

## რევმატოიდული გონართრიტის პროლიფერაციულ-ავოპტოზური, ჰორმონული რეგულაციისა და იმუნური პასუხის თავისებურებების შესწავლის პრობლემური საკითხები

კრიტიკული მიმოხილვა

ხათუნა გერმისაშვილი<sup>1</sup>, ელენე (დოდო). ქართველიშვილი<sup>2</sup>, ნინო ქანთარია<sup>3</sup>, შოთა კეპულაძე<sup>4</sup>, გიორგი ბურკაძე<sup>5</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ემერიტუს პროფესორი; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი; <sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; <sup>5</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი;

### აბსტრაქტი

რევმატოიდული ართრიტი (RA) არის უცნობი ეტიოლოგიის მულტიფაქტორული აუტოიმუნური მექანიზმებით მიმდინარე დაავადებაა, რომელიც ძირითადად აზიანებს სახსრებს, თუმცა, შესაძლოა, გამოვლინდეს ექსტრაარტიკულური ცვლილებები. რევმატოიდული ართრიტის განვითარების პათოგენეზური მექანიზმი სრულად არ არის შესწავლილი, რაც მოითხოვს კვლევების შემდგომ გაგრძელებას. მიუხედავად იმისა, რომ სინოვიური გარსი არის ართრიტის ძირითადი სამიზნე, სინოვიური ქსოვილის სპეციფიკური ანტიგენები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიონ იმუნური პასუხი, პრაქტიკულად უცნობია. სინოვიური გარსის შესწავლის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზნები არის იმ იმუნოპათოლოგიური პროცესების გამოვლენა, რომლებიც შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს თერაპიულ სამიზნედ და შედეგების პროგნოზირებისთვის. რევმატოიდული ართრიტის პათოლოგიურ ნიშანს წარმოადგენს ძვლის კარგვა, რომელიც გამოიხატება ლოკალური, პერიარტიკულური და სისტემური ძვლის ქსოვილის შემცირებაში და წარმოადგენს ოსტეოკლასტების ინდუქციისა და ოსტეობლასტების სუპრესიის შედეგს. არის თუ არა ანთება, ან აუტოიმუნური მექანიზმი ძვლის დაზიანების მთავარი ფაქტორი, საკამათო საკითხია.

**საკვანძო სიტყვები:** რევმატოიდული ართრიტი; სინოვიური გარსი;

რევმატოიდული ართრიტი (RA) არის უცნობი ეტიოლოგიის მულტიფაქტორული აუტოიმუნური მექანიზმებით მიმდინარე დაავადებაა, რომელიც ძირითადად აზიანებს სახსრებს, თუმცა, შესაძლოა, გამოვლინდეს ექსტრაარტიკულური ცვლილებები. რევმატოიდული ართრიტის განვითარების პათოგენეზური მექანიზმი სრულად არ არის შესწავლილი, რაც მოითხოვს კვლევების შემდგომ გაგრძელებას.

რევმატოიდული ართრიტი, ჩვეულებრივ, ვლინდება ქრონიკული ანთებით და ძირითადად მოიცავს თანდაყოლილი იმუნურ მექანიზმებს. აღმოჩნდა, რომ სინოვიური სითხე შეიცავს მრავალ ანთებით მედიატორს, მათ შორის პლაზმის ცილებს (C-რეაქტიული ცილა - ოსტეოართრიტის განვითარებისა და პროგრესიის მარკერი), პროსტაგლანდინებს (PGE2), ლეიკოტრინებს (LKB4), ციტოკინებს (TNF, IL1 $\beta$ , IL6, IL15, IL17, IL18, IL21), ზრდის ფაქტორებს (TGF $\beta$ , FGFs, VEGF, NGF), აზოტის ოქსიდსა და კომპლემენტის კომპონენტებს [1]. ადგილობრივად, ყველა ამ კომპონენტს შეუძლია მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების და სხვა ჰიდროლიზური ფერმენტების (მათ შორის, ციკლოქსიგენაზა 2 -ისა და პროსტაგლანდინ E-ს) ინდუცირება, რაც იწვევს ხრტილის დაშლას პროტეოგლიკანისა და კოლაგენის განადგურების შედეგად.

