

Сравнительная характеристика эпигенетической регуляции ревматоидного артрита и остеоартрита

Нестерович И.И., Жебелева М.С., Минеев В.Н.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит (ОА) играют важную роль в структуре патологии современного человека. В настоящее время патогенез этих заболеваний рассматривается с учетом эпигенетической регуляции. Различная регуляция экспрессии генов обуславливает измененный иммунный ответ, что вызывает хроническое воспаление в суставах. В обзоре проанализированы некоторые эпигенетические механизмы, связанные с изменением про- и противовоспалительных факторов, что ведет к хроническому иммунному воспалению.

На основании результатов поиска источников в медицинских базах данных eLibrary, PubMed, Cyberleninka, Frontiers с применением поисковых слов «эпигенетика», «эпигенетическая регуляция», «эпигенетика ревматоидного артрита», «эпигенетика остеоартрита» представлены современные сведения о влиянии эпигенетической регуляции на развитие и прогноз РА и ОА. Проводился поиск публикаций с мая 1994 г. по январь 2025 г. Исходно было получено 210 ссылок. Из анализа были исключены статьи без полной версии в общем доступе и работы, не относящиеся к цели исследования. Суммарно проанализирована 41 статья, соответствующая цели настоящего обзора.

Ключевые слова: эпигенетика; эпигенетическая регуляция; эпигенетика ревматоидного артрита; эпигенетика остеоартрита.

Контакты: Ирина Ивановна Нестерович; nester788@gmail.com

Для цитирования: Нестерович ИИ, Жебелева МС, Минеев ВН. Сравнительная характеристика эпигенетической регуляции ревматоидного артрита и остеоартрита. Современная ревматология. 2025;19(6):126–131. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-126-131>

Comparative characteristics of epigenetic regulation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis

Nesterovich I.I., Zhebeleva M.S., Mineev V.N.

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
6–8, Lva Tolstogo Street, Saint Petersburg 197022, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) play an important role in the spectrum of modern human diseases. Currently, the pathogenesis of these disorders is considered regarding epigenetic regulation. Differences in the regulation of gene expression result in an altered immune response, leading to chronic joint inflammation. This review analyzes several epigenetic mechanisms associated with changes in pro- and anti-inflammatory factors that contribute to chronic immune-mediated inflammation.

We conducted a literature search in the eLibrary, PubMed, CyberLeninka, and Frontiers medical databases using the search terms “epigenetics”, “epigenetic regulation”, “epigenetics of rheumatoid arthritis”, and “epigenetics of osteoarthritis”. Current data on the influence of epigenetic regulation on the development and prognosis of RA and OA are presented. The literature search covered the period from May 1994 to January 2025. Initially, 210 references were identified. Articles without freely available full text and studies unrelated to the objective of the review were excluded from the analysis. A total of 41 articles meeting the objective of this review were analyzed.

Keywords: epigenetics; epigenetic regulation; epigenetics of rheumatoid arthritis; epigenetics of osteoarthritis.

Contact: Irina Ivanovna Nesterovich; nester788@gmail.com

For citation: Nesterovich II, Zhebeleva MS, Mineev VN. Comparative characteristics of epigenetic regulation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(4):126–131 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-4-126-131>

Ревматические болезни относятся к мультифакторным, полигенным нозологиям, как и бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, а также ряд других заболеваний внутренних органов [1]. В настоящее время патогенез этих заболеваний рассматривается с учетом эпигенетической регуляции.

В данном обзоре представлены эпигенетические механизмы ревматоидного артрита (РА) и остеоартрита (ОА).

Механизмы эпигенетики

Прежде чем будут описаны конкретные эпигенетические изменения, следует определить основные механизмы эпиге-

нетики и ее отличие от генетики. Генетическая наследственность — свойство организмов сохранять и обеспечивать материальную и функциональную преемственность между поколениями [2] благодаря наследованию нуклеотидной последовательности ДНК. Известно, что эпигенетика является результатом влияния факторов окружающей среды и эндогенных факторов, что приводит к изменению генной экспрессии без нарушения последовательности ДНК [3].

