

Прогнозирование эффективности терапии тофацитинибом по экспрессии генов провоспалительных цитокинов и протеаз в культивированных клетках крови больных ревматоидным артритом

Маркова Г.А., Четина Е.В., Сатыбалдыев А.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Эффективность персонализированной терапии ревматоидного артрита (РА) связана с правильным выбором лекарственного препарата и возможностью прогнозирования его эффекта до начала лечения.

Цель исследования — изучение у пациентов с РА связи исходной экспрессии генов, ответственных за резорбцию кости и суставного хряща (матриксная металлопротеиназа 9 — ММП9, — катепсин К) и воспаление (фактор некроза опухоли α — ФНО α — и интерлейкин 1 β — ИЛ1 β), в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), культивированных с тофацитинибом (ТОФА), с результатами терапии.

Пациенты и методы. Обследовано 12 пациентов с РА, ранее не получавших ТОФА. Средний возраст больных составил 51 год, средняя продолжительность заболевания — 37,6 мес. У 6 пациентов после 3 мес терапии ТОФА наступила ремиссия, у остальных сохранялась высокая и умеренная активность заболевания.

МКПК выделяли перед терапией с использованием градиента плотности фикола и культивировали в присутствии 100 нМ ТОФА в течение 48 ч. Общую РНК, полученную из этих клеток, использовали для анализа экспрессии генов ММП9, катепсина К, ИЛ1 β и ФНО α с помощью количественной полимеразной цепной реакции обратной транскрипции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. ТОФА способен модифицировать экспрессию генов в культивированных МКПК больных РА по сравнению с контрольными клетками. Исходная экспрессия всех исследованных генов была значительно повышена в культивированных с ТОФА клетках у пациентов с сохранявшейся высокой и умеренной активностью заболевания на фоне терапии, в то время как экспрессия гена ФНО α была значительно снижена у больных, достигших ремиссии.

Заключение. У пациентов с РА, ранее не получавших ТОФА, снижение экспрессии гена ФНО α в клетках крови, культивированных с данным препаратом до начала терапии, может являться прогностическим биомаркером достижения ремиссии на фоне терапии ТОФА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тофацитиниб; экспрессия генов; культивированные мононуклеарные клетки периферической крови; прогностические биомаркеры; фактор некроза опухоли α .

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Маркова ГА, Четина ЕВ, Сатыбалдыев АМ. Прогнозирование эффективности терапии тофацитинибом по экспрессии генов провоспалительных цитокинов и протеаз в культивированных клетках крови больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(5):22–27. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-22-27

Predicting the efficacy of tofacitinib therapy based on gene expression of proinflammatory cytokines and proteases in cultured blood cells of patients with rheumatoid arthritis

Markova G.A., Chetina E.V., Satybaldyev A.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The effectiveness of personalized therapy for rheumatoid arthritis (RA) is associated with the correct choice of the drug and the ability to predict its effect before starting the treatment.

Objective: to study in patients with RA the relationship between results of therapy and initial expression of genes responsible for bone and articular cartilage resorption (matrix metalloproteinase 9 — MMP9, — cathepsin K) and inflammation (tumor necrosis factor α — TNF α — and interleukin 1 β — IL1 β) in mononuclear cells of peripheral blood (PBMC), cultured with tofacitinib (TOFA).

Patients and methods. We examined 12 patients with RA who had not previously received TOFA. The average age of the patients was 51 years, the average duration of the disease was 37.6 months. After 3 months of TOFA therapy, 6 patients achieved remission, while the rest had high and moderate disease activity.

PBMC were isolated before therapy using a Ficoll density gradient and cultured in the presence of 100 nM TOFA for 48 h. Total RNA obtained

from these cells was used to analyze the expression of MMP9, cathepsin K, IL1 β , and TNF α genes using a real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction.

Results and discussion. TOFA is able to modify gene expression in cultured PBMC from RA patients compared to control cells. The initial expression of all the studied genes was significantly increased in cultured with TOFA cells of patients with persistent high and moderate disease activity during therapy, while TNF α gene expression was significantly reduced in patients who achieved remission.

