

Регуляторы роста паннуса при ревматоидном артрите, являющиеся потенциальными мишенями биологической терапии

Михайлова А.С.¹, Лесняк О.М.²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Основной целью лечения ревматоидного артрита (РА) является подавление воспаления с помощью базисной и симптоматической терапии. При этом указанная стратегия значимо не останавливает деструкцию сустава, ведущую к инвалидизации пациентов. В обзоре представлен анализ публикаций, посвященных поиску регуляторов межклеточного взаимодействия среди основных эффекторных клеток паннуса — фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС). Представлены оценка влияния факторов агрессии ФПС на инвазивное «поведение» паннуса, возможность их прицельной дезактивации в рамках биологической терапии, а также предварительные результаты подобного лечения на примерах животных моделей. Показано, что наиболее перспективными мишенями биологической терапии могут являться молекулы адгезии ФПС: трансмембранный рецептор кадгерин 11, интегрины $\alpha 5/\beta 1$, VCAM1, ICAM1, активно участвующие в процессах прикрепления ФПС к поверхности хряща и активирующие выработку ими цитокинов, факторов роста и агрессии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; паннус; фибробластоподобные синовиоциты.

Контакты: Анастасия Сергеевна Михайлова; mikhaylovamail@yandex.ru

Для ссылки: Михайлова АС, Лесняк ОМ. Регуляторы роста паннуса при ревматоидном артрите, являющиеся потенциальными мишенями биологической терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):55–59.

Pannus growth regulators as potential targets for biological therapy in rheumatoid arthritis

Mikhaylova A.S.¹, Lesnyak O.M.²

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

The main goal of treatment for rheumatoid arthritis (RA) is to suppress inflammation using basic and symptomatic therapies. At the same time, the above strategy does not significantly stop joint destruction that leads to disability in patients.

The review analyzes publications dealing with a search for intercellular interaction regulators among the main effector cells in the pannus — fibroblast-like synoviocytes (FLSs). It assesses the influence of FLS aggression factors on invasive pannus behavior, the possibility of their targeted deactivation during biological therapy, and the preliminary results of similar treatment by the examples of animal models. It is shown that the most promising targets for biological therapy may be FLS adhesion molecules, such as transmembrane receptor cadherin 11, integrins $\alpha 5/\beta 1$, and VCAM1, ICAM1, which actively participate in the attachment of FLSs to the cartilage surface and activate their production of cytokines, growth factors and aggression factors.

Keywords: rheumatoid arthritis; pannus; fibroblast-like synoviocytes.

Contact: Anastasia Sergeevna Mikhaylova; mikhaylovamail@yandex.ru

For reference: Mikhaylova AS, Lesnyak OM. Pannus growth regulators as potential targets for biological therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):55–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-55-59>

Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям и характеризуется прогрессирующей деструкцией суставов, приводящей к функциональному дефициту. Патогномичной находкой при РА является экспансия синовиальной ткани, называемая паннусом, ведущая к формированию эрозий хряща и подлежащей кости [1]. Архитектура сустава в норме подразумевает обеспечение мобильности, а функция синовиальной оболочки сустава сводится к структурной под-

держке его компонентов, выработке смазки для контактных поверхностей и поставке питательных веществ для хрящевой ткани. Суставная оболочка в норме представляет собой комплекс соединительнотканых структур, внутренняя поверхность которого представлена синовией — тонкой мембраной, разделенной анатомически и функционально на два слоя: внутренний (интимный) выстилающий и внешний (субинтимный) покровный [2]. Огромное значение в патогенезе РА имеет именно внутренний слой, контактирую-

щий с внутрисуставным пространством и вырабатывающий структурные компоненты синовиальной жидкости. Данный слой синовии представлен двумя или тремя слоями двух типов клеток, присутствующих практически в равных пропорциях: макрофагоподобных (тип А) и фибробластоподобных (тип В) синовиоцитов (ФПС). Пористая организация синовиальной оболочки обеспечивает диффузию нутриентов из сыворотки крови в хрящ, не имеющий собственной кровеносной сети.