დაზიანების დროს სინოვიალურ ღრუში გამოთავისუფლებული დესტრუქციული ხრტილის ფრაგმენტები იწვევენ სინოვიტს, რომლის მეშვეობითაც სინოვიალური ფიბრობლასტები, მაკროფაგები და ქონდროციტები გამოყოფენ ანთებით ციტოკინებს[2]. ეს ციტოკინები აძლიერებენ ხრტილის დაშლაზე პასუხისმგებელი პროტეოლიზური ფერმენტების გამომუშავებას. ამ მოლეკულებს, რომლებიც მონაწილეობენ ანთებით პროცესში აქვთ დიდი პოტენციური გახდნენ დიაგნოსტიკური ბიომარკერები [3].

დიდი ხნის განმავლობაში, მუხლის სახსრის რევმატოიდული ართრიტის ბიომექანიკური მახასიათებლები ექსკლუზიურად დაკავშირებული იყო სინოვიტთან, შემუშავებულთან და იოგების ქრონიკულ გადატვირთვასთან. რევმატოიდული ართრიტის კვლევამ აჩვენა პერიარტიკულური უჯრედული სტრუქტურების მონაწილეობა დაავადების განვითარებაში. აუტანტისხეულები, როგორცაა ანტი-ციტრულინირებული ცილის ანტისხეულები და ციტოკინები, ხელს უწყობენ ანთებითი მედიატორების პროდუქციას და იწვევენ ოქსიდაციურ სტრესს. კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ანტი-ციტრულინირებული ცილის ანტისხეულები წარმოდგენენ პროგნოზულ მარკერს ხრტილის პროგრესული დესტრუქციისთვის და მათი სპეციფიკურობა შეადგენს 97%-ს. ანტი-ციტრულინირებული ცილის ანტისხეულების გამოვლენა სისხლში შესაძლებელია დაავადების სიმპტომების განვითარებამდე 10 წლით ადრე [4]. ფიბრობლასტებისა და ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების ურთიერთქმედება იმუნური სისტემის უჯრედებთან, როგორცაა ნეიტროფილები და T-ლიმფოციტები, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სახსრების ანთებით დესტრუქციულ პროცესებში. ისინი ზრდიან ოქსიდაციური სტრესს ქსოვილებში. სახსარში, ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების გადაჭარბებული პროლიფერაცია იწვევს ქონდროციტული შუამავლების სეკრეციის გაზრდას, როგორცაა მატრიქსის მეტალოპროტეინაზები (MMP).

შედეგად, ხდება სახსრების ზედაპირების პირდაპირი და არაპირდაპირი შეუქცევადი დაზიანება [5]. ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედები ასევე გამოყოფენ ვაზოაქტიურ და იმუნომოდულატორ მოლეკულებს, რომლებსაც შეუძლიათ გამოიწვიონ პერიარტიკულური ვასკულიტი და ხელი შეუწყონ ოსტეოკლასტების დიფერენციაციას NF-κB ლიგანდის რეცეპტორული აქტივატორის გააქტიურებით [6]. ამ მოლეკულების რეგულირება და მოდულაცია ხორცილდება CD4+ T ლიმფოციტების საშუალებით. ამ უჯრედების ფუნქციის დარღვევა კი იწვევს ქსოვილში ინტერლეიკინების მატებას [7].

ნაჩვენებია, რომ რევმატოიდული ართრიტი წარმოადგენს მულტიფაქტორულ დაზიანებას, რომელიც მოიცავს მრავალ გამომწვევ ფაქტორს, როგორებიცაა ტრავმა, მექანიკური ზემოქმედება, ანთება, ბიოქიმიური რეაქციები და მეტაბოლური დარღვევები. სისხლძარღვთა ინერვაციის ნაკლებობის გათვალისწინებით, ხრტილს თავისთავად არ შეუძლია ანთების, ან ტკივილის გამოწვევა, სულ მცირე, დაავადების ადრეულ სტადიაზე. აქედან გამომდინარე, ტკივილი ძირითადად წარმოიქმნება სახსრის არახრტილოვანი კომპონენტების ცვლილებებით, როგორიცაა სახსრის კაფსულა, სინოვიური გარსი, სუბქონდრული ძვალი, იოგები და პერიარტიკულური კუნთები [8]. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად ეს სტრუქტურები ზიანდება და შეიძლება გამოვლინდეს ცვლილებები, რომლებიც მოიცავს ძვლის რემოდელირებას, ოსტეოფიტების წარმოქმნას, პერიარტიკულური კუნთების დასუსტებას, იოგების მოდუნებასა და სინოვიურ გამონაჟონს [9].