Conclusion. In patients with RA who have not previously received TOFA, a decrease in TNF α gene expression in blood cells cultured with this drug before the start of therapy may be a prognostic biomarker for achieving remission during TOFA therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; tofacitinib; gene expression; cultured peripheral blood mononuclear cells; predictive biomarkers; tumor necrosis factor- α .

Contact: Elena Vasilievna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Markova GA, Chetina EV, Satybaldyev AM. Predicting the efficacy of tofacitinib therapy based on gene expression of proinflammatory cytokines and proteases in cultured blood cells of patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):22–27. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-22-27

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание, представляющее собой системный многофакторный воспалительный процесс с поражением суставов [1, 2]. Синовиальная оболочка играет важную роль в патогенезе РА, поскольку активированные фибробластоподобные синовиоциты продуцируют простагландины, цитокины, хемокины, ферменты, разрушающие матрикс, ангиогенные факторы и молекулы адгезии, которые участвуют в активации тканей [3]. Кроме того, синовиальная ткань инвазируется макрофагами и активированными лимфоцитами. Т-лимфоциты способны продуцировать провоспалительные цитокины, преимущественно из суперсемейства фактора некроза опухолей (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ), а также факторы роста. В-лимфоциты связаны с продукцией аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [1]. В дальнейшем проникновение в суставной хрящ и костную ткань деградирующих ферментов, в первую очередь матриксных металлопротеиназ (ММП) и катепсинов, активируемых провоспалительными цитокинами, приводит к разрушению этих тканей [4]. Для предотвращения структурных повреждений, подавления активности заболевания, воспаления и боли при РА используют нестероидные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Однако не все больные одинаково отвечают на лечение, а клиническая ремиссия наблюдается только в 30–60% случаев [5]. Поэтому прогнозирование индивидуального ответа на терапию до начала ее применения имеет большое значение.

Тофацинитиб (ТОФА) — ингибитор Янус-киназы (JAK) 1/3, который подавляет активность внутриклеточных тирозинкиназ [6]. Было показано, что ТОФА значительно превосходит по эффективности метотрексат при лечении бионаивных больных или пациентов с неадекватным ответом на ГИБП [7]. Однако некоторые нежелательные явления, которые могут развиваться при применении данного препарата (инфекции или тромбозомболические нарушения) ограничивают его назначение у ряда пациентов [8]. В связи с этим представляется важным прогнозировать ответ на терапию ТОФА еще до ее начала.

Поскольку периферическая кровь является самым доступным биоматериалом, а экспрессия генов — самой ранней клеточной реакцией организма на изменения окружающей среды [9], анализ экспрессии генов мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) может быть использован для оценки реакции пациента на терапию. Данные нашего ранее опубликованного исследования показали, что дости-

жение клинической ремиссии у пациентов с РА, получавших ТОФА, было связано с более низкой исходной экспрессией генов, участвующих в продукции энергии (пируваткиназы и сукцинатдегидрогеназы), по сравнению с остальными больными, в то время как отсутствие ответа на ТОФА сопровождалось высокой базальной экспрессией этих генов [10].

Другим подходом для прогнозирования ответа на терапию может быть оценка реакции культивированных клеток крови больного *in vitro*. Поскольку ТОФА ингибирует сигнальные пути провоспалительных цитокинов, которые в дальнейшем участвуют в продукции ММП и активации остеокластов, задействованных в разрушении хряща и кости [11], было предположено, что у больных РА анализ экспрессии генов в клетках крови, культивированных с ТОФА, перед терапией может оказаться полезным для персонализированного прогнозирования эффективности лечения.

Пациенты и методы. В исследование было включено 12 пациенток с РА, удовлетворявших критериям ACR (American College of Rheumatology) 2010 г., ранее не получавших ТОФА. Средний возраст больных составил $51,0 \pm 14,2$ года, средняя продолжительность заболевания — 37,6 мес (от 4 до 180 мес). Исходно у 11 пациенток имелась II рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру, у 1 больной — III стадия. Большинство пациенток (91,7%) были серопозитивны по АЦЦП, а 58,3% — по РФ. Исходно 7 больных имели высокую активность РА ($\text{DAS28} > 5,1$), а 5 — умеренную ($3,2 < \text{DAS28} < 5,1$).