Метилирование ДНК. Метилирование ДНК — обратимая ковалентная модификация ДНК, происходящая в результате присоединения метильной группы к углероду в 5-м положении молекулы цитозина с образованием 5-метилцитозина в промоторной области гена [4]. Метилирование является препятствием для связывания факторов транскрипции с этими участками, что способствует торможению экспрессии генов [5]. Поэтому метилирование ДНК выполняет защитную функцию, сдерживая экспрессию экзогенных вирусных и других вредоносных последовательностей ДНК [6].

Модификация гистонов. Гистоны — белки, которые способствуют компактизации хроматина в ДНК. Различают несколько типов гистонов: H1, H2A, H2B, H3 и H4. Положительно заряженные остатки в молекулах гистонов локализованы преимущественно в N- и C-концевых участках. Эти участки подвергаются многочисленным посттрансляционным модификациям (регуляция осуществляется на уровне продуктов генов — белков) — ацетилированию, фосфорилированию, метилированию [5]. Компактизация хроматина проходит на трех уровнях: нуклеосомном, нуклеомерном и хромамерном. Чем более плотно «упакована» молекула ДНК, тем сложнее осуществляется ее экспрессия [6].

МикроРНК. Это класс малых, не кодирующих белок РНК, которые осуществляют посттрансляционную регуляцию [6]. Известно, что наследование родительских микроРНК ведет к передаче уже измененного фенотипа [3]. Молекула микроРНК встраивается в РНК-индуцированный сайленсинговый комплекс, распознает комплементарные участки нетранслируемых регионов матричной РНК (мРНК). После связывания с мРНК запускается процесс модулирования (ингибирования или стимулирования) экспрессии генов [5, 7, 8]. МикроРНК блокируют синтез белков на уровне РНК, подавляя трансляцию гомологичных участков РНК. Связывание этих микроРНК с рядом специфических белковых комплексов запускает модификацию гистонов и метилирование ДНК [7–9].

РА

РА — тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое способно ограничивать возможности пациента, снижать качество и сокращать продолжительность жизни. РА характеризуется эрозивным симметричным полиартритом в сочетании с системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов [10–12]. Считается, что в этиологии и прогрессировании РА участвуют факторы генетики, эпигенетики, окружающей среды.

Основным эпигенетическим процессом, изучаемым при РА, является метилирование ДНК [13]. Известно, что при РА главным очагом развития патологического процесса являются суставы, а в патогенезе задействованы синовиальные фибробласты (СФ). В норме они обеспечивают нормальное функционирование хрящевой ткани. Повышенная пролиферативная активность СФ ассоциирована с увеличенной

экспрессией генов, регулирующих клеточный цикл: *c-myc* (кодирует протоонкогенный белок MYC), *c-fos* (cellular-FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog), *NF-κB* (Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1), а также с наличием маркера пролиферации *Ki67* (antigen identified by monoclonal antibody Ki-67), который отражает скорость деления и пролиферации клеток. В СФ при РА было выявлено широко распространенное гипометилирование ДНК, в том числе промотора гена *CXCL12* (C-X-C motif chemokine ligand 12) и ретротранспозонов *LINE1* (Long interspersed nuclear element-1). В недавнем полногеномном исследовании СФ при РА был определен ряд дифференциально (гипо- и гипер-) метилированных областей генома [14]. Кроме того, в другом исследовании подтверждено, что различные профили метилирования при ОА и РА затрагивают 1859 локусов в 1206 генах. Так, ген *ITGA4*, кодирующий альфа-4-субъединицу интегрин и участвующий в воспалении и иммунных реакциях, оказался гипометилирован [15]. В совокупности эти факторы увеличивают пролиферацию СФ и их резистентность к апоптозу. Помимо этого, эндотелиальные клетки активно секретируют ИЛ15, привлекая Т-лимфоциты и приводя к хроническому воспалению [16]. Более того, СФ больных РА в связи с наличием гипометилированных участков активно секретируют трансформирующий фактор роста β (ТФРβ), растворимые рецепторы фактора некроза опухоли α (ФНОα). ФНОα является провоспалительным цитокином, ТФРβ участвует в регуляции ангиогенеза, воспаления. Активированное состояние СФ может вызывать стимуляцию врожденного иммунного ответа за счет экспрессии Toll-подобного рецептора (ТЛР) 9 [17]. ТЛР распознают микробные молекулы, после связывания с которыми активируют каскад иммунологических воспалительных реакций, опосредуя (через повышение уровня NF-κB) увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНОα, интерлейкина — ИЛ — 1, ИЛ6 и др.), хемокинов (Monocyte chemoattractant protein, MCP) *MCP1*, *MCP3* и др., интерферона α типа I и II, активацию врожденного иммунитета [18].