Клетки типа А внутренней выстилки синовии, являющиеся макрофагоподобными синовиоцитами, экспрессируют маркеры, позволяющие установить их гемопозитическое происхождение [3]. Так, клетки костного мозга мигрируют в синовию и становятся резидентными клетками, хотя окончательно не выяснено, происходит ли их дифференцировка на месте или начинается до миграции. Фенотип макрофагоподобных синовиоцитов схож с таковым макрофагов других тканей, включающих CD11b, CD68, CD14, CD163, благодаря экспрессии на их поверхности антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса и Fc γ . Электронная микроскопия макрофагоподобных синовиоцитов документирует наличие в клетках вакуолей, свидетельствующих об их фагоцитарной активности. Как и макрофаги других тканей, синовиальные клетки типа А окончательно дифференцируются в клетки с низкой способностью к пролиферации [2].

Клетки типа В, представленные ФПС, являются мезенхимальными клетками, имеющими множество характеристик фибробластов, включая способность синтезировать коллаген IV и V типов, виментин и экспрессировать CD90. Кроме того, клетки типа В обладают некоторыми уникальными свойствами *in situ*, отличающими их от множества других фибробластов, в том числе от резидентов внешнего слоя синовии. К примеру, клетки данного типа несут специфическую молекулу адгезии кадгерин, играющую ключевую роль в гомотипичной агрегации ФПС *in vivo* и *in vitro*; а также интегрин, такие как $\alpha_5\beta_1$, и рецепторы интегрин [4].

Синовия при РА трансформируется из малоклеточной структуры в гиперпластическую инвазивную ткань с иммунокомпетентными клетками; при этом оба слоя синовиальной оболочки претерпевают изменения [5–8]. Внутренняя выстилка синовии утолщается в 10 раз за счет увеличения количества клеток как типа А, так и типа В. Ряд исследователей отмечает, что в основном увеличивается количество клеток типа А (макрофагоподобные клетки) благодаря миграции новых клеток из костного мозга через систему локального кровотока. Число ФПС также возрастает в результате миграции мезенхимальных стволовых клеток из кровотока с последующей их экспансией в синовию, миграции предшественников ФПС в синовию через поры кортикальной кости и повышения устойчивости ФПС к сигналам апоптоза, благодаря чему клетки типа В продлевают свое присутствие в ткани [2].

Наличие макрофагоподобных синовиоцитов обуславливает высокоактивный фенотип заболевания и продукцию ими провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, активирующих локальные ФПС, которые начинают выработку собственного пула медиаторов, особенно интерлейкина (ИЛ) 6, простаноидов, и матриксных металлопротеиназ (ММП). Этот процесс обуславливает запуск аутокринной сети и способствует хронизации синовита, привле-

кает новые клетки в сустав и предопределяет деструкцию внеклеточного матрикса. Именно ФПС являются эффекторами деструкции хряща благодаря уникальным инвазивным способностям, выработке чудовищного количества протеаз и устойчивости к апоптозу [9]. Так, при РА даже воздействие реактивного азота или кислорода, вызывающее гибель других клеток, не способно индуцировать апоптоз ФПС, хотя и ведет ко множественным повреждениям нитей ДНК. Показано, что при РА регистрируется повышение количества антиапоптотических белков: Bcl-2 и Mcl-1, Fas-ассоциированного летального доменного-подобного интерлейкина 1 β -конвертирующего энзима – ингибирующего протеина (Fas-associated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme-inhibitory protein, FLIP), sentrin-1/small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO1) [10], что, вероятно, способствует сдерживанию апоптоза синовиоцитов. Устойчивость к апоптозу может быть обусловлена также наличием соматической мутации гена белка p53, активацией пути NF- κ B в ФПС [4].

Поскольку ведущая роль в формировании паннуса признана за ФПС, именно этот тип клеток подвергается тщательному изучению с целью поиска потенциальных мишеней для биологической терапии. ФПС представляют собой удобный материал для наблюдения в лабораторных условиях: клетки синовиальной ткани легко изолируются, что позволяет вырастить культуру, длительно сохраняющую жизнеспособность. Посредством ферментной дисперсии синовиальных тканей получают суспензию одиночных клеток и далее обеспечивают их адгезию к тканевой культуре с последующим ростом двух основных клеточных популяций, обнаруживаемых в синовиальной выстилке (типы А и В). Синовиальные макрофаги окончательно дифференцируются в пробирочных условиях за короткое время и в подобной культуре выживают несколько недель, при этом пролиферирующие ФПС становятся доминирующим клеточным типом, что в результате приводит к формированию достаточно однородной популяции клеток ФПС. Эти клетки способны существовать в пробирке несколько месяцев, и их число удваивается каждые 5–7 дней. Примерно спустя 10–12 пассажей культура клеток стареет, и пролиферация заметно снижается [11].