Показаниями к назначению ТОФА являлась рефрактерность к метотрексату (в дозе 20–25 мг/нед), в том числе у 3 пациенток в сочетании с метилпреднизолоном (8 мг/сут) и у 1 — с гидроксихлорохином (200 мг/сут). Все больные получали ТОФА (5–10 мг 2 раза в сутки) в течение 3 мес наблюдения. Через 3 мес лечения ТОФА 6 больных достигли ремиссии, у остальных сохранялась высокая ($n=3$) или умеренная ($n=3$) активность заболевания. Ремиссия определялась с использованием критериев клинической ремиссии ACR на основе упрощенной оценки по 28 суставам ($\text{DAS28} < 2,6$).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования (№ 13 от 4 июня 2015 г.) был одобрен локальным комитетом по этике, все пациенты добровольно подписали информированное согласие.

Исходно и через 3 мес оценивали активность РА по DAS28-CO2 . Нефелометрический анализ проводили на анализаторе BN-100 (Dade Bering, Германия) для определения концентраций сывороточного СРБ (пороговое значение — 5 мг/л) и IgM РФ (стандартное пороговое значение — 15 МЕд/л). АЦЦП измеряли с помощью набора для иммуно-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Клинико-лабораторная характеристика пациенток до и после терапии ТОФА, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Clinical and laboratory characteristics of patients before and after TOFA therapy, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (n=6)		p	2-я группа (n=6)		p	p до терапии
	до терапии (n=6)	через 3 мес лечения (n=6)		до терапии (n=6)	через 3 мес лечения (n=6)		
Возраст, годы [#]	46,5 [29,5; 59,5]	60 [41,5; 69]	—	—	—	0,18	—
Длительность болезни, мес [#]	30 [16,5; 108]	21 [6; 39]	—	—	—	0,42	—
СРБ, мг/мл	18,6 [2,4; 98]	3,9 [0,25; 8,6]	0,06	17,5 [8,7; 83,2]	5,2 [1; 28,5]	0,31	0,93
СОЭ, мм	30 [14; 74,5]	13 [8; 18]	0,12	35,5 [25,5; 40]	48,0 [12; 75]	0,43	0,69
DAS28	4,85 [3,6; 6,2]	1,95 [1,3; 2,2]	0,03*	6,2 [5,3; 7,0]	4,8 [3,9; 5,4]	0,03*	0,09
ΔDAS28 [#]	—	2,77 [1,9; 4,2]	—	—	1,4 [0,9; 2,1]	0,01*	—
ЧПС	5,5 [3; 11,5]	0 [0; 0,5]	0,03*	12,5 [7; 17]	2 [1; 8,5]	0,03*	0,06
ЧБС	4 [2,5; 10,5]	0 [0; 0]	—	13,5 [7; 20,5]	6,5 [1,5; 15,5]	0,06	0,04 [#]

Примечание. Значимые различия между группами пациенток: * — по критерию Вилкоксона, # — по U-критерию Манна–Уитни.

ферментного анализа (ELISA) в соответствии с рекомендациями производителя (пороговый уровень — 5 ЕД/мл для положительных антител, Axis Shield Diagnostics Limited, Великобритания).

Фракционирование клеток крови. Периферическую кровь (10 мл) собирали в пробирки Vacutainer, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту — ЭДТА (BDH, Великобритания). Образцы крови брали стандартизированным способом утром (между 07:00 и 09:00). Фракционирование цельной крови проводили с использованием градиента плотности фикола. МКПК собирали и дважды промывали фосфатно-солевым буфером.

Тест на жизнеспособность клеток. Жизнеспособность клеток крови больных РА оценивали по окрашиванию 0,2% трипановым синим через 48 ч после обработки ТОФА. Жизнеспособность клеток считали удовлетворительной, если одинаковое количество таких клеток наблюдалось в контроле (клетки, культивированные без ТОФА) или в МКПК, культивированных в присутствии ТОФА. Обе исследованные концентрации ТОФА (100 или 500 нМ) были нетоксичными, поскольку не влияли на жизнеспособность клеток по сравнению с необработанными образцами. Во всех экспериментах использовали 100 нМ ТОФА.