У больных РА включен и другой механизм эпигенетической регуляции экспрессии генов, связанный с процессами ацетилирования и деацетилирования гистонов. Соотношение активности гистонацетилацетилазы и гистондеацетилазы в пораженных артритом суставах было смещено в сторону гиперацетилирования гистонов, что способствует увеличению транскрипции генов [19]. В СФ было обнаружено увеличение экспрессии генов ФНОα, ИЛ8, матричной металлопротеиназы (ММП) 9. Наконец, в СФ повышен уровень микроРНК, что предположительно указывает на регуляцию посттрансляционного изменения белка.

Продукция ИЛ17 увеличивается на фоне ацетилирования H3-гистона. ИЛ17 совместно с ИЛ1 оказывает провоспалительное действие на синовиальную оболочку при РА. Цитокиновая сеть, состоящая из множества цитокинов и петель обратной связи, сложным образом регулирует иммунный ответ и воспаление и участвует в развитии РА [20–22].

Изменение не только СФ, но и их микроокружения может быть фактором, предрасполагающим к хроническому течению РА.

Одна из основных ролей в патогенезе РА принадлежит ИЛ6. В лейкоцитах больных РА отмечается снижение метилирования гена ИЛ6 при повышении уровня соответ-

Основные механизмы эпигенетической регуляции РА и ОА [24, 25, 27, 33, 35]

Main mechanisms of epigenetic regulation in RA and OA [24, 25, 27, 33, 35]

Заболевание	Гиперметилирование ДНК	Гипометилирование ДНК	Ацетилирование/ деацетилирование гистонов	МикроРНК	Мобильные элементы
РА	<i>DR3</i> , семейство <i>Fas</i> -генов, Т-клетки, <i>CpG</i> -островки ДНК гена <i>CD21</i> , ИЛ6: <i>p53</i> и <i>hHR23B</i> . В крови — ИЛ10 ИФН γ	СФ (гены ТФР β , ИЛ10), <i>LINE1</i> <i>CpG</i> -повторов (рекомбинантная ДНК), ген <i>ММП9</i> , ИЛ6, ИЛ4, ИЛ13, <i>CXCL12</i>	Ацетилирование H3-гистона в СФ	Общие уровни повышены	—
ОА	<i>COL9A1</i> , <i>PPARG</i> , <i>H3K9me3</i> , <i>H3K27me3</i> в промоторе гена <i>SOX9</i>	<i>LINE1</i> , энхансер <i>NOS2</i> , ИЛ8, ИЛ6, <i>CpG</i> -сайты <i>Cebpa</i> , <i>Cdk2</i> , <i>Bak1</i> и <i>Fas</i> , <i>RUNX2</i> , <i>ММП13</i> , <i>H3K9</i>	<i>HDAC1</i> , <i>HDAC2</i> , <i>HDAC4</i> , <i>HDAC6</i>	Повышен уровень микроРНК1246, микроРНК495, микроРНК1271, микроРНК192, микроРНК31, микроРНК320b, микроРНК708, микроРНК1290, микроРНК335, микроРНК378. Снижен уровень микроРНК151a, микроРНК211, микроРНК28, микроРНК374, микроРНК450b, микроРНК140, микроРНК146a, микроРНК34a-5p	Повышен уровень <i>ERV3</i> , <i>HERV-K18</i> , <i>HERV-W1</i> и <i>HERV-E2</i>