При световой микроскопии ФПС имеют вид продолговатых, иногда овальных или полигональных клеток с исчерченной цитоплазмой. Электронная микроскопия ФПС выявляет в клетках обильный, грубый эндоплазматический ретикулум и признаки активной секреторной деятельности. Культивированные ФПС без дополнительных стимулов самостоятельно вырабатывают цитокины, факторы роста и агрессии, включая ИЛ1, ИЛ4, ИЛ6, трансформирующий фактор роста β (TGF β), фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон (ИФН) γ , протеогликаны, ММП, простагландины, малые молекулы адгезии (VCAM1, ICAM1) и интегрин [2, 12]. Фенотип ФПС, характерный для РА, возможно воссоздать в лабораторных условиях, подвергая клетки воздействию цитокинов, например ИЛ1, и ФНО α . ФПС, полученные из синовии больного РА, отличаются уникальными качествами – у них регистрируются агрессивные инвазивные способности, напоминающие таковые опухолевой ткани, а также устойчивость к апоптозу [13], что и предопределяет поиск механизмов и молекул, регулирующих процессы жизнедеятельности ФПС и отвечающих за данные феномены.

Повреждающее действие клеток паннуса на компоненты сустава является многоступенчатым процессом, включающим прикрепление ФПС к хрящу и выработку ими ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс. Клеточная адгезия регулируется рядом молекул, активное изучение которых ведется с 2004 г., более того как S.K. Agarwal и M.V. Brenner [14] показали независимость данного механизма от иммунных клеток. Молекулы адгезии, среди которых интегрин $\alpha 5/\beta 1$, VCAM1, ICAM1, кадгерин-11, обеспечивают при РА закрепление ФПС на поверхности хряща с последующим взаимодействием с его компонентами (фибронектин, коллаген и олигомерные матриксные белки хряща), что стимулирует синтез ФПС ММП, приводящих к деструкции хряща [15]. Молекулы адгезии представляют собой семейство трансмембранных рецепторов клеточной адгезии и состоят из гетеродимерных гликопротеинов.

Молекула адгезии ФПС кадгерин-11 впервые идентифицирована на поверхности ФПС в 2004 г. [16], и с тех пор ведется детальное изучение ее функций [17]. Признается ведущее влияние кадгерина-11 на формирование внутреннего слоя синовиальной оболочки и прогрессирующий рост паннуса с инвазией хряща при РА [16, 18]. Сегодня данная молекула клеточной адгезии считается наиболее перспективной в отношении разработки антител.

Кадгерин — одноцепочечные трансмембранные гликопротеины, ответственные за межклеточное взаимодействие и адгезию. Структура гена кадгерина-11 является очень стабильной у многих видов животных, а гомология гена у человека и мыши составляет 97%, что объясняет обилие работ, выполненных на мышиных моделях РА. Классическая структура кадгерина включает три белковых домена: внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный, или цитоплазматический. Внеклеточный домен кадгерина-11 состоит из 5 повторяющихся последовательностей аминокислот, по 80–90 в каждой, названных соответственно EC1 – EC5. Первые две последовательности (EC1 и EC2) после присоединения к своей структуре трех ионов кальция, запускают биологический эффект кадгерина-11. Обнаружено, что последовательность EC1 ответственна за адгезивные способности клеток и межклеточное взаимодействие [19]. Трансмембранная часть состоит из 23 аминокислот, некоторые из них имеют положительный заряд, что обеспечивает надежную сцепку с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточной стенки. Цитоплазматическая часть включает 150 аминокислот, прикрепленных к внутриклеточному клубку актина адгеринового клеточного комплекса посредством белков α -катенин и β -катенин. Кадгерин-11 определяет процессы дифференциации мезенхимальных стволовых клеток в клетки костной либо хрящевой линейки, и в последующем клетки хряща и кости экспрессируют на своей поверхности именно эту разновидность кадгерина.