სინოვიური გარსი შეიცავს მაკროფაგებსა და სპეციალიზებულ ფიბრობლასტების მსგავს სინოვიურ უჯრედებს [10]. სინოვიური უჯრედები ინარჩუნებენ სახსრის სტაბილურ მდგომარეობას ჰიალურონის მქავისა და ლუბრიცინის გამოყოფითა და დაშლის პროდუქტების ელიმინაციით. რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში, ამ უჯრედების დისფუნქცია განაპირობებს ჰიპერპლასტიკური სინოვიური გარსის წარმოქმნას. სინოვიოციტები მონაწილეობენ ანთებითი ციტოკინებისა და პროტეოკინაზების წარმოქმნაში, როგორებიცაა მატრიქსის მეტალოპროტეინაზები (MMPs) და მეტალოპროტეინაზების ქსოვილოვანი ინჰიბიტორები (TIMPs), რომლებიც ხელს უწყობენ სახსრების დესტრუქციას. ისინი ქმნიან მიკროგარემოს, რომელიც ხელს უწყობს T და B ლიმფოციტების მობილიზაციასა და ნეიტროფილების დაგროვებას [11]. კიდევ ერთი ჰიპოთეზა ჰიპერპლასტიკური სინოვიური გარსის წარმოქმნის მიზეზთან დაკავშირებით მოიცავს აპოპტოზისადმი მდგრადობას. ეს განპირობებულია ონკო-პროტეინ p53-ის ფუნქციური ანომალიებით, რაც ხელს უწყობს სინოვიალური გარსის გაფართოებასა და სახსრის დესტრუქციას. თავის მოდელის შესწავლით აღმოჩნდა, რომ სინოვიური ჰიპერპლაზია მოიცავს მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების გამრავლებასა და ანთებითი უჯრედებით ინფილტრაციას [12].

მიუხედავად იმისა, რომ სინოვიური გარსი არის ართრიტის ძირითადი სამიზნე, სინოვიური ქსოვილის სპეციფიკური ანტიგენები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიონ იმუნური პასუხი, პრაქტიკულად უცნობია. სინოვიური გარსის შესწავლის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზეზი არის იმ იმუნოპათოლოგიური პროცესების გამოვლენა, რომლებიც შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს თერაპიულ სამიზნედ და შედეგების პროგნოზირებისთვის.

სინოვიური გარსის ბიოფსის შესასრულებლად გამოყენებული სხვადასხვა მეთოდიდან ათროსკოპიული ტექნიკა განიხილება “ოქროს სტანდარტად”. მის უპირატესობას წარმოადგენს სახსრის მაკროსკოპულად შეფასებისა და შესაბამისად, მეტად ინფორმატიული ნიმუშის აღების შესაძლებლობა. გარდა ამისა, ათროსკოპიული ბიოფსის ტექნიკა იძლევა საშუალებას ხრტილის მიმდებარე უბნებიდან ნიმუშის აღების, რაც გაძნელებულია ბრმა ნემსით ბიოფსის შემთხვევაში.

