

doi 10.18699/vjgb-25-107

# Применение программно-информационной системы ANDSystem для поиска мишеней таргетной терапии ревматоидного артрита на основе анализа биологических процессов

Е.Л. Мищенко<sup>1</sup>, И.В. Яцык  , П.С. Деменков , А.В. Адамовская , Т.В. Иванисенко ,  
М.А. Клещев , В.А. Иванисенко 

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 woikin88@mail.ru

**Аннотация.** Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся поражением преимущественно суставов с прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной тканей. До настоящего времени РА остается неизлечимым заболеванием, приводящим к значительному ухудшению качества жизни и инвалидизации пациентов. Несмотря на наличие широкого арсенала базисных противовоспалительных препаратов, около 40 % пациентов демонстрируют недостаточный ответ на стандартное лечение, что подчеркивает острую необходимость поиска новых фармакологических мишеней. Целью настоящей работы был поиск новых биологических процессов, которые могут служить перспективными мишенями для таргетной терапии РА. Для достижения поставленной цели был применен подход, основанный на автоматическом извлечении знаний из текстов научных публикаций и биомедицинских баз данных с помощью программно-информационной системы ANDSystem. Данный подход включал реконструкцию и последующий анализ ассоциативных генетических сетей двух типов: а) генные сети, описывающие гены и белки, ассоциированные с развитием РА, и б) генные сети, описывающие гены и белки, вовлеченные в функциональные ответы на действие лекарств, применяемых для терапии заболевания. В результате анализа реконструированных сетей выявлено 11 биологических процессов, играющих значимую роль в патогенезе ревматоидного артрита, но до сих пор не являющихся прямыми мишенями существующих базисных противовоспалительных препаратов. К числу наиболее перспективных относятся следующие процессы, описываемые терминами онтологии генов: а) сигнальный путь Toll-подобных рецепторов; б) активация нейтрофилов; в) регуляция дифференцировки остеобластов; г) регуляция дифференцировки остеокластов; д) биосинтез простагландинов; е) канонический сигнальный путь Wnt. Выявленные биологические процессы и их ключевые регуляторы представляют собой перспективные мишени для разработки новых лекарственных средств, способных повысить эффективность терапии РА, в том числе у пациентов, резистентных к существующим методам лечения. Разработанный подход может быть успешно использован для поиска новых мишеней таргетной терапии и при других заболеваниях.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; генные сети; таргетная терапия; ANDSystem

**Для цитирования:** Мищенко Е.Л., Яцык И.В., Деменков П.С., Адамовская А.В., Иванисенко Т.В., Клещев М.А., Иванисенко В.А. Применение программно-информационной системы ANDSystem для поиска мишеней таргетной терапии ревматоидного артрита на основе анализа биологических процессов. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(7):1020-1030. doi 10.18699/vjgb-25-107

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках бюджетного проекта FWNR-2022-0020.

## Searching for biological processes as targets for rheumatoid arthritis targeted therapy with ANDSystem, an integrated software and information platform

E.L. Mishchenko<sup>1</sup>, I.V. Yatsyk  , P.S. Demenkov , A.V. Adamovskaya , T.V. Ivanisenko ,  
M.A. Kleshchev , V.A. Ivanisenko 

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 woikin88@mail.ru

**Abstract.** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized primarily by joint involvement with progressive destruction of cartilage and bone tissue. To date, RA remains an incurable disease that leads to a significant deterioration in quality of life and patient disability. Despite a wide arsenal of disease-modifying antirheumatic drugs,

approximately 40 % of patients show an insufficient response to standard treatment, highlighting the urgent need to identify new pharmacological targets. The aim of this study was to search for novel biological processes that could serve as promising targets for the targeted therapy of RA. To achieve this goal, we employed an approach based on the automated extraction of knowledge from scientific publications and biomedical databases using the ANDSystem software. This approach involved the reconstruction and subsequent analysis of two types of associative gene networks: a) gene networks describing genes and proteins associated with the development of RA, and b) gene networks describing genes and proteins involved in the functional responses to drugs used for the disease's therapy. The analysis of the reconstructed networks identified 11 biological processes that play a significant role in the pathogenesis of RA but are not yet direct targets of existing disease-modifying antirheumatic drugs. The most promising of these, described by Gene Ontology terms, include: a) the Toll-like receptor signaling pathway; b) neutrophil activation; c) regulation of osteoblast differentiation; d) regulation of osteoclast differentiation; e) the prostaglandin biosynthetic process, and f) the canonical Wnt signaling pathway. The identified biological processes and their key regulators represent promising targets for the development of new drugs capable of improving the efficacy of RA therapy, particularly in patients resistant to existing treatments. The developed approach can also be successfully applied to the search for new targeted therapy targets for other diseases.

**Key words:** rheumatoid arthritis; gene networks; targeted therapy; ANDSystem

**For citation:** Mishchenko E.L., Yatsyk I.V., Demenkov P.S., Adamovskaya A.V., Ivanisenko T.V., Kleshchev M.A., Ivanisenko V.A. Searching for biological processes as targets for rheumatoid arthritis targeted therapy with ANDSystem, an integrated software and information platform. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(7):1020-1030. doi 10.18699/vjgb-25-107

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся системным воспалением, преимущественно поражающим суставы и приводящим к прогрессирующей деструкции хрящевой и костной тканей (Guo et al., 2018). По данным Всемирной организации здравоохранения, РА затрагивает около 0,5–0,6 % населения мира, встречаясь в 2–3 раза чаще у женщин, чем у мужчин и являясь одной из ведущих причин инвалидности в трудоспособном возрасте (Kvien et al., 2006; GBD, 2023).

Патогенез РА включает сложные взаимодействия генетических факторов, иммунных нарушений и внешних триггеров, что приводит к активации провоспалительных цитокинов, инфильтрации иммунных клеток в синовиальную оболочку суставов и хроническому воспалению (Firestein, McInnes, 2017). Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов РА, достичь полного излечения этого заболевания пока не удается, а существующие терапевтические стратегии направлены в основном на предотвращение прогрессирования заболевания (Smolen et al., 2016).

Современные методы лечения РА основаны на использовании нескольких классов препаратов, оказывающих противовоспалительное действие (Ding et al., 2023; Smolen et al., 2023), включая: а) синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), такие как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин; б) таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), например тофацитиниб и барицитиниб; в) генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли (инфликсимаб, адалимумаб), интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), интерлейкина 1 (анакинра) и анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб); г) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для симптоматической терапии; д) глюкокортикоиды (ГК) для быстрого подавления воспаления.

Особое внимание в клинической практике уделяется таким препаратам первой линии, как сБПВП и тсБПВП, способным модулировать иммунный ответ на уровне вну-

триклеточных сигнальных путей и метаболизма (van der Kooij et al., 2007). При этом действие препаратов группы тсБПВП направлено на определенные гены, кодирующие ключевые компоненты сигнального пути JAK/STAT. В частности, тофацитиниб подавляет воспаление, специфически ингибируя янус-киназу 3 (JAK3), играющую ключевую роль в передаче сигналов цитокинов, регулирующих выживание, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз лимфоцитов (Adis Editorial, 2010). Препараты групп сБПВП и тсБПВП эффективны в достижении ремиссии у значительной доли пациентов, однако их применение ограничено побочными эффектами, такими как гепатотоксичность, иммуносупрессия и развитие резистентности (Olivera et al., 2020). Кроме того, около 40 % пациентов с РА демонстрируют слабый ответ на терапию, а у 5–20 % вообще не отмечается улучшения при стандартном лечении (Smolen et al., 2016), что подчеркивает необходимость поиска новых молекулярных мишней для разработки более эффективных препаратов.