Интересными представляются результаты развития животных при выключении гена кадгерина-11: уменьшение минеральной плотности кости более чем на 25%, гипоплазия внутреннего слоя синовиальной оболочки, снижение плотностных характеристик внеклеточного матрикса хряща в сравнении с диким типом у мышей [20–22] и нарушение морфогенеза сухожилий у 3-недельных эмбрионов курицы [23]. Кроме того, особи с выключенным геном кадгерина-11 в половине случаев оказались невосприимчивы к действию артротро-

ных факторов либо у них развивался артрит невысокой активности в сравнении с диким видом.

Проведено исследование наличия мРНК гена кадгерина-11 в сыворотке крови человека. Так, из 100 больных РА данный маркер выявлен у 70% с умеренной и высокой активностью заболевания, у 30% с ремиссией или низкой активностью РА и лишь в 17 случаях в образцах крови здоровых добровольцев [24]. Примечательно, что позитивность по кадгерину-11 в периферической крови достоверно коррелирует с заболеванием лишь в случаях верифицированного РА длительностью не менее 1 года и вовлечении не менее 4 суставов, что, вероятно, ассоциировано с формированием паннуса. При этом не отмечено связи с уровнем циркулирующих аутоантител, воспалительных маркеров или проводимой терапией. При оценке в динамике выяснилось, что концентрация кадгерина-11 отражает колебания активности заболевания. Однако обнаружение кадгерина-11 в циркулирующей крови не является уникальным для больных РА, а встречается также у 60% больных серонегативными спондилоартритами, системным склерозом, воспалительными заболеваниями кишечника [25]. Кроме того, кадгерин-11 присутствует в высокоинвазивных и мигрирующих типах клеток, в частности в клетках опухолей молочной железы [26] и простаты [27], в которых он регулирует процессы клеточной миграции и инвазии.

Исследования демонстрируют, что ФПС при РА выступают основными источниками ИЛ6 и RANKL в синовиальной оболочке, являющимися главными терапевтическими целями таргетной терапии воспаления при данном заболевании [28]. Присоединение клеток посредством кадгерина-11 индуцирует выработку ФПС провоспалительных цитокинов, включая ИЛ6, в синергизме с ФНО α , ИЛ1 β , MAPK и NF- κ B; провоспалительных медиаторов, в частности MCP1, CCL2, GRO α , ИЛ8, MIP1. После инициации воспаления начинается выработка T-хелперами 17 ИЛ17, который в свою очередь способен усиливать экспрессию кадгерина-11 [29]. Кадгерин-11 обуславливает миграцию ФПС и их инвазию, стимулирует выработку ими ММП, вызывающих деструкцию хряща [30, 31]. Эти находки подтверждают важную роль кадгерина-11 при РА, заболевании, объединяющем процессы как воспаления, так и миграции ФПС с последующей инвазией хряща.

В настоящее время терапевтические режимы при РА сфокусированы на системном и локальном подавлении воспалительного и иммунологического ответа, что косвенно приводит к замедлению деструкции суставов. Однако имеющиеся терапевтические средства не позволяют добиться полного прекращения формирования эрозий у больных РА [25, 32, 33], что и определяет актуальность создания класса препаратов, прицельно влияющих на данные тонкие механизмы [34].

Терапия с применением антител к кадгерину-11 на животных моделях обнадеживающие результаты, свидетельствующие об уменьшении инвазивности поведения ФПС [28]. В настоящее время проводятся I фаза испытания моноклонального антитела к кадгерину-11 SDP051 у людей [35] и II фаза испытания моноклонального антитела к кадгерину-11 при РА (RG 6125, компания Roche).

Помимо кадгерина-11, потенциальными терапевтическими мишенями при РА могут являться:

- **ИЛ21**, стимулирующий активацию, инвазию ФПС и выработку ими ММП [36].

• **Белок β -катенин**, участвующий в сигнальном пути Wnt и регулирующий клеточную пролиферацию, дифференцировку посредством влияния на транскрипцию генов и клеточной адгезии. Центральными игроками данного сигнального пути являются кофактор транскрипции β -катенин и T-клеточный фактор/лимфоидный усиливающий фактор (TCF/LEF), а также структурный адаптор-белок, связывающий кадгерин с актиновым цитоскелетом при клеточной адгезии [37].