Примечание. *DR3* — аллель гена главного комплекса гистосовместимости, семейство *Fas*-генов — кодирует трансмембранный белок II типа из суперсемейства ФНО; *CD21* — кластер дифференцировки 21; *p53* — антионкоген, транскрипционный фактор, индуцирующий апоптоз в поврежденных клетках; *hHR23B* — человеческий гомолог белка *Rad23*; *COL9A1* — альфа-цепь коллагена IX типа; *H3K9me3* — эпигенетическая метка, которая указывает на триметилирование 9-го лизинового остатка белка гистона H3; *H3K27me3* — эпигенетическая метка, которая указывает на триметилирование лизина 27 в белке гистона H3; *SOX9* — транскрипционный фактор, участвующий в дифференцировке тканей; *CXCL12* — ген хемокина; *LINE1* — семейство родственных транспонируемых элементов; *NOS2* — индуцируемая синтаза оксида азота 2; *Cebpa* — ген, регулятор клеточного цикла; *Cdk2* — циклин-зависимая киназа 2-го типа; *Bak1* — белок, регулятор апоптоза; *RUNX2* — ядерный фактор транскрипции; *ММП13* — ген, кодирующий *ММП13*; *H3K9* — эпигенетическая метка, означающая ацетилирование лизина 9 на субъединице белка гистона H3; *HDAC1*, 2, 4, 6 — гистондеацетилазы; *ERV3*, *HERV-K18*, *HERV-E2* — группы эндогенных ретровирусов; *HERV-W1* — эндогенный ретровирус, кодирующий гликопротеин оболочки (синцитин), который экспрессируется в плаценте.

ствующей микроРНК. Такие эпигенетические изменения свидетельствуют об увеличении экспрессии гена ИЛ6 и его посттрансляционной регуляции. В то же время отмечалось метилирование промотора гена ИЛ10, антагониста ИЛ6, что приводило к снижению содержания ИЛ10 у больных РА. ИЛ10 известен как противовоспалительный цитокин, в то время как ИЛ6 обуславливает индукцию системного воспаления, стимулирует рост гепатоцитов и продукцию гепсидина, нарушает баланс формирования костной ткани (вследствие чего усиливается костная резорбция и формируется остеопороз), увеличивает выработку В-лимфоцитов при РА [23, 24]. Уровень ИЛ6 коррелирует с активностью заболевания, степенью эрозивного повреждения суставов [24–26].

ОА

ОА — многофакторное гетерогенное заболевание, ассоциированное со старением [27]. Развивающаяся при ОА структурная и функциональная дезорганизация хряща приводит к его прогрессирующему разрушению [28]. Среди эпигенетических механизмов, участвующих в формировании ОА, большое значение имеют метилирование, а также микроРНК, которые регулируют изменения на уровне белка.

Также, в отличие от эпигенетики РА, при ОА важны мобильные элементы (МЭ) и ретроэлементы (РЭ). Замена нуклеотида в области МЭ способна вызвать изменение эпигенетической регуляции большого числа генов, в том числе в тканях суставов. В лейкоцитах крови больных ОА выявлено значительное снижение метилирования *LINE1* по сравнению с таковым у здоровых лиц контрольной группы [29]. Это влечет за собой повышенную активацию РЭ, нарушение транскрипции различных микроРНК, вследствие чего возрастает экспрессия ряда генов в клетках пораженных суставов, приводя к прогрессированию воспалительных и дегенеративных процессов, аутоиммунному асептическому воспалению и гиперпродукции интерферона [30–32].

Как известно, *DNMT1* [DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1] и *DNMT3A* [DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 alpha] гиперметируют промотор *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), который обнаружен в том числе в макрофагах, тем самым подавляя экспрессию *PPAR γ* , что способствует обострению ОА. При деметилировании ДНК на фоне терапии наблюдается восстановление экспрессии *PPAR γ* , которое обеспечивает хондропротективный эффект за счет снижения окислительного стресса и воспалительной

реакции. Гипометилирование ИЛ8 вызывает повышение экспрессии этого провоспалительного хемокина в хондроцитах при ОА, что связано с потерей гликозаминогликанов внеклеточного матрикса, выработкой ММП, гипертрофией и апоптозом хондроцитов, а также с проникновением клеток иммунной системы в синовиальную ткань [33].

Необходимо отметить активность ферментов, катализирующих посттрансляционные модификации гистонов. Среди них важным для изучения ОА является энхансер *EZH2* (Enhancer of zeste homolog 2). Его уровень при ОА значительно повышается, он вызывает разрушение хрящевой ткани и гипертрофию хондроцитов. Кроме того, избыточная экспрессия *EZH2* в хондроцитах увеличивает выработку молекул, связанных с воспалением: простагландина E_2 ($ПГЕ_2$), оксида азота и ИЛ6. Было доказано, что использование фармакологических ингибиторов метилирования, опосредованного *EZH2*, замедляет развитие ОА, что делает *EZH2* перспективной терапевтической мишенью [34].