В развитие РА вовлечен ряд путей передачи сигналов – JAK/STAT, Notch, MAPK, Wnt, PI3K, SYK и другие, которые регулируют множество биологических процессов, вовлеченных в патогенез заболевания, включая воспалительный ответ и ремоделирование костной и хрящевой тканей (Ding et al., 2023). Эти и другие биологические процессы и сигнальные пути могут служить мишнями для лекарственной терапии РА. Например, в экспериментах на лабораторных мышах показано, что применение СЕР-33779 – высокоселективного ингибитора ключевого компонента сигнального пути JAK/STAT белка JAK2 – может уменьшать проявления воспаления при артите за счет подавления выработки цитокинов и активации Т- и В-лимфоцитов (Stump et al., 2011).

Целью нашей работы был поиск биологических процессов – новых перспективных фармакологических мишней для терапии РА на основе реконструкции и анализа особого типа генных сетей, называемых ассоциативными генными сетями (АГС).

Генная сеть – это группа координированно функционирующих генов, контролирующих фенотипические признаки организма (Колчанов и др., 2013). Взаимодействия

между генами в генной сети осуществляются через их первичные и вторичные продукты – РНК, белки и метаболиты. Ассоциативная генная сеть представляет собой расширение генной сети, объединяющее геномные, молекулярные, фенотипические и средовые объекты, и описывает разнообразные типы взаимодействий и ассоциаций между ними (Demenkov et al., 2021).

Для реконструкции АГС использовалась программно-информационная система ANDSystem, обеспечивающая автоматическое извлечение знаний и фактов из текстов научных публикаций и биомедицинских фактографических баз данных (Ivanisenko V.A. et al., 2019). Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: а) реконструкция ассоциативной генной сети РА, включающей гены и белки, вовлеченные в развитие этого заболевания; б) реконструкция ассоциативных генных сетей действия лекарств, применяемых для терапии РА, включающих гены и белки, вовлеченные в функциональные ответы на действие препаратов; в) идентификация на основе реконструированных ассоциативных генных сетей биологических процессов – перспективных мишеней для терапии ревматоидного артрита.

На основе описанного выше подхода обнаружено 11 биологических процессов, играющих существенную роль в развитии РА, но до сих пор не идентифицированных как прямые мишени современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). К их числу относятся следующие процессы, описываемые терминами онтологии генов: а) сигнальный путь Toll-подобных рецепторов; б) активация нейтрофилов; в) регуляция дифференцировки остеобластов и г) остеокластов; д) биосинтез простагландинов, е) канонический сигнальный путь Wnt. Выявленные биологические процессы и их ключевые регуляторы представляют собой перспективные мишени для разработки новых лекарственных средств лечения РА. Реализованный в нашей работе подход может быть использован для поиска новых мишеней таргетной терапии и при других заболеваниях.

## Материалы и методы

**Перечень базисных противовоспалительных препаратов.** Для составления перечня синтетических базисных противовоспалительных препаратов и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, применяемых в лечении РА, использован официальный документ Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – «Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит (МКБ-10: М05, М06)» (Насонов и др., 2024). Этот документ содержит классификацию препаратов, применяемых для терапии РА, их фармакотерапевтические характеристики и коды анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств. На основе указанных рекомендаций был сформирован список препаратов для дальнейшего исследования: сБПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин) и тсБПВП (тофацитиниб, барицитиниб).

**Реконструкция и анализ ассоциативных генных сетей.** Для реконструкции ассоциативных генных сетей использовалась программно-информационная система

ANDSystem (Ivanisenko V.A. et al., 2019, 2024; Ivanisenko T.V. et al., 2024). Она базируется на методах машинного чтения и искусственного интеллекта, используемых для автоматического извлечения знаний и фактов из источников больших генетических и биомедицинских данных, таких как тексты научных публикаций, патенты и фактографические базы данных.

На основе анализа текстов более 40 млн научных статей и патентов, а также 150 фактографических баз данных в базе знаний системы ANDSystem в виде графов семантических сетей знаний и фактов накоплена биомедицинская значимая информация о 12 типах объектов, функционирующих в составе ассоциативных генных сетей (генах, белках, заболеваниях, биологических процессах, лекарствах и др.), а также о более чем 40 типах функциональных связей между этими объектами, включая регуляцию экспрессии генов, деградацию, модификацию и транспорт белков, физические взаимодействия между объектами («белок–белок», «белок–лиганд» и др.).

Кроме того, в базе знаний системы ANDSystem содержится описание ассоциативных связей между генами, белками, метаболитами и такими объектами, как заболевания, биологические процессы, лекарственные препараты и т. д. (Ivanisenko V.A. et al., 2019, 2022, 2024; Ivanisenko T.V. et al., 2024). В этой базе знаний имеются также связи типа «маркер», показывающие, что какие-либо гены, белки, биологические процессы или фенотипические признаки могут выступать маркерами заболеваний.

**Идентификация биологических процессов на основе информации, представленной в реконструированных ассоциативных генных сетях.** Анализ перепредставленности биологических процессов в реконструированных ассоциативных генных сетях выполнялся с использованием веб-сервера DAVID, версия 2021 (<https://david.ncifcrf.gov/>; Sherman et al., 2022) с настройками по умолчанию. DAVID оценивает степень пересечения списка генов, функционирующих в составе каждой из реконструированных генных сетей, со списками генов, соответствующих биологическим процессам, описанным в онтологии генов (GO). На этой основе с использованием гипергеометрического теста вычисляется вероятность получить наблюдаемое пересечение списков по случайным причинам. В нашем случае для идентификации биологических процессов, значимых для функционирования реконструированных генных сетей, использовался порог  $p$ -значение  $< 0.05$  с поправкой по Бонферрони. Биологические процессы, удовлетворяющие этому критерию, относились к двум классам: а) БП, значимые для генной сети ревматоидного артрита и б) БП, значимые для генных сетей ответа на препараты сБПВП и тсБПВП при терапии ревматоидного артрита.

## Результаты

### Реконструкция ассоциативной генной сети ревматоидного артрита

С использованием системы ANDSystem проведена реконструкция ассоциативной генной сети ревматоидного артрита. Для этого использовалась информация, содержащаяся в базе знаний ANDSystem.

**Таблица 1.** Характеристика связей между центральной и периферическими вершинами в генной сети ревматоидного артрита

№ п/п	Тип связи	Число связей	Доля*, %
<b>Регуляторные связи</b>			
1	Подавление экспрессии (expression downregulation)	93	0.9
2	Регуляция экспрессии (expression regulation)	472	4.8
3	Повышение экспрессии (expression upregulation)	365	3.7
4	Подавление активности (activity downregulation)	15	0.2
5	Регуляция активности (activity regulation)	26	0.3
6	Повышение активности (activity upregulation)	10	0.1
7	Регуляция (regulation)	1812	18.3
8	Повышающая регуляция (upregulation)	802	8.1
9	Поникающая регуляция (downregulation)	786	8.0
<b>Прочие связи</b>			
1	Ассоциация (association)	4449	45.0
2	Вовлечение (involvement)	172	1.7
3	Маркер (marker)	338	3.4
4	Фактор риска (risk factor)	274	2.8
5	Лечение (treatment)	263	2.7

\* Доля (%) связей конкретного типа от общего числа связей в ассоциативной генной сети ревматоидного артрита.