Культивирование клеток крови. В 96-луночный планшет высевали 106 клеток/мл и затем культивировали их в среде RPMI-1640 (Gibco, Life Technologies, Inc., Великобритания), содержащей 25 ммоль/л буфера HEPES, pH — 7,4, с добавлением 10% (об/об.) инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки (FBS, Gibco, Life Technologies, Inc., Великобритания), 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 150 мкг/мл сульфата гентамицина при 37 °С в присутствии 5% CO₂ в течение 48 ч. После смены питательной среды клетки подвергали голоданию в течение 24 ч в той же среде без сыворотки, а затем среду заменяли на свежую без сыворотки, которая содержала либо 100 нМ цитрата ТОФА (Sigma-Aldrich), либо такую же среду без ТОФА (контроль). После 1 ч инкубации в каждую лунку вносили 10% (об/об.) FBS и клетки инкубировали еще 48 ч. Клетки собирали и немедленно выделяли общую РНК. Все опыты проводили в трехкратной повторности.

Выделение общей РНК и реакция с обратной транскриптазой (ОТ). Суммарную РНК выделяли из каждой лунки с помощью реагента Extract RNA («Евроген», Россия). ОТ-реакцию проводили с использованием набора, содержащего обратную транскриптазу М-MLV, случайные гексануклеотидные праймеры и тотальную РНК, в соответствии с рекомендациями производителя.

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Для проведения анализа TaqMan использовали следующие готовые праймеры и зонды (Applied Biosystems, США): ФНОα (Hs00174128_m1), ИЛ1β (Hs00174097_m1), ММП9 (Hs00234579_m1) и катепсин К (Hs00987255_m1). Эндогенным контролем служил β-актин. Экспрессию генов количественно оценивали с использованием системы ПЦР в реальном времени Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США), как описано ранее [12]. Для этого 1 мкл продукта ОТ подвергали ПЦР в реальном времени в общей реакционной смеси (15 мкл), содержащей 7,5 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США), 900 нМ смысловых и антисмысловых праймеров, 50 нМ зонда и матричную комплементарную ДНК. После однократной стадии при 50 °С в течение 2 мин и начальной активации при 95 °С в течение 10 мин реакционные смеси подвергали 40 циклам амплификации (15 с при 95 °С для денатурации и 1 мин отжига и удлинения при 60 °С). Относительную экспрессию гена определяли методом ΔΔСТ в соответствии с рекомендациями производителя (Applied Biosystems, США). Значение ΔСТ рассчитывали путем вычитания значения СТ для гена домашнего хозяйства из значения СТ для каждого образца. Затем значение ΔΔСТ рассчитывали путем вычитания значения ΔСТ каждого контроля из значения ΔСТ, наблюдаемого в каждом образце, обработанном ТОФА.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica (версия 12.0 StatSoft Inc., США). Количественные данные выражены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для статистической обработки результатов использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Значение p ≤ 0,05 считали статистически значимым.

Результаты. Между пациентками, достигшими (1-я группа) и не достигшими (2-я группа) ремиссии, существенных различий по большинству исходных характеристик не наблюдалось (см. таблицу). Однако исходно у пациенток 2-й группы было выявлено большее число болезненных суставов — ЧБС ($p=0,04$) по сравнению с пациентками 1-й группы.

Через 3 мес наблюдения у больных обеих групп статистически значимо уменьшилось число припухших суставов — ЧПС ($p=0,03$), а отсутствие болезненности суставов наблюдалось только у пациенток, достигших ремиссии (см. таблицу). Все пациентки ответили на лечение ($\Delta\text{DAS28} > 1,2$). Однако значение ΔDAS28 у больных 1-й группы было значительно выше, чем у участниц 2-й группы.