Еще одна группа ферментов, участвующих в деацетилировании гистонов, — сиртуины (Silent Information Regulator, *SIRT*), которые делятся на несколько классов: *SIRT1*, *SIRT2*, *SIRT3*. Так, белок *SIRT1* расщепляется в хондроцитах больного ОА с образованием N-концевого (NT) и C-концевого (CT) фрагментов. В результате его деацетилазная активность теряется. Наблюдалось увеличение соотношения NT/CT при ОА средней степени тяжести у мышей и в образцах хрящевой ткани человека. У людей с ранней стадией ОА этот показатель был повышен. Таким образом, соотношение NT/CT *SIRT1* в сыворотке крови может служить биомаркером для оценки тяжести ОА [35]. Белок *SIRT2* связан с диабетическим ОА — у таких пациентов уровень *SIRT2* снижен, что было показано на модели диабетического ОА *in vitro*: по мере увеличения концентрации глюкозы экспрессия *SIRT2* постепенно уменьшалась [36]. Белок *SIRT3* оказывает защитное действие при ОА, подавляя ключевой сигнальный путь аутофагии, а также предохраняет хондроциты от апоптоза

и митохондриальной дисфункции, регулируя мембранный потенциал митохондрий [37].

Изменения микроРНК относятся к числу наиболее изученных при ОА. Так, микроРНК140 специфически экспрессируется в хрящевой ткани и играет ключевую роль в хондрогенезе. В хрящевой ткани при ОА экспрессия микроРНК140 заметно снижена по сравнению с нормальной хрящевой тканью. Экспериментально было выявлено, что у мышей с дефицитом микроРНК140 развивалась возрастная патология, подобная ОА, а трансгенные мыши с избыточной экспрессией микроРНК140 были устойчивы к артриту, вызванному антигенами, что подтверждает роль этой микроРНК как регулятора гомеостаза хрящевой ткани [33, 38, 39].

Известно, что микроРНК34а-5р способствует экспрессии маркеров воспаления, профиброза и аутофагии, оказывая негативное воздействие на сустав. В эксперименте введение индуктора микроРНК34-5р в синовиальную жидкость усиливало потерю гликозаминогликанов, апоптоз и отложение внеклеточного матрикса в синовиальной оболочке, тем самым создавая фенотип, подобный таковому при ОА [40]. Кроме того, микроРНК210 в больших количествах содержится в синовиальной жидкости пациентов с ОА на ранней и поздней стадиях и может быть полезна для ранней диагностики ОА [41].

В таблице представлена сводная информация об основных механизмах эпигенетической регуляции РА и ОА.

Заключение

Понимание механизмов эпигенетики, ее факторов и ферментов, участвующих в эпигенетической регуляции, может создать основу для разработки терапевтических стратегий. Эпигенетика как РА, так и ОА включает в себя гипометилирование генов *LINE1*, ИЛ6 и ИЛ8. При ОА наблюдается изменение эпигенома в связи со старением организма, что приводит к увеличению МЭ и РЭ, при РА же большое значение имеет микроокружение СФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Минеев ВН, Сорокина ЛН, Нема МА, Успенская ЮК. Эпигенетические механизмы действия транскрипционных факторов в патогенезе бронхиальной астмы. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2012;19(1):6-11.
- Минеев ВН, Сорокина ЛН, Нема МА, Успенская ЮК. Epigenetic mechanisms of transcription factors action in asthma pathogenesis. *Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova*. 2012;19(1):6-11. (In Russ.).
- Литвицкий ПФ. Наследственность, изменчивость и патология. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(3):18-27.
- Litvitskii PF. Heredity, mutability and pathology. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2012;11(3):18-27. (In Russ.).
- Паткин ЕЛ, Квинн Д. Эпигенетические механизмы предрасположенности к комплексным патологиям человека. Экологическая генетика. 2010;8(4):44-56.
- Patkin E, Quinn J. Epigenetical mechanisms of susceptibility to complex human diseases. *Ekologicheskaya genetika*. 2010;8(4):44-56. (In Russ.).
- Пендина АА, Гринкевич ВВ, Кузнецова ТВ, Баранов ВС. Метилирование ДНК — универсальный механизм регуляции активности генов. Экологическая генетика. 2004;2(1):27-37.
- Pendina AA, Grinkevich VV, Kuznetsova TV, Baranov VS. DNA metylation as one of the main mechanisms of gene activity regulation. *Ekologicheskaya genetika*. 2004;2(1):27-37. (In Russ.).
- Тимошенко ДО, Кофиади ИА, Гудима ГО, Курбачева ОМ. Эпигенетика бронхиальной астмы. Иммунология. 2021;42(2):93-01.
- Timoshenko DO, Kofiadi IA, Gudima GO, Kurbacheva OM. Epigenetics of bronchial asthma. *Immunologiya*. 2021;42(2):93-101. (In Russ.).
- Шуко АГ, Веселов АА, Юрьева ТН и др. Эпигенетика и способы ее реализации. Сибирский научный медицинский журнал. 2017;37(4):26-36.
- Shchuko AG, Veselov AA, Yur'eva TN, et al. Epigenetics and methods of its realization. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2017;37(4):26-36. (In Russ.).
- Ивкин ДЮ, Лисицкий ДС, Захаров ЕА и др. МикроРНК как перспективные диагностические и фармакологические агенты. Астраханский медицинский журнал. 2015;10(4):8-24.
- Ivkin DYU, Lisitskii DS, Zakharov EA, et al. MicroRNA as perspective diagnostic and pharmacologic agents. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2015;10(4):8-24. (In Russ.).
- Попов БВ. Введение в клеточную биологию стволовых клеток: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2010. 319 с.
- Popov BV. Introduction to cell biology of stem cells: guidance manual. Saint-Petersburg:

- SpetsLit; 2010. 319 p.
9. Mann DL. MicroRNAs and the failing heart. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2644-5. doi: 10.1056/NEJMcibr072068.
 10. Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(3):331-335.
 - Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(3):331-335. (In Russ.).
 11. Лиля АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. Современная ревматология. 2020;14(2):7-13.
 - Lila AM, Olyunin YA, Gordeev AV. Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):7-13. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13.
 12. Мазуров ВИ, Беляева ИБ. Клиническая значимость ингибиторов Янус-киназы в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы. Современная ревматология. 2019;13(4):116-123.
 - Mazurov VI, Belyaeva IB. Clinical significance of Janus kinase inhibitors in the therapy of rheumatoid arthritis: achievements and prospects. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):116-123. (In Russ.). doi: 10/14412/1996-7012-2019-4-116-123.
 13. Craig G, Kenney H, Nilsson EE, et al. Epigenome association study for DNA methylation biomarkers in buccal and monocyte cells for female rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021 Dec 10;11(1):23789. doi: 10.1038/s41598-021-03170-6.
 14. Glant TT, Mikecz K, Rauch TA. Epigenetics in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *BMC Med*. 2014 Feb 26;12:35. doi: 10.1186/1741-7015-12-35.
 15. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, et al. DNA methylome signature in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):110-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201526.
 16. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, et al. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor- α production in rheumatoid arthritis. *Nat Med*. 1997 Feb;3(2):189-95. doi: 10.1038/nm0297-189.
 17. Козлов ВА. Проблемы эпигенома при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;(3):9-13.
 - Kozlov VA. Problems of epigenome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;(3):9-13. (In Russ.).
 18. Щербляков Д.В, Логунов ДЮ, Тухватуллин АИ и др. Толл-подобные рецепторы (tlr) и их значение в опухолевой прогрессии. *Acta Naturae*. 2010;2(3):28-37.
 - Schablyakov DV, Logunov DY, Tuhvatullin AI, et al. Toll-like receptors (tlr) and their significance in tumor progression. *Acta Naturae*. 2010;2(3):28-37. (In Russ.).
 19. Huber LC, Brock M, Hemmatazad H, et al. Histone deacetylase/acetylase activity in total synovial tissue derived from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1087-93. doi: 10.1002/art.22512.
 20. Каштальян ОА, Ушакова ЛЮ. Цитокины как универсальная система регуляции. Медицинские новости. 2017;(9):3-7.
 - Kashtalyan OA, Ushakova LU. Cytokines as universal regulation system. *Meditinskije novosti*. 2017;(9):3-7. (In Russ.).
 21. Smolen JS, Aletaha D, Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Mar 13;8(4):235-43. doi: 10.1038/nrrheum.2012.23.
 22. Han L, Chen Z, Yu K, et al. Interleukin 27 Signaling in Rheumatoid Arthritis Patients: Good or Evil? *Front Immunol*. 2022 Jan 4;12:787252. doi: 10.3389/fimmu.2021.787252.
 23. Насонов ЕЛ. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний — ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17. Современная ревматология. 2013; 7(3):5-14.
 - Nasonov EL. New areas of the pharmacotherapy of rheumatic diseases are inhibition of interleukin-6 and interleukin-17. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):5-14. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2013-04.
 24. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010; (2):71-82.
 - Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Cytokine's role in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;(2):71-82. (In Russ.).