• **Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ)**, регулирующий гомеостаз хрящевой ткани и пролиферацию ФПС, полученных у больных РА, путем ингибирования их апоптоза. В ряде работ показана статистически достоверная положительная корреляция между сывороточным уровнем ФРСТ и активностью РА, титром ревматоидного фактора, что позволило авторам предположить прогностическое значение титра ФРСТ в отношении рентгенологического прогрессирования РА [38–40]. При подавлении активности гена ФПС, кодирующего выработку ФРСТ, отмечалось достоверное учащение апоптоза ФПС.

• **Ген *IEX-1***, участвующий в регуляции апоптоза, клеточного цикла жизни и пролиферации. Также сообщается о его вовлеченности в иммунный ответ, воспаление, онкогенез и наличии у него антиартритической активности. Ген *IEX-1* обнаружен в образцах паннуса, полученных интраоперационно у больных РА. Данный ген, называемый также *IER-3* (immediate early response 3), или *p22/PRG1*, представляет собой гликозилированный протеид с молекулярной массой 27 кДа, включающий 156 аминокислот. Ген *IEX-1* экспрессируется большим количеством клеток человека и стимулируется различными факторами, такими как ультрафиолетовое излучение, агонисты летальных рецепторов, факторы роста, вирусные инфекции или биомеханическое воздействие [41]. Изменения в экспрессии гена приводят к повреждению чувствительности клеток к сигналам апоптоза, нарушению их жизненного цикла и скорости деления. Клинические исследования, которые проводятся в настоящее время, демонстрируют, что ген *IEX-1* экспрессируется в

окружении раковых клеток и может выступать прогностическим индикатором онкологического процесса в зависимости от типа клеток. К примеру, экспрессия гена *IEX-1* в тканях опухоли может быть ассоциирована с лучшим прогнозом при раке поджелудочной железы [42]. Кроме того, ряд экспериментов на мышцах с выключенным геном *IEX-1* продемонстрировал его способность оказывать антиартритическое влияние, одним из вероятных механизмов развития которого является повышение дифференцировки T-хелперов 17 посредством реактивации разновидности кислородного сигнального пути [43]. А. Mōginobu и соавт. [44] изучали роль гена *IEX-1* применительно к активности ФПС при РА: получены доказательства его обильной экспрессии в данном типе клеток и установлена способность подавлять активацию ФПС при РА. Кроме того, авторы попытались подавить активность данного гена с использованием трихостатина А (TSA) – синтезированного ингибитора гистон деацетилазы (histone deacetylase, HDAC).

• **СТHRC1** (collagen triple helix repeat containing 1 encoding gene) – белок, выделенный из ткани паннуса лабораторной модели РА у мышей с максимальной концентрацией в клетках ФПС, непосредственно контактирующих с разрушаемой костью. Данный белок также обнаруживается в циркулирующей крови у больных РА в концентрации, коррелирующей с уровнем СРБ и активностью заболевания по DAS28. В связи с относительно недавним обнаружением этого белка мы располагаем лишь незначительной информацией о его роли в патогенезе РА [45]. Первооткрыватели СТHRC1 рассматривают данный белок как потенциальный лабораторный маркер заболевания.