ნაჩვენებია, რომ რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში მიკროცირკულაციური ცვლილებები ვლინდება დაავადების ძალიან ადრეულ სტადიაზე. სიმპტომების დაწყებიდან 4-6 კვირაში უკვე აღინიშნება სინოვიური შრის გასქელება, სისხლძარღვთა პროლიფერაცია და დიფუზური ანთებითი ინფილტრატი, რომელიც შედგება მაკროფაგებისგან, ლიმფოციტებისგან, ნეიტროფილებისგან, პოხიერი და დენდრიტული უჯრედებისგან. ითვლება, რომ სინოვიური ფობრობლასტების პროლიფერაცია და მაკროფაგების დაგროვება ხელს უწყობს ლორწოვანი გარსის გასქელებას და აქვს განსაკუთრებული მნიშვნელობა, რადგან ორივე მონაწილეობს სახსრების დაზიანებაში. დადგენილია, რომ სახსრებში უჯრედული ცვლილებები ვლინდება დაავადების კლინიკურ გამოვლინებამდე და ძირითადად, მოიცავს ლორწოვანი გარსის ჰიპერლაზიას [13].

სინოვიური ქსოვილის ბიოფსიური გამოკვლევის პრაქტიკაში აქტიურმა დანერგვამ, შესაძლოა, გააუმჯობესოს თერაპიული მიდგომები, მოახდინოს პაციენტების უფრო ზუსტი სტრატეგიკაცია, შეიმუშაოს ახალი თერაპიული სამიზნეები და სპეციფიკური ბიომარკერები. ხრტილი სინოვიური სახსრების ძირითადი კომპონენტია. ის შედგება ქონდროციტებისა და მათ მიერ სინთეზირებული მაღალორგანიზებული უჯრედგარე მატრიქსისგან (ECM), რომელიც შეიცავს II ტიპის კოლაგენსა და გლიკოზამინოგლიკანებს (GAGs). რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში ჰიპერპლასტიური სინოვიური გარსი იწვევს ხრტილის მნიშვნელოვან დაზიანებას ორიენტირებული ადჰეზიისა და ინვაზიის გზით. ანთებით, მათ შორის, ECM-ს მიერ გამოთავისუფლებულ სიგნალებს, შეუძლიათ ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების გააქტიურება. ხრტილის დაზიანების მედიატორებს მიეკუთვნება MMP, დეზინტეგრინის მსგავსი მეტალოპროტეაზა და კატეფსინები. MMP სინთეზირდება ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების მიერ და შეუძლია ხელი შეუწყოს II ტიპის კოლაგენის დაშლას, რაც იწვევს ბიომექანიკურ დისფუნქციას. მემბრანული ტიპის MMP განიხილება როგორც მთავარი პროტეინაზა, რომელიც ახდენს კოლაგენური ხრტილის მატრიქსის დესტრუქციას. სასახსრე ხრტილს არ გააჩნია საკმარისი რეგენერაციული პოტენციალი. შესაბამისად, სინოვიური ციტოკინებისა (განსაკუთრებით IL-1 და 17A) და რეაქტიული აზოტის შუალედური ნივთიერებების ზემოქმედებით ხრტილი თანდათან კარგავს ქონდროციტებს აპოპტოზის გზით [10]. ეს დაკვირვებები შეიძლება დაგვეხმაროს იმის ახსნაში, თუ რატომ წარმოადგენს რევმატოიდული ართრიტი სისტემური აუტოიმუნური დაავადების ლოკალურ, სპეციფიკურ გამოვლინებას, რომლის დროსაც ხრტილის ადრეული დაზიანება შეცვლილი იმუნური აქტივაციის კონტექსტში იწვევს ფიბრობლასტების მსგავსი სინოვიური უჯრედების სპეციფიკურ უჯრედულ აქტივაციას [11]. ამ აღმოჩენების

მიუხედავად, ხრტილის დაზიანების ძირითადი მექანიზმები ჯერ კიდევ უცნობია, რაც მოითხოვს დამატებით კვლევას.

მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ ქონდროციტებში აუტოფაგოზისა და აპოპტოზის შორის ბალანსი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ხრტილის დეგრადაციაში. აუტოფაგოზი გადამწყვეტ როლს ასრულებს ქონდროციტების მეტაბოლიზმში, შეუძლია აღადგინოს დაზიანებული ქონდროციტები და შეაფერხოს მათი დაბერების პროცესი. აუტოფაგოზის მთავარი ფუნქციაა დაზიანებული ორგანოებისა და ცილების გარდაქმნა უჯრედებისთვის საჭირო ნივთიერებებად, რათა დაიცვას ორგანიზმი ნორმალური და პათოლოგიური დაბერებისგან. შესაბამისად, ოსტეოართრიტის განვითარებაზე უარყოფითად მოქმედებს [14]. ოსტეოართრიტის განვითარების ძირითადი მიზეზებია სახსრებზე მექანიკური ზემოქმედება და ასაკთან დაკავშირებული ხრტილოვანი დეგენერაცია. კვლევებით ნაჩვენებია, რომ აუტოფაგოზის დაქვეითება დიაბეტიან პაციენტებში ზრდის ხრტილის დეგრადაციის რისკს. აუტოფაგოზის დაბალი დონე ოსტეოართრიტის მქონე პაციენტებში დაკავშირებულია აპოპტოზთან და მიტოქონდრიულ ცვლილებებთან. გარდა ამისა, აღმოჩნდა, რომ აუტოფაგოზის აქვს როგორც ციტოპროტექტორული, ასევე სიკვდილის ხელშემწყობი როლი ქონდროციტებში. MSU (Midstream specimen of urine) კრისტალებს შეუძლიათ გამოიწვიონ ქონდროციტების სიკვდილი აუტოფაგოზის პროცესის გააქტიურების გზით. როგორც ადრე გამოქვეყნებული კვლევებიდან ჩანს, PI3K/AKT/mTOR სიგნალის გადაცემის გზა ჩართულია ქონდროციტების აპოპტოზის რეგულირების მექანიზმში. Beclin-1-ის ექსპრესია აფერხებს ხრტილოვანი უჯრედების დაბერებას PI3K/AKT/mTOR სასიგნალო გზების ინჰიბირებით, რითაც ხელს უწყობს უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას [15].

ხრტილის დეგენერაციის სტანდარტიზებული ჰისტოლოგიური შეფასება მნიშვნელოვანია კლინიკურ პრაქტიკაში მკურნალობის ვარიანტის შერჩევისთვის და წარმოადგენს ხრტილზე მოქმედი ფაქტორების შეფასების საფუძველს. Mankin და კოლეგების მიერ აღწერილია ხრტილის დეგრადაციის შეფასების ჰისტოლოგიური-ჰისტოქიმიური სისტემა, რომელიც ფართოდ გამოიყენება 40 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში მუხლის ოსტეოართრიტის არსებობის, მასშტაბისა და სიმძიმის დასადგენად. თუმცა, ვარაუდობენ, რომ Mankin-ის სისტემა ხასიათდება მნიშვნელოვანი შეზღუდვებით მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ოსტეოართრიტის შეფასებაში და მეტად გამოიყენება ხრტილის ბოლო სტადიის დეგენერაციის მქონე ნიმუშებზე.

ოსტეოართრიტის კვლევის საერთაშორისო საზოგადოების (Osteoarthritis Research Society International - OARSI) მიერ შემუშავებულია ხრტილის ჰისტოპათოლოგიური შეფასების სისტემა, რომელიც შედგება კლასიფიკაციისა და სტადიის განმსაზღვრელი კომპონენტებისგან. მაღალი ხარისხი მიუთითებს დაავადების აგრესიულ ბიოლოგიური პროგრესირებასა და უფრო ფართო მასშტაბზე. OARSI სისტემის განსაკუთრებული მახასიათებელია ადრეულ და ზომიერ ოსტეოართრიტებში განსხვავებების იდეტიფიცირების შესაძლებლობა. თუმცა, სხვადასხვა OARSI კლასის ბიომექანიკური თვისებები არ არის აღწერილი ლიტერატურაში. სავარაუდოა, რომ ხრტილის ბიომექანიკური თვისებები

მცირდება OARSI კლასების ზრდის პროპორციულად. OARSI სისტემა მოიცავს კლასიფიკაციის ექვს სტადიას: სტადია 0 (ზედაპირი და ხრტილი ინტაქტური), სტადია 1 (არათანაბარი, მაგრამ ინტაქტური ზედაპირი, შესაძლო მახასიათებლები: ზედაპირული ბოჭკოვანება, უჯრედების სიკვდილი და პროლიფერაცია); სტადია 2 (ზედაპირის უწყვეტობა დარღვეულია); სტადია 3 (ვერტიკალური ნაპრალები); სტადია 4 (ეროზია); სტადია 5 (ხრტილის გაშიშვლება) [16].