Граф реконструированной ассоциативной генной сети имел звездообразную структуру: центральная вершина графа, соответствующая термину «ревматоидный артрит», была соединена ребрами с прочими вершинами графа генной сети, соответствующими белкам и генам, связанными, по данным базы знаний ANDSystem, с ревматоидным артритом (рис. S1 Приложения)<sup>1</sup>. Всего этот граф содержал 4685 вершин, соответствующих 2178 генам и 2507 белкам (табл. S1), а также 9877 связей между центральной вершиной (ревматоидным артритом) и прочими вершинами. Отметим, что количество связей в графе было больше, чем количество вершин. Причина в том, что одна и та же вершина, соответствующая гену или белку, могла быть связана с центральной вершиной несколькими ребрами, каждое из которых, согласно базе знаний системы ANDSystem, описывало определенный тип взаимодействий между РА и тем или иным геном или белком.

В табл. S1 представлен список генов и белков, входящих в реконструированную ассоциативную генную сеть РА, которая включает в частности, гены и белки, вовлеченные в воспалительный процесс – интерлейкины (IL1, IL6, IL13 и др.), белки семейства факторов некроза опухоли, ключевой регулятор воспаления белок NF-кВ, гены и белки, функционирующие в сигнальных путях Wnt, JAK/STAT, Notch, MAPK, Р13К, SYK, которые, как известно, вносят определяющий вклад в патогенез РА (Ding et al., 2023).

В табл. 1 представлена информация о классификации 14 типов связей между центральной и периферическими вершинами в генной сети ревматоидного артрита. Эти связи подразделяются на два класса. Первый класс (регуляторные связи) объединяет девять типов связей, таких как

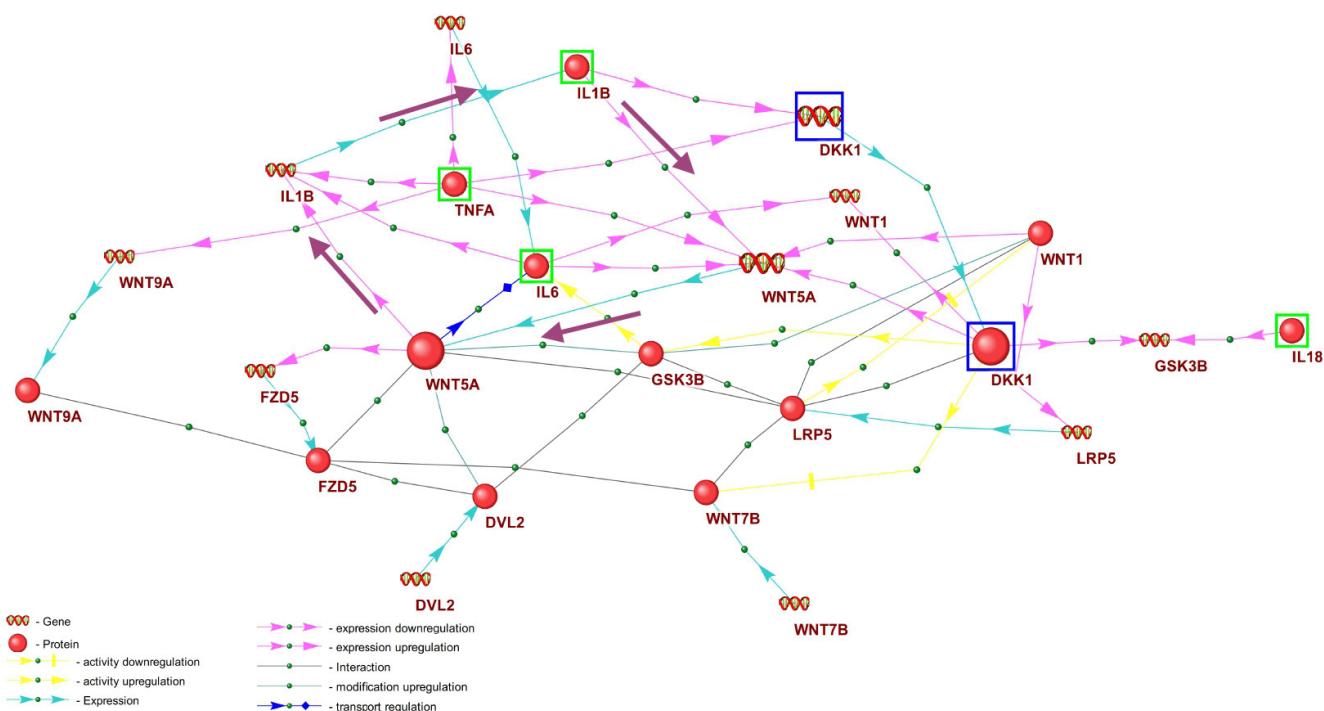
«подавление экспрессии гена» (expression downregulation), «повышение экспрессии гена» (expression upregulation), «регуляция активности белка» (activity regulation) и другие. Например, экспрессия интерлейкина 1 бета (IL1B) повышается при ревматоидном артите (Mohd et al., 2019), что отражено в базе знаний ANDSystem как связь типа «повышение экспрессии» между ревматоидным артритом и белком IL1B. Белок интерлейкин-6 (IL6) стимулирует фибробласты в синовиальной оболочке суставов (Singh et al., 2021) и способствует развитию одного из симптомов РА (потере костной ткани), что отражено в ANDSystem как связь типа «повышающая регуляция» между заболеванием «ревматоидный артрит» и белком IL6.

Второй класс «прочие связи» объединяет пять других типов связей, обнаруженных при реконструкции генной сети ревматоидного артрита, описывающих ситуацию, когда ген или белок каким-то образом ассоциирован с РА. Например, это могут быть какие-то структурные или функциональные особенности гена, когда мутация в гене является фактором риска ревматоидного артрита.

На основе информации, содержащейся в ассоциативной генной сети РА и базе знаний системы ANDSystem, возможна реконструкция тонких механизмов участия генов и белков в развитии ревматоидного артрита. На рис. 1 в качестве примера показаны регуляторные взаимодействия между генами и белками, функционирующими в сигнальном пути Wnt, регулируемом провоспалительными цитокинами – интерлейкином 1 бета (IL1B), фактором некроза опухоли альфа (TNFA), интерлейкином 6 (IL6).

Как видно из рис. 1, в регуляции сигнального пути Wnt при ревматоидном артите участвуют интерлейкин 1 бета (IL1B), фактор некроза опухоли альфа (TNFA), интерлейкин-6 (IL6), которые активируют экспрессию гена *WNT5A*, кодирующего белок WNT5A – лиганд рецепторов FZD,

<sup>1</sup> Рис. S1, S2 и табл. S1–S6 Приложения см. по адресу:  
<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx37.xlsx>



**Рис. 1.** Механизм регуляции ключевых компонентов сигнального пути Wnt провоспалительными цитокинами, реконструированный на основе генной сети ревматоидного артрита в базе знаний системы ANDSystem.

Зелеными рамками отмечены провоспалительные цитокины; жирными стрелками – компоненты регуляторного контура с положительной обратной связью, синими рамками обозначены ген DKK1 и кодируемый им белок Dickkopf-1 (DKK1) – ингибитор канонического пути Wnt.