 25. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*. 1994 May 13;264(5161):965-8. doi: 10.1126/science.8178155.
 26. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Mar;9(3):141-53. doi: 10.1038/nrrheum.2012.237.
 27. Мустафин РН. Эпигенетические механизмы взаимосвязи остеоартрита со старением. Успехи геронтологии. 2024;37(4):383-391.
 - Mustafin RN. Epigenetic mechanisms of the interrelations of osteoarthritis with aging. *Uspekhi gerontologii*. 2024;37(4):383-391. (In Russ.).
 28. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun; 64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453.
 29. Teerawattanaspong N, Udomsinprasert W, Ngarmukos S, et al. Blood leukocyte LINE-1 hypomethylation and oxidative stress in knee osteoarthritis. *Heliyon*. 2019 May 24;5(5):e01774. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01774.
 30. 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 Dec;51(1):242-254. doi: 10.1080/21691401.2023.2185627.
 31. Yang L, Chen Z, Guo H, et al. Extensive cytokine analysis in synovial fluid of osteoarthritis patients. *Cytokine*. 2021 Jul;143:155546. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155546.
 32. Zhang W, Cheng P, Hu W, et al. Inhibition of microRNA384-5p alleviates osteoarthritis through its effects on inhibiting apoptosis of cartilage cells via the NF- κ B signaling pathway by targeting SOX9. *Cancer Gene Ther*. 2018 Dec;25(11-12):326-338. doi: 10.1038/s41417-018-0029-y.
 33. Nunez-Carro C, Blanco-Blanco M, Villagran-Andrade KM, et al. Epigenetics as a Therapeutic Target in Osteoarthritis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jan 21;16(2):156. doi: 10.3390/ph16020156.
 34. Chen L, Wu Y, Wu Y, et al. The inhibition of EZH2 ameliorates osteoarthritis development through the Wnt/ β -catenin pathway. *Sci Rep*. 2016 Aug 19;6:29176. doi: 10.1038/srep29176.
 35. Batshon G, Elayyan J, Qiq O, et al. Serum NT/CT SIRT1 ratio reflects early osteoarthritis and chondroscenescence. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1370-1380. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217072.
 36. Qu ZA, Ma XJ, Huang SB, et al. SIRT2 inhibits oxidative stress and inflammatory response in diabetic osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(6):2855-2864. doi: 10.26355/eurrev_202003_20649.
 37. Xu K, He Y, Moqbel SAA, et al. SIRT3 ameliorates osteoarthritis via regulating chondrocyte autophagy and apoptosis through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Int J Biol Macromol*. 2021 Apr 1;175:351-360. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.029.
 38. Miyaki S, Nakasa T, Otsuki S, et al. MicroRNA-140 is expressed in differentiated human articular chondrocytes and modulates interleukin-1 responses. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep;60(9):2723-30. doi: 10.1002/art.24745.
 39. Miyaki S, Sato T, Inoue A, et al. MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis. *Genes Dev*. 2010 Jun 1;24(11):1173-85. doi: 10.1101/gad.1915510.
 40. Endisha H, Datta P, Sharma A, et al. MicroRNA-34a-5p Promotes Joint Destruction During Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar;73(3):426-439. doi: 10.1002/art.41552.
 41. Xie W, Su W, Xia H, et al. Synovial Fluid MicroRNA-210 as a Potential Biomarker for Early Prediction of Osteoarthritis. *Biomed Res Int*. 2019 Jul 29;2019:7165406. doi: 10.1155/2019/7165406..

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.07.2025/15.06.2026/20.06.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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 investigation has not been sponsored. 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.

Нестерович И.И. <https://orcid.org/0000-0002-3199-9537>

Жебелева М.С. <https://orcid.org/0009-0005-0161-0200>

Минеев В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>