რევმატოიდული ართრიტის პათოლოგიურ ნიშანს წარმოადგენს ძვლის კარგვა, რომელიც გამოიხატება ლოკალური, პერიარტიკულური და სისტემური ძვლის ქსოვილის შემცირებაში და წარმოადგენს ოსტეოკლასტების ინდუქციისა და ოსტეობლასტების სუპრესიის შედეგს. არის თუ არა ანთება, ან აუტოიმუნური მექანიზმი ძვლის დაზიანების მთავარი ფაქტორი, საკამათო საკითხია. ანთებითი თეორიის მტკიცებულებას წარმოადგენს სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17 და სხვა ანთებითი ციტოკინები, რომლებიც ჩართულნი არიან რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზში. მათ შეუძლიათ გამოიწვიონ პრო-ოსტეოკლასტოგენური ეფექტები და დათრგუნონ ძვლის წარმოქმნა შესაბამისი გარემოში ადეკვატური სიგნალების მეშვეობით, როგორცაა ბირთვული ფაქტორი კაპა-B ლიგანდი (RANKL) და მაკროფაგების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი (M-CSF) [17]. რევმატოიდული ართრიტის ანთების საწინააღმდეგო თერაპია აფერხებს ძვლის დაზიანების პროგრესირებას და პირიქით.

რევმატოიდული ართრიტისას ძვლის დაზიანების პათოგენეზი მოიცავს აუტოიმუნუროზის ორ მექანიზმს. პირველი მექანიზმი მოიცავს იმუნური კომპლექსის ფორმირებასა და ოსტეოკლასტების Fc-ფაქტორით გაშუალებულ დიფერენციაციას. მეორე მექანიზმი გულისხმობს ვიმენტინის ანტი-ციტრულინირებული ანტისხეულების წარმოქმნას ციტრულინირებული ცილის წინააღმდეგ, რაც ოსტეოკლასტებს აქცევს მათ სამიზნედ. ცნობილია, რომ ანტი-ციტრულინირებული ანტისხეულების დაკავშირება ოსტეოკლასტების წინამორბედებთან იწვევს ოსტეოკლასტოგენეზს, ძვლის რეზორბციასა და დაკარგვას.

ინტერლეიკინ-34 (IL-34), როგორც კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი 1-ის რეცეპტორის ალტერნატიული ლიგანდი, ფუნქციურად ჩართულია მიელოიდური ხაზის უჯრედების დიფერენციაციასა და პროლიფერაციაში, რაც იწვევს ანთებასა და ძვლის ეროზიას. სავარაუდოა, რომ IL-34 წარმოადგენს მოლეკულურ პროგნოზულ მარკერს მუხლის ოსტეოართრიტის განვითარებასა და პროგრესიაში. რაც შეეხება, მის გავლენას ანთებით პასუხზე, თავგებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტულმა კვლევამ გამოვლინა, რომ IL-34 ამსუბუქებს ართრიტის სიმძიმეს [18]. უფრო კონკრეტულად, ნაჩვენებია, რომ IL-34-ის ბიოლოგიური მოქმედება გაშუალებულია ანთებითი ციტოკინების მეშვეობით, როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) და IL-1 $\beta$  (7,8). ნაჩვენებია, რომ ეს პრო-ანთებითი ციტოკინები ხელს უწყობენ IL-34-ის სეკრეციასა და ექსპრესიას ბირთვული ფაქტორების, კაპა B (NF- $\kappa$ B) და c-Jun N-ტერმინალური კინაზას (JNK), სასიგნალო გზების გააქტიურების გზით [19].

