеграция комплексных подходов (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, эпигеномика) и системной биологии позволяет изучать регуляторные сети патогенеза, выявлять новые терапевтические мишени и молекулярные сигнатуры ответа на лечение.

Развитие технологий искусственного интеллекта и машинного обучения ускоряет обработку больших массивов данных для кластеризации пациентов, моделирования траекторий заболевания и прогнозирования эффективности терапии. Вместе с тем трансляция прецизионных подходов в клиническую практику требует решения вопросов стандартизации данных, обеспечения доступа к биологическим образцам, развития вычислительной инфраструктуры и соблюдения этических норм.

Несмотря на наличие эффективных средств антицитокиновой терапии и ингибиторов JAK, а также прогресс в использовании биомаркеров (РФ, АЦЦП), проблема рефрактерных форм заболевания и вариабельности ответа на лечение остается актуальной. Устранение существующих пробелов в знаниях, внедрение персонализированных стратегий и использование данных системного уровня являются приоритетными направлениями для трансформации медицинской помощи пациентам с РА. Взаимосвязь молекулярных, экологических и поведенческих факторов формирует динамическую сеть патогенеза, изучение которой требует комплексного междисциплинарного подхода и тесной интеграции фундаментальной науки с клинической практикой. ☼

Конфликт интересов. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268-4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 290–331.
2. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2023–2038.
3. Romão V.C., Fonseca J.E. Etiology and risk factors for rheumatoid arthritis: a state-of-the-art review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 689698.
4. Miyauchi E., Shimokawa C., Steimle A., et al. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2023; 23 (1): 9–23.
5. Finckh A., Gilbert B., Hodkinson B., et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022; 18 (10): 591–602.
6. Brown P., Pratt A.G., Hyrich K.L. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2024; 384: e070856.
7. Moadab F., Khorramdelazad H., Abbasifard M. Role of CCL2/CCR2 axis in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: latest evidence and therapeutic approaches. *Life Sci.* 2021; 269: 119034.
8. Lopez-Oliva I., Malcolm J., Culshaw S. Periodontitis and rheumatoid arthritis – global efforts to untangle two complex diseases. *Periodontol.* 2000. 2024.
9. Edilova M.I., Akram A., Abdul-Sater A.A. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomed. J.* 2021; 44 (2): 172–182.
10. Cutolo M., Campitiello R., Gotelli E., Soldano S. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 867260.
11. Wang X., Fan D., Cao X., et al. The role of reactive oxygen species in the rheumatoid arthritis-associated synovial microenvironment. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (6): 1153.
12. Bačenková D., Trebuňová M., Morochovič R., et al. Interaction between mesenchymal stem cells and the immune system in rheumatoid arthritis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (8): 941.
13. Masoumi M., Alesaeidi S., Khorramdelazad H., et al. Role of T cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: focus on immunometabolism dysfunctions. *Inflammation*. 2023; 46 (1): 88–102.
14. Kondo N., Kuroda T., Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (20): 10922.
15. Panichi V., Costantini S., Grasso M., et al. Innate immunity and synovitis: key players in osteoarthritis progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (22): 12082.
16. Moreira F.R.C., de Oliveira T.A., Ramos N.E., et al. The role of renin angiotensin system in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Mol. Biol. Rep.* 2021; 48 (9): 6619–6629.
17. Huang J., Hong W., Wan M., Zheng L. Molecular mechanisms and therapeutic target of NETosis in diseases. *MedComm (2020)*. 2022; 3 (3): e162.
18. Mueller A.L., Payandeh Z., Mohammadkhani N., et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new treatment strategies. *Cells*. 2021; 10 (11): 3017.
19. Unterberger S., Davies K.A., Rambhatla S.B., Sacre S. Contribution of Toll-like receptors and the NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunotargets Ther.* 2021; 10: 285–298.
20. Carroll K.A., Sawden M., Sharma S. DAMPs, PAMPs, NLRs, RIGs, CLRs and TLRs – understanding the alphabet soup in the context of bone biology. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2025; 23 (1): 6.
21. López-Armada M.J., Fernández-Rodríguez J.A., Blanco F.J. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11 (6): 1151.
22. Kaur G., Sharma A., Bhatnagar A. Role of oxidative stress in pathophysiology of rheumatoid arthritis: insights into NRF2-KEAP1 signalling. *Autoimmunity*. 2021; 54 (7): 385–397.
23. Tuckermann J., Adams R.H. The endothelium-bone axis in development, homeostasis and bone and joint disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021; 17 (10): 608–620.
24. Kresno S.B., Gondhowiardjo S. Disregulation process of cancer cell proliferation. *Acta Med. Indones.* 2004; 36 (3): 169–176.
25. Di Cicco G., Marzano E., Mastrostefano A., et al. The pathogenetic role of RANK/RANKL/OPG signaling in osteoarthritis and related targeted therapies. *Biomedicines*. 2024; 12 (10): 2292.
26. Kılıç D., Erbaş O. Osteoprotegerin and RANKL levels of gingival crevicular fluid in periodontal disease. *J. Exp. Basic. Med. Sci.* 2021; 2 (3): 283–288.
27. Zhao J., Guo S., Schrodi S.J., He D. Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis: mechanisms and clinical implications. *Front. Immunol.* 2021; 12: 790122.
28. Jarmakiewicz-Czaja S., Zielińska M., Sokal A., Filip R. Genetic and epigenetic etiology of inflammatory bowel disease: an update. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (12): 2388.
29. Parmar S., Easwaran H. Genetic and epigenetic dependencies in colorectal cancer development. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.)*. 2022; 10: goac035.
30. Njei B., Al-Ajlouni Y.A., Ugwendum D., Genetic and epigenetic determinants of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in lean individuals: a systematic review. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 9: 11.