участвующий в неканоническом пути Wnt (Miao et al., 2013). При этом WNT5A, по данным ANDSystem, активирует экспрессию гена *IL1B*, кодирующего интерлейкин 1 бета. Таким образом, *IL1B* и *WNT5A* взаимно активируют экспрессию друг друга и могут образовывать контур с положительной обратной связью (обозначен на рис. 1 жирными стрелками).

#### Реконструкция ассоциативных генных сетей, вовлеченных в функциональные ответы на действия лекарств, применяемых для терапии ревматоидного артрита

На рис. 2 показан график АГС ответа на препараты группы тСБПВП (см. также табл. S2). Он содержит две вершины, соответствующие названиям препаратов (тофацитиниб, барицитиниб), и 157 связей этих вершин с другими вершинами графа, соответствующими 22 белкам и 51 гену. Как можно видеть на рис. 2, препарат тофацитиниб, по данным базы знаний ANDSystem, характеризуется существенно большим числом связей с белками и генами (60), по сравнению с препаратом барицитиниб (26). При этом в ответ на оба препарата оказались включены гены, вовлеченные в воспалительный ответ, – *MMP3*, *IL2RA*, *CXCL10* и белки *STAT3*, *STAT5A*, *JAK1*, *JAK2* – члены сигнального пути JAK/STAT.

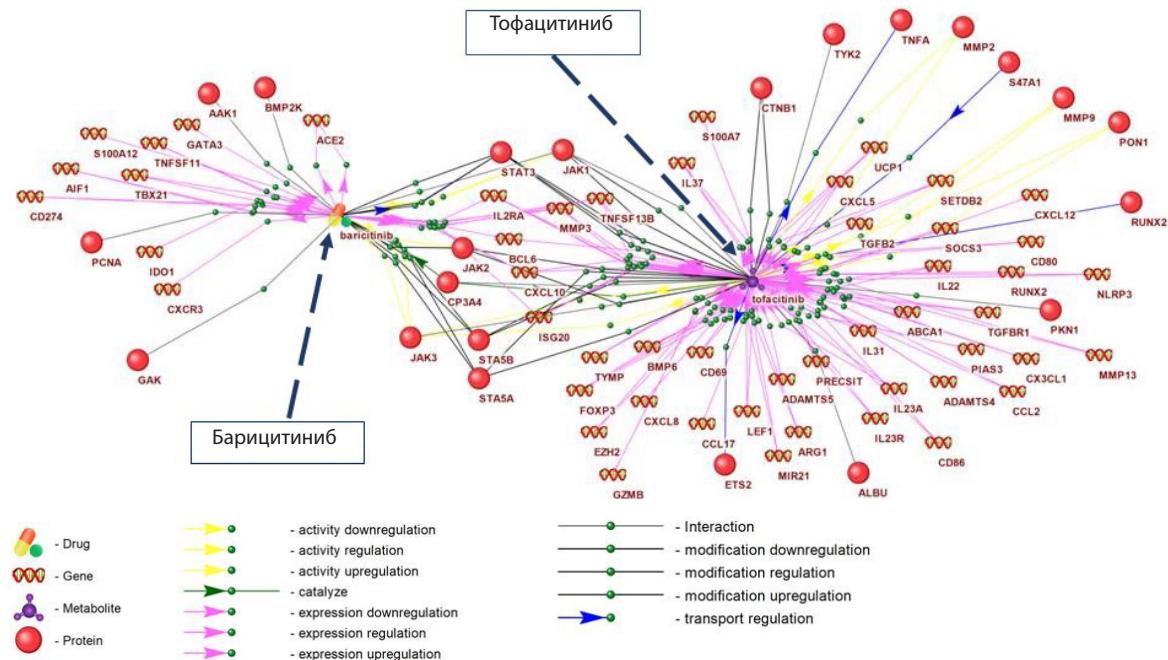
На рис. S2 показан график АГС ответа на препараты группы сБПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин). Граф содержит 261 вершину, 4 из которых соответствуют названиям указанных препаратов (см. также табл. S2). С этими четырьмя вершинами 485 связями соединены прочие вершины графа,

соответствующие 106 белкам и 151 гену. Наибольшее число связей (160) в АГС ответа на препараты группы сБПВП выявлено для метотрексата. В число белков и генов, связанных с этим препаратом, входят, в частности, рецептор к интерлейкину 1 типа 1 (*IL1R1*), фактор некроза опухоли альфа (*TNFA*), транскрипционный фактор, медиатор воспаления *NFKB1*, каспазы (*CASP1*, *CASP3*, *CASP9*). Второе место по количеству связей (73) занимал гидроксихлорохин, связанный с провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин 1 бета (*IL1B*), и фактором некроза опухоли альфа (*TNFA*), а также с каталазой (*CAT*) и цитохромами, участвующими в метаболизме ксенобиотиков (*CP2B6*, *CYP1B1*). Третье и четвертое место делят сульфасалазин и лефлуномид (с количеством связей 26 и 17 соответственно). Отметим, что некоторые белки в АГС ответа на препараты класса сБПВП (например, *IL1B*, *CCL2*, *TNFA*, *CASP3*) являются мишениями для действия нескольких препаратов.

Распределение связей по типам в АГС ответа на препараты группы сБПВП и тСБПВП приведено в табл. 2. Как можно видеть из табл. 2, в числе связей в АГС ответа на препараты группы сБПВП и тСБПВП преобладали регуляторные связи, в особенности регуляция экспрессии генов.

#### Идентификация биологических процессов на основе информации, представленной в реконструированных ассоциативных генных сетях

С использованием веб-ресурса DAVID, базирующегося на онтологии генов, выполнен анализ перепредставленности биологических процессов в реконструированных генных сетях: а) генной сети ревматоидного артрита и б) генных



**Рис. 2.** Реконструированная ассоциативная генная сеть ответа на два таргетных синтетических базисных противовоспалительных препарата тсБПВП, тофакитиниб и баритиниб.

**Таблица 2.** Распределение связей по типам в реконструированных ассоциативных геновых сетях ответа на синтетические и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты

№ п/п	Тип связи	сБПВП		тсБПВП	
		Число	Доля, %	Число	Доля, %
<b>Регуляторные связи</b>					
1	Подавление экспрессии (expression downregulation)	73	15.1	35	22.3
2	Регуляция экспрессии (expression regulation)	158	32.6	57	36.3
3	Повышение экспрессии (expression upregulation)	64	13.2	12	7.6
4	Подавление активности (activity downregulation)	18	3.7	6	3.8
5	Регуляция активности (activity regulation)	34	7.0	7	4.5
6	Повышение активности (activity upregulation)	16	3.3	1	0.6
7	Подавление модификации (modification downregulation)	10	2.1	8	5.1
8	Регуляция модификации (modification regulation)	8	1.6	9	5.7
9	Усиление модификации (modification upregulation)	4	0.8	3	1.9
10	Регуляция транспорта (transport regulation)	28	5.8	5	3.2
11	Подавление деградации (degradation downregulation)	5	1.0	Нет	Нет
12	Регуляция деградации (degradation regulation)	6	1.2	Нет	Нет
13	Усиление деградации (degradation upregulation)	1	0.2	Нет	Нет
<b>Прочие связи</b>					
14	Катализ (catalyze)	14	2.4	2	1.1
15	Физическое взаимодействие (interaction)	46	7.8	12	6.7

сетях ответа на два типа противовоспалительных препаратов (сБПВП и тсБПВП).