ლეიკოციტები ასევე მონაწილეობენ ოსტეოართრიტის განვითარებაში. უჯრედგარე მატრიქსის დაშლის შედეგად თავისუფლდება მოლეკულები, რომლებიც ამოიცნობა

თანდაყოლილი იმუნური უჯრედების მიერ დამცველობითი მექანიზმით. თუმცა, ანთების ამ გახანგრძლივებულმა და არარეგულარულმა ხარისხმა შეიძლება გამოიწვიოს ქსოვილის დესტრუქცია. ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებით აღმოჩნდა, რომ მაკროფაგები მონაწილეობენ ოსტეოციტების განვითარებაში, რაც ოსტეოართრიტის პათოლოგიური მახასიათებელია [20].

კატაბოლურ და ანთებით სახსარშიდა პროცესებზე შეიძლება გავლენა იქონიოს თრომბოციტებით მდიდარი პლაზმისა (platelet-rich plasma - PRP) და მისი წარმოებულების შეყვანამ. PRP-ს შეუძლია გამოიწვიოს რეგენერაციული რეაქცია და დაზიანებული სტრუქტურების მეტაბოლური ფუნქციების გაუმჯობესება. თუმცა, მისი დადებითი გავლენა ქონდროგენებსა და მეზენქიმური ლეროვანი უჯრედების პროლიფერაციაზე ჯერ კიდევ საკამათოა. PRP-ს მოქმედების ერთ-ერთი ფორმაა პრო-ანთებითი ციტოკინების (IL-1 და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$ ) დონის შემცირება, რაც იწვევს მეტალოპროტეინაზების (MMP) ექსპრესიის ზრდას და მაკრომოლეკულების სინთეზის შემცირებას, როგორებიცაა II ტიპის კოლაგენი და აგრეკანის პროტეოგლიკანი. ვინაიდან ეს მაკრომოლეკულები პასუხისმგებლები არიან სახსრის სტრუქტურის შენარჩუნებაზე, სინოვიურ სითხეში მათი დონის შემცირება, აუმჯობესებს არა მხოლოდ ანთებით ნიშნებს, არამედ სახსრების რეგენერაციას [21].

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] A. Mathiessen and P. G. Conaghan, “Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications.,” *Arthritis Res Ther*, vol. 19, no. 1, p. 18, Feb. 2017, doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
- [2] E. B. P. Lopes, A. Filiberti, S. A. Husain, and M. B. Humphrey, “Immune Contributions to Osteoarthritis.,” *Curr Osteoporos Rep*, vol. 15, no. 6, pp. 593–600, Dec. 2017, doi: 10.1007/s11914-017-0411-y.
- [3] E. Sanchez-Lopez, R. Coras, A. Torres, N. E. Lane, and M. Guma, “Synovial inflammation in osteoarthritis progression.,” *Nat Rev Rheumatol*, vol. 18, no. 5, pp. 258–275, May 2022, doi: 10.1038/s41584-022-00749-9.
- [4] Y.-J. Lin, M. Anzaghe, and S. Schülke, “Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis.,” *Cells*, vol. 9, no. 4, Apr. 2020, doi: 10.3390/cells9040880.
- [5] A. Najm *et al.*, “Correction to: Standardisation of synovial biopsy analyses in rheumatic diseases: a consensus of the EULAR Synovitis and OMERACT Synovial Tissue Biopsy Groups.,” *Arthritis Res Ther*, vol. 20, no. 1, p. 282, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13075-018-1795-5.