Анализ экспрессии генов в клетках крови, культивированных с ТОФА перед терапией. Значительная активация экспрессии всех исследованных генов наблюдалась в МКПК, культивированных с ТОФА, по сравнению с контрольными клетками больных РА ($n=6$), у которых сохранялась высокая или умеренная активность заболевания после 3 мес лечения (рис. 1, д, е, ж, з). В частности, у 5 из 6 больных выявлено повышение экспрессии генов *ММП9*, *ФНО α* и *ИЛ1 β* , тогда как увеличение экспрессии гена *катепсина К* обнаружено у всех пациенток 2-й группы.

Напротив, у всех обследованных 1-й группы ($n=6$), достигших ремиссии через 3 мес наблюдения, было отмечено значительное снижение экспрессии гена *ФНО α* в МКПК, культивированных с ТОФА, по сравнению с контрольными клетками (см. рис. 1, а). Экспрессия других исследованных генов варьировалась. Например, экспрессия генов *ИЛ1 β* , *ММП9* и *катепсина К* в клетках, культивированных с ТОФА, была снижена у 3 из 6 пациенток, в то время как еще у 3 больных продемонстрировано увеличение их экспрессии (см. рис. 1, б, в, г).

Для оценки прогностического значения экспрессии гена *ФНО α* был проведен ROC-анализ (рис. 2), который подтвердил наличие значимых ассоциаций экспрессии этого гена с вероятностью развития ремиссии на фоне терапии ТОФА. Пороговые значения для экспрессии гена *ФНО α* составили 1,17; площадь под кривой (AUC) = 0,875; 95% доверительный интервал — от 0,718 до 1,000; $p=0,005$.

Обсуждение. Количество доступных ГИБП и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов постоянно растет [13]. Клинические исследования показывают, что различные препараты неодинаково эффективны при