Для реконструированных ассоциативных геновых сетей ревматоидного артрита, ответа на сБПВП и тсБПВП выявлено 381, 64 и 44 перепредставленных биологических процессов, соответственно охарактеризованных в табл. 3 (детали см. в табл. S4–S6). Как видно из табл. 3, воспали-

тельный ответ (идентификатор GO GO:0006954) оказался статистически значимо перепредставлен как в генной сети РА, так и генных сетях ответа на препараты групп сБПВП и тсБПВП. Интересно отметить, что в списке наиболее значимо перепредставленных процессов в генной сети ответа на сБПВП оказались процессы метаболизма ксенобиотиков, которые не были перепредставлены в генной

**Таблица 3.** Результаты анализа перепредставленности биологических процессов онтологии генов (GO) для ассоциативных генных сетей ревматоидного артрита, а также генных сетей реакции на сБПВП и тсБПВП

Генная сеть	Количество достоверно перепредставленных биологических процессов	Наиболее статистически значимо перепредставленные биологические процессы			<i>p</i> -value*
		Идентификатор	Название		
Генная сеть ревматоидного артрита	381	GO:0006954	Воспалительный ответ (inflammatory response)	3.7 · 10 <sup>-123</sup>	
		GO:0006955	Иммунный ответ (immune response)	8.2 · 10 <sup>-103</sup>	
		GO:0007165	Передача сигналов (signal transduction)	2.9 · 10 <sup>-60</sup>	
Генная сеть реакции на сБПВП	64	GO:0006805	Метаболизм ксенобиотиков (xenobiotic metabolic process)	5.6 · 10 <sup>-21</sup>	
		GO:0009410	Ответ на ксенобиотики (response to xenobiotic stimulus)	1.9 · 10 <sup>-19</sup>	
		GO:0006954	Воспалительный ответ (inflammatory response)	1.4 · 10 <sup>-14</sup>	
Генная сеть реакции на тсБПВП	44	GO:0006954	Воспалительный ответ (inflammatory response)	4.2 · 10 <sup>-16</sup>	
		GO:0007259	Сигнальный путь рецепторов клеточной поверхности через JAK/STAT (cell surface receptor signaling pathway via JAK/STAT)	2.2 · 10 <sup>-11</sup>	
		GO:0019221	Сигнальный путь, опосредованный цитокинами (cytokine-mediated signaling pathway)	3.0 · 10 <sup>-10</sup>	

\* *p* < 0.05.

**Таблица 4.** Биологические процессы, для которых не выявлены регулирующие их препараты групп сБПВП и тсБПВП, применяемые в терапии ревматоидного артрита

№ п/п	Идентификатор онтологии генов (GO)	Биологический процесс онтологии генов	Число генов ревматоидного артрита, вовлеченных в процесс	<i>p</i> -value*
1	GO:0034612	Ответы клеток на фактор некроза опухоли (TNF)	58	9.8 · 10 <sup>-23</sup>
2	GO:0031295	Костимуляция Т-клеток	29	3.3 · 10 <sup>-13</sup>
3	GO:0002224	Сигнальные пути Toll-подобных рецепторов	19	8.3 · 10 <sup>-8</sup>
4	GO:0014823	Ответ на физическую активность	26	1.3 · 10 <sup>-7</sup>
5	GO:0034097	Реакция на цитокины	24	8.64 · 10 <sup>-7</sup>
6	GO:0010468	Регуляция экспрессии генов	53	2.0 · 10 <sup>-3</sup>
7	GO:0045668	Негативная регуляция дифференциации остеобластов	27	8.5 · 10 <sup>-5</sup>
8	GO:0042119	Активация нейтрофилов	12	1.53 · 10 <sup>-3</sup>
9	GO:0045671	Негативная регуляция дифференциации остеокластов	15	3.27 · 10 <sup>-2</sup>
10	GO:0001516	Биосинтез простагландинов	12	1.5 · 10 <sup>-2</sup>
11	GO:0060070	Канонический сигнальный путь Wnt	30	2.2 · 10 <sup>-2</sup>

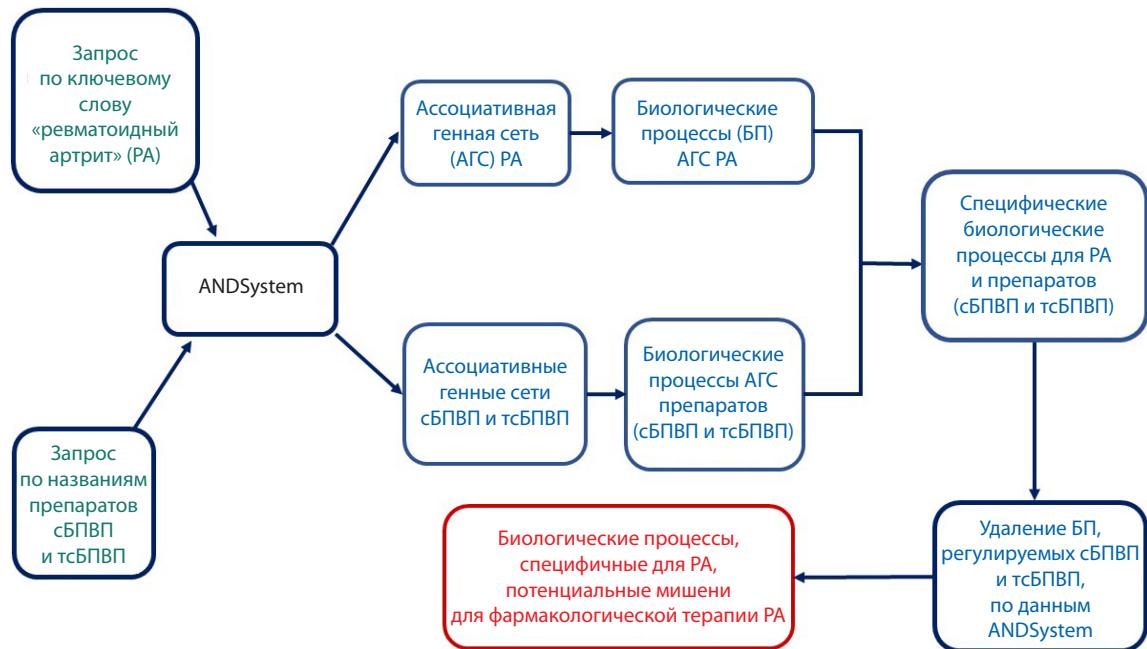
\* *p*-value – уровень значимости перепредставленности терминов онтологии генов для набора генов, ассоциированных с ревматоидным артритом с поправкой Бонферрони.

сети тсБПВП. Для АГС ответа на тсБПВП были наиболее значимо перепредставлены сигнальные пути JAK/STAT (идентификатор ГО GO:0007259, см. табл. 3) и цитокинов (идентификатор ГО GO:0019221, см. табл. 3).

Для дальнейшего анализа из 381 выявленного биологического процесса, перепредставленного в АГС ревматоидного артрита (см. табл. 3), с использованием базы знаний ANDSystem был отобран 71 процесс, характеризующийся типами связей: «регуляция», «понижающая регуляция» и «повышающая регуляция» с заболеванием «ревматоидный артрит». Проведено пересечение списка из 71 биологического процесса, вовлеченного в патогенез РА, со списками биологических процессов, перепредставленных для АГС ответа на препараты групп сБПВП (64 процесса) и

тсБПВП (44 процесса). В результате найдено 59 биологических процессов, вовлеченных в патогенез РА, но не входящих в список перепредставленных процессов для АГС ответа на рассматриваемые лекарственные препараты. Из этих 59 процессов было удалено 48 процессов, которые, по данным базы знаний ANDSystem, связаны с рассматриваемыми препаратами групп сБПВП (метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином, гидроксихлорохином) и тсБПВП (тофацитинибом, барицитинибом) взаимодействиями типов «регуляция», «понижающая регуляция» и «повышающая регуляция».