Таким образом, обзор доступных публикаций, посвященных поиску новых мишеней терапии РА, показал, что наиболее перспективна разработка антител к белку адгезии фибробластоподобных синовиоцитов кадгерину-11, поскольку накопленные данные убедительно демонстрируют его ключевую роль в формировании ревматоидного паннуса, поддержании воспаления в суставе и деструкции его основных элементов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чичасова НВ. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями. Современная ревматология. 2014;8(4):60–71. [Chichasova NV. Cartilage destruction in rheumatoid arthritis, its association with functional impairments. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):60–71.] doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-60-71
2. 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.
3. Edwards JC, Willoughby DA. Demonstration of bone marrow derived cells in synovial lining by means of giant intracellular granules as genetic markers. *Ann Rheum Dis*. 1982 Apr;41(2):177–82.
4. Bustamante MF, Garcia-Carbonell R, Whisenant KD, Guma M. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 31;19(1):110. doi: 10.1186/s13075-017-1303-3.
5. Kiener HP, Lee DM, Agarwal SK, Brenner MB. Cadherin-11 induces rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes to form lining layers in vitro. *Am J Pathol*. 2006 May;168(5):1486–99.
6. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003 May 15; 423(6937):356–61.
7. Hirohata S, Nagai T, Asako K, et al. Induction of type B synoviocyte-like cells from plasmacytoid dendritic cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Immunol*. 2011 Sep;140(3): 276–83. doi: 10.1016/j.clim.2011.04.008. Epub 2011 Apr 20.
8. Lande R, Giacomini E, Serafini B, et al. Characterization and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in synovial fluid and tissue of patients with chronic inflammatory arthritis. *J Immunol*. 2004 Aug 15;173(4): 2815–24.
9. Korb-Pap A, Bertrand J, Sherwood J, Pap T. Stable activation of fibroblasts in rheumatic arthritis-causes and consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(suppl 2): ii64–ii67.
10. Jamora C., Fuchs E. Intercellular adhesion, signalling and the cytoskeleton. *Nat. Cell Biol*. 2002; 4: E101–108.
11. Rosengren S, Boyle DL, Firestein GS. Acquisition, culture, and phenotyping of synovial fibroblasts. *Methods Mol Med*. 2007; 135:365–75.
12. Szekanecz Z, Haines GK, Lin TR, et al. Differential distribution of intercellular adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2, and ICAM-3) and the MS-1 antigen in normal and diseased human synovia. Their possible pathogenetic and clinical significance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb;37(2):221–31.