31. Payet M., Dargai F., Gasque P., Guillot X. Epigenetic regulation (including micro-RNAs, DNA methylation and histone modifications) of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (22): 12170.
32. Yang C., Li D., Teng D., et al. Epigenetic regulation in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 859400.
33. Ergin K., Çetinkaya R. Regulation of MicroRNAs. *Methods Mol. Biol.* 2022; 2257: 1–32.
34. Liao H., Zheng J., Lu J., Shen H.L. NF- κ B signaling pathway in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic potential. *Mol. Neurobiol.* 2025; 62 (6): 6998–7021.
35. Schäfer C., Keyßer G. Lifestyle factors and their influence on rheumatoid arthritis: a narrative review. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (23): 7179.
36. Venetsanopoulou A.I., Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. Epidemiology and risk factors for rheumatoid arthritis development. *Mediterr. J. Rheumatol.* 2023; 34 (4): 404–413.
37. Desai N., Federico L., Baker J.F. Lifestyle, hormonal, and metabolic environmental risks for rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2022; 48 (4): 799–811.
38. Venetsanopoulou A.I., Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. Epidemiology of rheumatoid arthritis: genetic and environmental influences. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2022; 18 (9): 923–931.
39. Nikiphorou E., Philippou E. Nutrition and its role in prevention and management of rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2023; 22 (7): 103333.
40. Zhong D., Wu C., Zeng X., Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37 (1): 25–34.
41. Novella-Navarro M., Plasencia-Rodríguez C., Nuño L., Balsa A. Risk factors for developing rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis and inflammatory arthralgia. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 668898.
42. Wang Y., Hu S., Zhang W., et al. Dietary factors and rheumatoid arthritis: new perspectives from a Mendelian randomisation analysis. *Br. J. Nutr.* 2025; 133 (1): 107–117.
43. Hu P., Kam-Pui Lee E., Li Q., et al. Mediterranean diet and rheumatoid arthritis: a nine-year cohort study and systematic review with meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2025; 79 (9): 888–896.
44. Shekhar K.V., Pathak M.M., Pisulkar G. Diet and lifestyle impact on rheumatoid arthritis: a comprehensive review. *Cureus.* 2023; 15 (11): e48625.
45. Benucci M., Bernardini P., Coccia C., et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 2023; 22 (4): 103276.
46. Wu Z., Ma D., Yang H., et al. Fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: surface markers and phenotypes. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 93: 107392.
47. Zarrin A.A., Bao K., Lupardus P., Vucic D. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021; 20 (1): 39–63.
48. Lee D.S.W., Rojas O.L., Gommerman J.L. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021; 20 (3): 179–199.

Molecular Mechanisms and Risk Factors in Rheumatoid Arthritis: a Narrative Review

E.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Eugenia S. Aronova, eugpozd@mail.ru

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by progressive synovitis, joint destruction, and systemic manifestations. The pathogenesis of RA is due to a complex interaction of genetic predisposition (in particular, HLA-DRB1 alleles of the common epitope), epigenetic modifications and environmental factors (smoking, infections, intestinal dysbiosis), which leads to impaired immune tolerance and chronic inflammation. Dysregulation of innate and adaptive immunity, activation of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-17), pannus formation, and osteoclastogenesis via the RANK/RANKL/OPG pathway play a key role. Intracellular NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways, oxidative stress, and angiogenesis support persistent inflammation and articular destruction. Modern therapy for RA has evolved from symptomatic treatment to targeted inhibition of molecular targets. Biologics (anti-TNF- α , anti-IL-6) and JAK inhibitors demonstrate high efficacy, but the variability of response stimulates the search for personalized strategies. The integration of multi-omics technologies, artificial intelligence and predictive medicine opens prospects for early diagnosis, risk stratification and individualization of treatment. Correction of modifiable factors (smoking, nutrition, obesity) remains an important component of prevention of development RA and comprehensive management of patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, cytokines, tumor necrosis factor α -inhibitors, rituximab, genetically engineered biological drugs, smoking, gut microbiome, artificial intelligence