В результате был получен список из 11 биологических процессов (табл. 4). Выявленные процессы характеризуются следующим: эти процессы вовлечены в патогенез



**Рис. 3.** Основные этапы поиска биологических процессов, перспективных для разработки новых противоревматоидных лекарств.

РА – ревматоидный артрит; АГС – ассоциативная генная сеть; БП – биологический процесс; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин); тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тофакитиниб, барицитиниб).

ревматоидного артрита. Кроме того, для них не обнаружено регулирующих их препаратов групп сБПВП и тсБПВП. Именно эти процессы представляют особый интерес в качестве мишней для разработки лекарств терапии ревматоидного артрита.

Как видно из табл. 4, биологические процессы, вовлеченные в патогенез ревматоидного артрита, но не регулируемые базисными противовоспалительными препаратами, включали в себя: а) воспалительные реакции (идентификаторы ГО GO:0034097, GO:0034612, GO:0031295, GO:0002224); б) морфогенез костной ткани (GO:0045668, GO:0045671); в) канонический сигнальный путь Wnt (GO:0060070); г) биосинтез простагландинов (GO:0001516), а также д) ответ на физическую активность (GO:0014823) и регуляцию экспрессии генов (GO:0010468).

Таким образом, нами выполнен поиск биологических процессов – новых перспективных фармакологических мишней для терапии РА на основе реконструкции и анализа ассоциативных генных сетей.

На рис. 3 представлена реализованная в нашей работе принципиальная схема поиска биологических процессов – новых перспективных мишней для разработки противоревматоидных препаратов.

## Обсуждение

Поиск новых лекарственных мишней для лечения РА – актуальная задача современной медицины с учетом, что до 40 % пациентов не достигают полного ответа на существующую терапию (Ding et al., 2023). В связи с этим мы предложили метод поиска биологических процессов в качестве мишней действия новых противоревматиче-

ских препаратов на основе реконструкции генных сетей и сравнительного анализа биологических процессов, ассоциированных с РА, и процессов, регулируемых базисными противовоспалительными препаратами, используемыми в настоящее время в клинической практике (Насонов и др., 2024).

База знаний ANDSystem, использованная нами для реконструкции генных сетей, интегрирует накопленную в научной литературе информацию о молекулярных механизмах действия лекарственных препаратов и патогенеза заболеваний, что позволяет найти новые мишени для терапии на системном уровне, включая биологические процессы, тем самым увеличить эффективность терапии и диагностики. В нашей работе реконструированы АГС ревматоидного артрита, а также АГС, описывающие взаимодействия синтетических и таргетных противовоспалительных препаратов с генами и белками человека. Анализ показал, что генная сеть ревматоидного артрита обогащена генами, вовлеченными в регуляцию воспалительного ответа, что соответствует хорошо известным данным о ведущем значении системного воспаления в патогенезе этого заболевания (Firestein, McInnes, 2017; Figus et al., 2021). Не случайно поэтому реконструированные генные сети белков и генов, на которые направлено действие препаратов групп сБПВП (см. рис. S2) и тсБПВП (см. рис. 2), включают главным образом гены и белки, вовлеченные в функционирование иммунной системы.

Согласно результатам функциональной аннотации генов-мишней, для синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) список статистически значимо перепредставленных биологических процессов включал процессы, связанные не только с воспалением, но

и с метаболизмом ксенобиотиков. Это свидетельствует о значительной нагрузке, оказываемой сБПВП на биохимические системы организма, обеспечивающие утилизацию чужеродных веществ, что может обуславливать серьезные негативные побочные эффекты указанной группы препаратов (Olivera et al., 2020).

С другой стороны, для генов, вовлеченных в ответ на таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), биологические процессы метаболизма ксенобиотиков не были значимо перепредставлены. Вместе с тем в списке перепредставленных процессов для АГС ответа на тсБПВП наряду с воспалением оказались процессы, связанные с функционированием сигнального пути JAK/STAT, который является важнейшим звеном патогенеза РА (Ding et al., 2023). Это свидетельствует о более направленном действии препаратов группы тсБПВП на патогенез РА и подчеркивает важность разработки средств таргетной терапии для повышения эффективности лечения и снижения числа побочных эффектов. Однако многообразие и сложность взаимодействий биологических процессов, приводящих к развитию РА, и недостаточная эффективность терапии существующими базисными противовоспалительными препаратами, обуславливают необходимость поиска новых мишеней для лечения РА (Smolen et al., 2016).

Разработанный нами подход, основанный на реконструкции генных сетей, вовлеченных в развитие заболевания и в реакцию на известные лекарственные препараты, а также на сравнительном анализе биологических процессов, регулируемых этими генными сетями, позволил обнаружить 11 биологических процессов (см. табл. 4). Эти процессы относятся к числу ключевых для патогенеза РА, но не являются мишенями применяемых в настоящее время противовоспалительных препаратов. Следует отметить, что регуляция экспрессии (GO:0010468) и ответ на физическую активность (GO:0014823) относятся к группе довольно обширных процессов, охватывающих множество молекулярных механизмов в клетке, что затрудняет разработку таргетных препаратов.

Анализ литературы показал, что для таких процессов, как реакция на цитокины (GO:0034097), реакция на фактор некроза опухоли TNFA (GO:0034612), костимуляция Т-клеток (GO:0031295), имеются данные об их частичной регуляции противовоспалительными препаратами групп сБПВП и тсБПВП, применяемыми в настоящее время. Например, тсБПВП, такие как тофакитиниб и барицитиниб, эффективно блокируют JAK/STAT сигнальные пути, которые находятся ниже по каскаду от рецепторов цитокинов и TNFA, обеспечивая мощное подавление воспалительных ответов (Palmroth et al., 2021).

Однако биологические процессы, такие как функционирование сигнального пути Toll-подобных рецепторов, активация нейтрофилов, негативная регуляция дифференцировки остеобластов, негативная регуляция дифференцировки остеокластов, канонический сигнальный путь Wnt, биосинтез простагландинов, не регулируются напрямую базисными противовоспалительными лекарственными препаратами, которые в настоящее время активно используются ревматологами, в соответствии с клиническими

рекомендациями (Насонов и др., 2024). Тем не менее перечисленные выше пути могут быть важными звенями патогенеза РА. Например, активация нейтрофилов играет важную роль в воспалении при РА, и ингибиторы CXCR2, исследуемые для других воспалительных состояний, могут быть адаптированы для РА (Alam et al., 2020).

Известно, что сигнальный путь Wnt играет важную роль в активации фибробластов и воспалении синовиальной оболочки, а также резорбции костной ткани и разрушении суставов при развитии ревматоидного артрита (Miao et al., 2013). Экспрессия генов, кодирующих белки семейства Wnt, активирующие сигнальный путь Wnt, повышена в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите, в том числе благодаря провоспалительным цитокинам (Prajapati, Doshi, 2023). При этом активация неканонического сигнального пути Wnt в свою очередь приводит к повышению экспрессии медиаторов воспаления, включая транскрипционный фактор NF-кВ и цитокины (Miao et al., 2013), усиливая воспаление.