13. Korb A, Pavenstädt H, Pap T. Cell death in rheumatoid arthritis. *Apoptosis*. 2009 Apr; 14(4):447-54. doi: 10.1007/s10495-009-0317-y.
14. Agarwal SK, Brenner MB. Role of adhesion molecules in synovial inflammation. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 May; 18(3):268-76.
15. Werb Z, Tremble PM, Behrendtsen O, et al. Signal transduction through the fibronectin receptor induces collagenase and stromelysin gene expression. *J Cell Biol*. 1989 Aug; 109(2):877-89.
16. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, et al. Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes. *J Exp Med*. 2004 Dec 20; 200(12):1673-9.
17. Kiener HP, Lee DM, Agarwal SK, et al. Cadherin-11 induces rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes to form lining layers in vitro. *Am J Pathol*. 2006 May; 168(5):1486-99.
18. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, et al. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 2009 May; 60(5):1305-10. doi: 10.1002/art.24453.
19. Patel SD, Ciatto C, Chen CP, et al. Type II cadherin ectodomain structures: implications for classical cadherin specificity. *Cell*. 2006 Mar 24; 124(6):1255-68.
20. Kawaguchi J, Azuma Y, Hoshi K, et al. Targeted disruption of cadherin-11 leads to a reduction in bone density in calvaria and long bone metaphyses. *J Bone Miner Res*. 2001 Jul; 16(7):1265-71.
21. Matsusaki T, Aoyama T, Nishijo K, et al. Expression of the cadherin-11 gene is a discriminative factor between articular and growth plate chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Apr; 14(4):353-66. Epub 2006 May 2.
22. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science*. 2007 Feb 16; 315(5814):1006-10. Epub 2007 Jan 25.
23. Richardson SH, Starborg T, Lu Y, et al. Tendon development requires regulation of cell condensation and cell shape via cadherin-11-mediated cell-cell junctions. *Mol Cell Biol*. 2007 Sep; 27(17):6218-28. Epub 2007 Jun 11.
24. Sfrikakis P, Christopoulos PF, Vaiopoulos AG, et al. Cadherin-11 mRNA transcripts are frequently found in rheumatoid arthritis peripheral blood and correlate with established polyarthritis. *Clin Immunol*. 2014 Nov; 155(1):33-41. doi: 10.1016/j.clim.2014.08.008. Epub 2014 Aug 27.
25. Chang SK, Gu Z, Brenner MB. Fibroblast-like synoviocytes in inflammatory arthritis pathology: the emerging role of cadherin-11. *Immunol Rev*. 2010 Jan; 233(1):256-66. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00854.x.
26. Pishvaian MJ, Feltes CM, Thompson P, et al. Cadherin-11 is expressed in invasive breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 1999 Feb 15; 59(4):947-52.
27. Farina AK, Bong YS, Feltes CM, Byers SW. Post-transcriptional regulation of cadherin-11 expression by GSK-3 and beta-catenin in prostate and breast cancer cells. *PLoS One*. 2009; 4(3):e4797. doi: 10.1371/journal.pone.0004797. Epub 2009 Mar 10.
28. Chang SK, Noss EH, Chen M, et al. Cadherin-11 regulates fibroblast inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 May 17; 108(20):8402-7. doi: 10.1073/pnas.1019437108. Epub 2011 May 2.
29. Park YE, Woo YJ, Park SH, et al. IL-17 increases cadherin-11 expression in a model of autoimmune experimental arthritis and in rheumatoid arthritis. *Immunol Lett*. 2011 Oct 30; 140(1-2):97-103. doi: 10.1016/j.imlet.2011.07.003. Epub 2011 Jul 20.
30. Posthumus M, Limburg P, Westra J, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-3 in relation to the development of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Nov; 38(11):1081-7.
31. Noss E, Chang S, Watts G, Brenner M. Modulation of matrix metalloproteinase production by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts after cadherin 11 engagement. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec; 63(12):3768-78. doi: 10.1002/art.30630.
32. Smith HR, Diamond HS. Rheumatoid arthritis treatment & management. 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/331715-treatment#d13>
33. Verstappen SM, Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan; 64(1):38-43. Epub 2004 May 6.
34. Dou C, Yan Y, Dong S. Role of cadherin-11 in synovial joint formation and rheumatoid arthritis pathology. *Mod Rheumatol*. 2013 Nov; 23(6):1037-44. doi: 10.1007/s10165-012-0806-7. Epub 2012 Dec 14.
35. Sfrikakis PP, Vlachogiannis NI, Christopoulos PF. Cadherin-11 as a therapeutic target in chronic, inflammatory rheumatic diseases. *Clin Immunol*. 2017 Mar; 176:107-113. doi: 10.1016/j.clim.2017.01.008. Epub 2017 Jan 21.
36. Xing R, Jin Y, Yang L, et al. Interleukin-21 induces migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2016 May; 184(2):147-58. doi: 10.1111/cei.12751. Epub 2016 Feb 15.
37. Xiao CY, Pan YF, Guo XH, et al. Expression of β -catenin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Scand J Rheumatol*. 2011 Jan; 40(1):26-33. doi: 10.3109/03009742.2010.486767. Epub 2010 Sep 15.
38. Xiao W, Ding S, Duan H, et al. CTGF promotes articular damage by increased proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jul; 45(4):282-7. doi: 10.3109/03009742.2015.1092581. Epub 2016 Apr 4.
39. Wang JG, Ruan J, Li CY, et al. Connective tissue growth factor, a regulator related with 10-hydroxy-2-decenoic acid down-regulate MMPs in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Sep; 32(9):2791-9. doi: 10.1007/s00296-011-1960-5. Epub 2011 Aug 18.
40. Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, et al. Connective tissue growth factor promotes articular damage by increased osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(6):R174. doi: 10.1186/ar2863. Epub 2009 Nov 18.
41. Polakis P. Casein kinase 1: a Wnt'er of disconnect. *Curr Biol*. 2002 Jul 23; 12(14):R499-R501.
42. Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev*. 2000 Aug 1; 14(15):1837-51.
43. Arregui CO, Balsamo J, Lillien J. Impaired integrin-mediated adhesion and signaling in fibroblasts expressing a dominant-negative mutant PTP1B. *J Cell Biol*. 1998 Nov 2; 143(3):861-73.
44. Morinobu A, Tanaka S, Nishimura K, et al. Expression and Functions of Immediate Early Response Gene X-1 (IEX-1) in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *PLoS One*. 2016 Oct 13; 11(10):e0164350. doi: 10.1371/journal.pone.0164350. eCollection 2016.
45. Shekhani MT, Forde TS, Adilbayeva A, et al. Collagen triple helix repeat containing 1 is a new promigratory marker of arthritic pannus. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 19; 18:171. doi: 10.1186/s13075-016-1067-1.

Поступила 15.01.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.