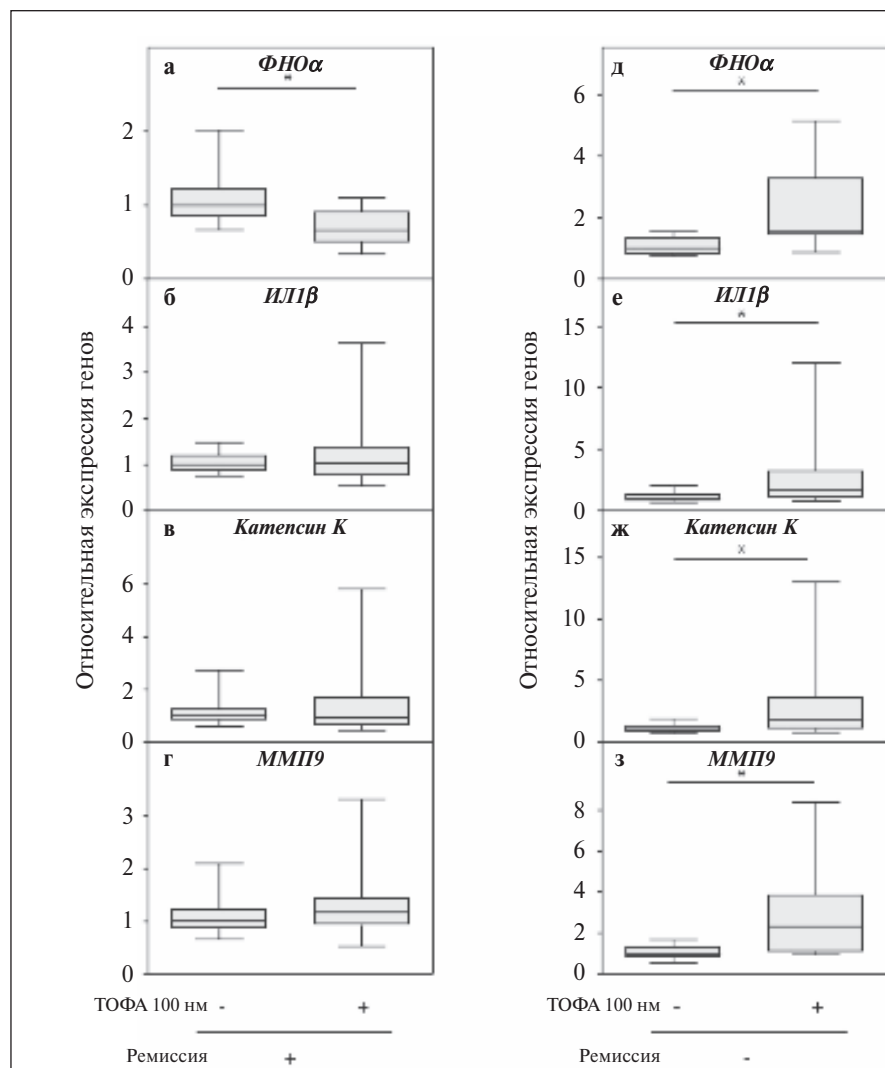


Рис. 1. Относительная экспрессия генов в клетках больных РА, культивированных с ТОФА в течение 48 ч до начала терапии: а, б, в, г — пациентки, достигшие ремиссии ($n=6$); д, е, ж, з — пациентки, не достигшие ремиссии ($n=6$). * — значимые различия с контрольными клетками, культивированными без ТОФА (критерий Вилкоксона)

Fig. 1. Relative gene expression in cells of RA patients cultured with TOFA for 48 hours before the start of therapy: а, б, в, г — patients who achieved remission ($n=6$); д, е, ж, з — patients who did not achieve remission ($n=6$). * — significant differences with control cells cultured without TOFA (Wilcoxon test)

лечении РА, поэтому необходимо выделять пациентов, отвечающих и не отвечающих на терапию [14].

Полученные результаты продемонстрировали, что достижение ремиссии у больных РА на фоне лечения ТОФА связано со значительным снижением экспрессии гена *ФНО α* в МКПК, культивированных с данным препаратом до начала терапии. Напротив, в МКПК пациенток, у которых после 3 мес применения ТОФА ремиссия не наступила, выявлено значительное увеличение базовой экспрессии генов *ФНО α* , *ИЛ1 β* , *ММП9* и *катепсина К*. Повышение экспрессии *ММП9* в ответ на ингибирование Янус-киназ ранее определялось в культурах клеток макрофагов [15]. Наши данные подтверждаются более ранними экспериментами на животных, которые показали, что ТОФА блокирует продукцию *ФНО α* в

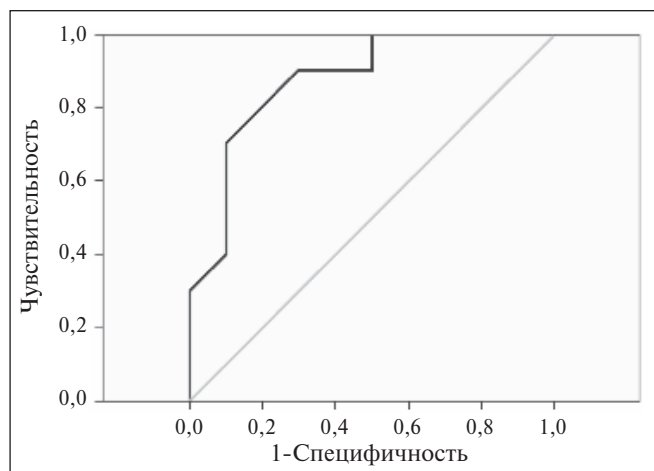


Рис. 2. Область под кривой (AUC), демонстрирующая связь исходного уровня экспрессии гена *ФНОα* в клетках крови больных РА, культивированных с ТОФА в течение 48 ч до начала терапии, с вероятностью развития ремиссии на фоне терапии ТОФА

Fig. 2. Area under the curve (AUC), demonstrating the relationship between the initial level of TNF gene expression in blood cells of RA patients cultured with TOFA for 48 hours before the start of therapy, with the likelihood of remission during TOFA therapy

культивированных клетках крови [16]. Вместе с тем полученные нами результаты объясняют отсутствие различий в экспрессии *ФНОα* у ответивших и не ответивших на терапию больных РА, наблюдавшееся в работах с Т-лимфоцитами, культивированными с ТОФА [17], так как экспрессия гена *ФНОα* подавлялась только у больных, достигших ремиссии. С точки зрения молекулярных механизмов можно предположить, что в клетках крови ТОФА предпочтительно ингибирует передачу сигналов от цитокинов, которая регулируется сигнальными путями JAK1/3-STAT, в то время как *ФНОα* непосредственно не передает сигналы через JAK-STAT-путь [18]. Однако ранее было продемонстрировано, что ТОФА может препятствовать реакции клеток на *ФНОα* за счет подавления аутокринной петли *ФНО* – интерферон β – JAK-STAT1 [19].