По данным базы знаний ANDSystem (см. рис. 1), интерлейкин 1 бета (IL1B) и белок WNT5A взаимно активируют экспрессию друг друга, что может создавать порочный круг в патогенезе ревматоидного артрита. Поэтому модуляция сигнального пути Wnt может быть перспективной для ослабления воспаления суставов при РА. В частности, показано, что белок NAV2 способствует воспалительной реакции фибробластоподобных синовиоцитов, активируя сигнальный путь Wnt при ревматоидном артрите, а его ингибирирование способно ослабить воспаление суставов при этом заболевании (Wang R. et al., 2021).

С другой стороны, провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (TNFA) и IL1B, по данным ANDSystem (см. рис. 2), могут активировать экспрессию гена DKK1, кодирующего белок Dickkopf-1 (DKK1) – важный ингибитор канонического сигнального пути Wnt (Rabelo et al., 2010). Показано, что уровень DKK1 в сыворотке крови повышен у пациентов с РА и коррелирует с уровнем воспаления и степенью разрушения костной ткани в суставах (Wang S.Y. et al., 2011). Активация экспрессии DKK1 провоспалительными цитокинами при ревматоидном артрите может приводить к подавлению сигнального пути Wnt и, как следствие, к активации сигнального пути RANK/RANKL в остеокластах, увеличению их активности и потере костной массы, характерной для РА (Miao et al., 2013).

Следовательно, нарушение регуляции сигнального пути Wnt может быть причиной изменений в биологических процессах регуляции дифференциации остеобластов и остеокластов при РА, которые, по данным нашего исследования (см. табл. 4), также входят в список биологических процессов – потенциальных мишеней для новых противоревматоидных препаратов. Кроме того, DKK1 стимулирует ангиогенез в синовиальной оболочке и образование паннуса – патологически измененной ткани синовиальной оболочки, играющей важнейшую роль в деструкции суставов при РА (Cici et al., 2019).

Таким образом, сигнальный путь Wnt – перспективная мишень для разработки новых противоревматоидных препаратов, однако регуляция его при РА весьма сложна,

зависит от типа тканей и клеток, поэтому требуются дальнейшие исследования, направленные на реконструкцию генной сети этого пути при РА и анализ ее структурно-функциональных особенностей в различных клетках и тканях.

Простагландины, в частности простагландин Е2, как известно, играют важную роль в развитии как острой воспалительной реакции, так и хронического воспаления (Kawahara et al., 2015), усиливая воспалительные процессы путем активации экспрессии рецепторов цитокинов и белков семейства NFKB, которые являются важнейшими индукторами воспаления (Yao, Narumiya, 2019). Простагландин Е2 – важный медиатор воспаления при РА, служит мишенью действия ряда нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при этом заболевании (Park et al., 2006). Биосинтез простагландинов (идентификатор ГО биологического процесса GO:0001516) частично модулируется НПВП, такими как целекоксиб, но разработка более специфичных ингибиторов может улучшить терапевтические исходы (Gong et al., 2012).

Известно, что Toll-подобные рецепторы (TLR) вносят важный вклад в индукцию воспаления, поскольку их активация приводит к повышению активности сигнальных путей и ряда факторов транскрипции, таких как ядерный фактор κB (NF-κB), активаторный белок-1 (AP-1) и факторы регуляции интерферона (IRF), которые индуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов, TNF, IL1 $\beta$ , IL6 и других (Kawasaki, Kawai, 2014). Показано, что экспрессия генов Toll-подобных рецепторов увеличена в синовиальной оболочке пациентов с РА, и TLR вносят значительный вклад в развитие воспаления при РА, но терапевтические вмешательства, нацеленные на сигнальные пути TLR, до сих пор не были успешно внедрены в клинику (Unterberger et al., 2021).

Таким образом, все перечисленные выше биологические процессы играют большую роль в развитии РА, но при этом не регулируются базисными противовоспалительными препаратами, применяемыми в настоящее время в клинической практике. Поэтому эти биологические процессы и их ключевые регуляторы могут служить в качестве мишеней для разработки новых лекарственных средств для лечения ревматоидного артрита.

Следует отметить, что ревматоидный артрит характеризуется выраженной коморбидностью с другими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и респираторные заболевания (Figus et al., 2021), тревожно-депрессивные расстройства (Hill et al., 2022), остеопороз (Llorente et al., 2020). В связи с этим в дальнейшей работе планируется провести анализ выявленных биологических процессов как основы для коморбидности РА с другими заболеваниями.

Кроме того, в настоящей работе не проводилась идентификация мишеней на уровне генов, что может послужить предметом дальнейших исследований на основе анализа структурной организации генных сетей.

## Заключение

В нашей работе осуществлена компьютерная реконструкция ассоциативных генных сетей ревматоидного артрита, а также АГС, описывающих взаимодействия синтетиче-

ских и таргетных противовоспалительных препаратов с генами и белками человека. На основе анализа этих генных сетей выполнен поиск биологических процессов – новых перспективных фармакологических мишеней для терапии РА. Предложенный подход может быть использован также для поиска новых мишеней для таргетной терапии других заболеваний, где стандартные методы лечения демонстрируют недостаточный терапевтический эффект.

## Список литературы / References

- Колчанов Н.А., Игнатьева Е.В., Подколодная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):833-850
- [Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Yu.G. Gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed*. 2013;17(4/2):833-850 (in Russian)]
- Насонов Е.Л., Лила А.М., Каратеев Д.Е., Мазуров В.И. и др. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», 2024. КР250.
- [Nasonov E.L., Lila A.M., Karateev D.E., Mazurov V.I. et al. Clinical Recommendations. Rheumatoid Arthritis. All-Russian Public Organization “Association of Rheumatologists of Russia”, 2024. KR250] (in Russian)
- Adis Editorial. Tofacitinib. *Drugs R D*. 2010;10(4):271-284. doi 10.2165/11588080-00000000-0000
- Alam M.J., Xie L., Ang C., Fahimi F., Willingham S.B., Kueh A.J., Herold M.J., Mackay C.R., Robert R. Therapeutic blockade of CXCR2 rapidly clears inflammation in arthritis and atopic dermatitis models: demonstration with surrogate and humanized antibodies. *mAbs*. 2020;12(1):1856460. doi 10.1080/19420862.2020.1856460
- Cici D., Corrado A., Rotondo C., Cantatore F.P. Wnt signaling and biological therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5552. doi 10.3390/ijms20225552
- Demenkov P.S., Oshchepkova E.A., Ivanisenko T.V., Ivanisenko V.A. Prioritization of biological processes based on the reconstruction and analysis of associative gene networks describing the response of plants to adverse environmental factors. *Vavilov J Genet Breed*. 2021;25(5):580-592. doi 10.18699/VJ21.065
- Ding Q., Hu W., Wang R., Yang Q., Zhu M., Li M., Cai J., Rose P., Mao J., Zhu Y.Z. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8(1):68. doi 10.1038/s41392-023-01331-9
- Figus F.A., Piga M., Azzolini I., McConnell R., Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102776. doi 10.1016/j.autrev.2021.102776
- Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-196. doi 10.1016/j.immuni.2017.02.006
- GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(10):e594-e610. doi 10.1016/S2665-9913(23)00211-4
- Gong L., Thorn C.F., Bertagnolli M.M., Grosser T., Altman R.B., Klein T.E. Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(4):310-318. doi 10.1097/FPC.0b013e32834f94cb
- Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018;6:15. doi 10.1038/s41413-018-0016-9
- Hill J., Harrison J., Christian D., Reed J., Clegg A., Duffield S.J., Goodson N., Marson T. The prevalence of comorbidity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Community Nurs*. 2022;27(5):232-241. doi 10.12968/bjcn.2022.27.5.232

- Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A. An accurate and efficient approach to knowledge extraction from scientific publications using structured ontology models, graph neural networks, and large language models. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11811. [doi 10.3390/ijms252111811](https://doi.org/10.3390/ijms252111811)
- Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Mishchenko E.L., Saik O.V. A new version of the ANDSystem tool for automatic extraction of knowledge from scientific publications with expanded functionality for reconstruction of associative gene networks. *BMC Bioinformatics.* 2019;20(Suppl. 1):34. [doi 10.1186/s12859-018-2567-6](https://doi.org/10.1186/s12859-018-2567-6)
- Ivanisenko V.A., Gaisler E.V., Basov N.V., Rogachev A.D., Chereziz S.V., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Mishchenko E.L., Khrapko O.P., Khrapko Y.I., Voevoda S.M. Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of nonstructural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation. *Sci Rep.* 2022; 12(1):19977. [doi 10.1038/s41598-022-24170-0](https://doi.org/10.1038/s41598-022-24170-0)
- Ivanisenko V.A., Rogachev A.D., Makarova A.A., Basov N.V., Gaisler E.V., Kuzmicheva I.N., Demenkov P.S., ... Kolchanov N.A., Plesko V.V., Moroz G.B., Lomivorotov V.V., Pokrovsky A.G. AI-assisted identification of primary and secondary metabolomic markers for postoperative delirium. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11847. [doi 10.3390/ijms252111847](https://doi.org/10.3390/ijms252111847)
- Kawahara K., Hohjoh H., Inazumi T., Tsuchiya S., Sugimoto Y. Prostaglandin E<sub>2</sub>-induced inflammation: relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(4):414-421. [doi 10.1016/j.bbapap.2014.07.008](https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.07.008)
- Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014;5:461. [doi 10.3389/fimmu.2014.00461](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461)
- Kvien T.K., Uhlig T., Ødegård S., Heiberg M.S. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1069:212-222. [doi 10.1196/annals.1351.019](https://doi.org/10.1196/annals.1351.019)
- Llorente I., García-Castañeda N., Valero C., González-Álvaro I., Castañeda S. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: dangerous liaisons. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:601618. [doi 10.3389/fmed.2020.601618](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.601618)
- Miao C.G., Yang Y.Y., He X., Li X.F., Huang C., Huang Y., Zhang L., Lv X.W., Jin Y., Li J. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis. *Cell Signal.* 2013;25(10):2069-2078. [doi 10.1016/j.cellsig.2013.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.04.002)
- Mohd Jaya F.N., Garcia S.G., Borràs F.E., Chan G.C.F., Franquesa M. Paradoxical role of Breg-inducing cytokines in autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100011. [doi 10.1016/j.jtauto.2019.100011](https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100011)
- Olivera P.A., Lasa J.S., Bonovas S., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554-1573. [doi 10.1053/j.gastro.2020.01.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.001)
- Palmroth M., Kuuliala K., Peltomaa R., Virtanen A., Kuuliala A., Kurttila A., Kinnunen A., Leirisalo-Repo M., Silvennoinen O., Isomäki P. Tofacitinib suppresses several JAK-STAT pathways in rheumatoid arthritis *in vivo* and baseline signaling profile associates with treatment response. *Front Immunol.* 2021;12:738481. [doi 10.3389/fimmu.2021.738481](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.738481)
- Park J.Y., Pillinger M.H., Abramson S.B. Prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis and secretion: the role of PGE<sub>2</sub> synthases. *Clin Immunol.* 2006; 119(3):229-240. [doi 10.1016/j.clim.2006.01.016](https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.01.016)
- Prajapati P., Doshi G. An update on the emerging role of Wnt/β-catenin, SYK, PI3K/AKT, and GM-CSF signaling pathways in rheumatoid arthritis. *Curr Drug Targets.* 2023;24(17):1298-1316. [doi 10.2174/0113894501276093231206064243](https://doi.org/10.2174/0113894501276093231206064243)
- Rabelo F.S., da Mota L.M., Lima R.A., Lima F.A., Barra G.B., de Carvalho J.F., Amato A.A. The Wnt signaling pathway and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):207-210. [doi 10.1016/j.autrev.2009.08.003](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.08.003)
- Sherman B.T., Hao M., Qiu J., Jiao X., Baseler M.W., Lane H.C., Ima-michi T., Chang W. DAVID: a web server for functional enrichment analysis (2021 update). *Nucleic Acids Res.* 2022;50(W1):W216-W221. [doi 10.1093/nar/gkac194](https://doi.org/10.1093/nar/gkac194)
- Singh A.K., Haque M., Madarampalli B., Shi Y., Wildman B.J., Basit A., Khuder S.A., Prasad B., Hassan Q., Ouseph M.M., Ahmed S. Ets-2 propagates IL-6 trans-signaling mediated osteoclast-like changes in human rheumatoid arthritis synovial fibroblast. *Front Immunol.* 2021;12:746503. [doi 10.3389/fimmu.2021.746503](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746503)
- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-2038. [doi 10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A., Kerschbaumer A., Sepriano A., Aletaha D., Caporali R., ... van der Helm-van Mil A., van Duuren E., Vliet Vlieland T.P.M., Westhovens R., van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. [doi 10.1136/ard-2022-223356](https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356)
- Stump K.L., Lu L.D., Dobrzanski P., Serdikoff C., Gingrich D.E., Dugan B.J., Angeles T.S., Albom M.S., Ator M.A., Dorsey B.D., Ruggeri B.A., Seavey M.M. A highly selective, orally active inhibitor of Janus kinase 2, CEP-33779. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):R68. [doi 10.1186/ar3329](https://doi.org/10.1186/ar3329)
- 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. [doi 10.2147/ITT.S288547](https://doi.org/10.2147/ITT.S288547)
- van der Kooij S.M., de Vries-Bouwstra J.K., Goekoop-Ruiterman Y.P., van Zeben D., Kerstens P.J., Gerards A.H., van Groenendaal J.H., Hazes J.M., Breedveld F.C., Allaart C.F., Dijkmans B.A. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1356-1362. [doi 10.1136/ard.2006.066662](https://doi.org/10.1136/ard.2006.066662)
- Wang R., Li M., Wu W., Qiu Y., Hu W., Li Z., Wang Z., Yu Y., Liao J., Sun W., Mao J., Zhu Y.Z. NAV2 positively modulates inflammatory response through Wnt/β-catenin signaling in rheumatoid arthritis. *Clin Transl Med.* 2021;11(4):e376. [doi 10.1002/ctm2.376](https://doi.org/10.1002/ctm2.376)
- Wang S.Y., Liu Y.Y., Ye H., Guo J.P., Li R., Liu X., Li Z.G. Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(5):821-827. [doi 10.3899/jrheum.100089](https://doi.org/10.3899/jrheum.100089)
- Yao C., Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2019;176(3):337-354. [doi 10.1111/bph.14530](https://doi.org/10.1111/bph.14530)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 03.08.2025. После доработки 01.10.2025. Принята к публикации 17.10.2025.