Закключение. Нами предложен оригинальный подход к прогнозированию эффективности терапии у больных РА с помощью оценки изменения экспрессии генов в клетках крови, культивированных *in vitro* в присутствии лекарственного препарата до начала лечения. В частности, значительное снижение экспрессии гена *ФНОα* в клетках крови, культивированных с ТОФА в течение 48 ч до начала терапии, вероятно, может служить прогностическим биомаркером достижения ремиссии заболевания, в то время как значительное повышение экспрессии генов *ФНОα*, *ИЛ1β*, *ММП9* и *катепсина К* будет указывать на менее выраженный ответ на препарат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
- Komatsu N, Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol*. 2012 Apr 13;3:77. doi: 10.3389/fimmu.2012.00077. eCollection 2012.
- Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010 Jan;233(1):233-55. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Gorla R, et al. Switching rheumatoid arthritis treatments: an update. *Autoimmun Rev*. 2011 May;10(7):397-403. doi: 10.1016/j.autrev.2011.01.001. Epub 2011 Jan 22.
- Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 May;13(5):320. doi: 10.1038/nrrheum.2017.51. Epub 2017 Mar 31.
- Strand V, Kremer JM, Gruben D, et al. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a phase III randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):592-8. doi: 10.1002/acr.23004.
- Gadina M, Le MT, Schwartz DM, et al. Janus kinases to Jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(Suppl 1):i4-i16. doi: 10.1093/rheumatology/key432.
- Tsuchiya H, Fujio K. The current status of the search for biomarkers for optimal therapeutic drug selection for patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 2;22(17):9534. doi: 10.3390/ijms22179534.
- Tchetina EV, Satybaldyev AM, Markova GA, et al. Putative association between low baseline gene expression in the peripheral blood and clinical remission in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib. *Life (Basel)*. 2021 Dec 11;11(12):1385. doi: 10.3390/life11121385.
- Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1560-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket414. Epub 2014 Jan 8.
- Tchetina EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in mammalian target of rapamycin gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*. 2013;2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486. Epub 2013 Jun 25.
- Scherer HU, Dorner T, Burmester GR. Patient-tailored therapy in rheumatoid arthritis: an editorial review. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 May;22(3):237-45. doi: 10.1097/BOR.0b013e328337b832.
- Verweij CL. Transcript profiling towards personalised medicine in rheumatoid arthritis. *Neth J Med*. 2009 Dec;67(11):364-71.
- Kothari P, Pestana R, Mesraoua R, et al. IL-6-mediated induction of matrix metalloproteinase-9 is modulated by JAK-dependent IL-10 expression in macrophages. *J Immunol*. 2014 Jan 1;192(1):349-57. doi: 10.4049/jimmunol.1301906. Epub 2013 Nov 27.
- Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune response by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011 Apr 1;186(7):4234-43. doi: 10.4049/jimmunol.1003668. Epub 2011 Mar 7.
- Isailovic N, Ceribelli A, Cincinelli G, et al. Lymphocyte modulation by tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp*

Immunol. 2021 Aug;205(2):142-9.
doi: 10.1111/cei.13609. Epub 2021 May 28.
18. Meyer DM, Jesson MI, Li X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor,

CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010 Aug 11;7:41.
doi: 10.1186/1476-9255-7-41.
19. Yarilina A, Xu K, Chan C, Ivashkiv LB. Regulation of inflammatory responses in tu-

mor necrosis factor-activated and rheumatoid arthritis synovial macrophages by JAK inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):3856-66. doi: 10.1002/art.37691.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.04.2022/20.06.2022/25.06.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа осуществлена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Проект № 1021062512064-0).

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia (Project № 1021062512064-0).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Маркова Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>
Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>
Сатыбалдыев А.М. <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>