- [6] J. Hirose, H. Nishioka, M. Tsukano, S. Matsubara, K. Usuku, and H. Mizuta, "Matrix changes in articular cartilage in the knee of patients with rheumatoid arthritis after biological therapy: 1-year follow-up evaluation by T2 and T1ρ MRI quantification.," *Clin Radiol*, vol. 73, no. 11, pp. 984.e11-984.e18, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.crad.2018.06.020.
- [7] U. Harre and G. Schett, "[Association between bone catabolism and anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis].," *Z Rheumatol*, vol. 75, no. 8, pp. 809–811, Oct. 2016, doi: 10.1007/s00393-016-0149-4.
- [8] J. C. Mora, R. Przkora, and Y. Cruz-Almeida, "Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities.," *J Pain Res*, vol. 11, pp. 2189–2196, 2018, doi: 10.2147/JPR.S154002.
- [9] G. S. Dulay, C. Cooper, and E. M. Dennison, "Knee pain, knee injury, knee osteoarthritis & work.," *Best Pract Res Clin Rheumatol*, vol. 29, no. 3, pp. 454–61, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.berh.2015.05.005.
- [10] Q. Guo, Y. Wang, D. Xu, J. Nossent, N. J. Pavlos, and J. Xu, "Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies.," *Bone Res*, vol. 6, p. 15, 2018, doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.
- [11] T. Pap and A. Korb-Pap, "Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis--two unequal siblings.," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 11, no. 10, pp. 606–15, Oct. 2015, doi: 10.1038/nrrheum.2015.95.
- [12] A. Sergijenko, A. J. Roelofs, A. H. K. Riemen, and C. De Bari, "Bone marrow contribution to synovial hyperplasia following joint surface injury.," *Arthritis Res Ther*, vol. 18, p. 166, Jul. 2016, doi: 10.1186/s13075-016-1060-8.
- [13] M. D. Wechalekar and M. D. Smith, "Utility of arthroscopic guided synovial biopsy in understanding synovial tissue pathology in health and disease states.," *World J Orthop*, vol. 5, no. 5, pp. 566–73, Nov. 2014, doi: 10.5312/wjo.v5.i5.566.
- [14] P. Luo *et al.*, "The Role of Autophagy in Chondrocyte Metabolism and Osteoarthritis: A Comprehensive Research Review.," *Biomed Res Int*, vol. 2019, p. 5171602, 2019, doi: 10.1155/2019/5171602.
- [15] O. Alvarez-Garcia, T. Matsuzaki, M. Olmer, L. Plate, J. W. Kelly, and M. K. Lotz, "Regulated in Development and DNA Damage Response 1 Deficiency Impairs Autophagy and Mitochondrial Biogenesis in Articular Cartilage and Increases the Severity of Experimental Osteoarthritis.," *Arthritis Rheumatol*, vol. 69, no. 7, pp. 1418–1428, Jul. 2017, doi: 10.1002/art.40104.
- [16] W. Waldstein, G. Perino, S. L. Gilbert, S. A. Maher, R. Windhager, and F. Boettner, "OARSI osteoarthritis cartilage histopathology assessment system: A biomechanical evaluation in the human knee.," *J Orthop Res*, vol. 34, no. 1, pp. 135–40, Jan. 2016, doi: 10.1002/jor.23010.



- [17] K. Okamoto *et al.*, “Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems.,” *Physiol Rev*, vol. 97, no. 4, pp. 1295–1349, Oct. 2017, doi: 10.1152/physrev.00036.2016.
- [18] S. Garcia *et al.*, “Colony-stimulating factor (CSF) 1 receptor blockade reduces inflammation in human and murine models of rheumatoid arthritis.,” *Arthritis Res Ther*, vol. 18, p. 75, Mar. 2016, doi: 10.1186/s13075-016-0973-6.
- [19] B. Wang *et al.*, “IL-34 Upregulated Th17 Production through Increased IL-6 Expression by Rheumatoid Fibroblast-Like Synoviocytes,” *Mediators Inflamm*, vol. 2017, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1155/2017/1567120.
- [20] S.-L. Wang, R. Zhang, K.-Z. Hu, M.-Q. Li, and Z.-C. Li, “Interleukin-34 Synovial Fluid Was Associated with Knee Osteoarthritis Severity: A Cross-Sectional Study in Knee Osteoarthritis Patients in Different Radiographic Stages.,” *Dis Markers*, vol. 2018, p. 2095480, 2018, doi: 10.1155/2018/2095480.
- [21] A. H. Hegaze, A. S. Hamdi, A. Alqrache, and M. Hegazy, “Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Pain and Function in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective Cohort Study.,” *Cureus*, vol. 13, no. 3, p. e13909, Mar. 2021, doi: 10.7759/cureus.13909.

## **Proliferative-apoptotic, hormonal receptor, and immune response characteristics of rheumatoid arthritis**

**Kh. Germisashvili, E. Kartvelishvili, N. Kantaria, Sh. Kepuladze, G. Burkadze**

Tbilisi State Medical University

### **Abstract**

Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial autoimmune disease of unknown etiology that mainly affects the joints, although extra-articular changes may occur. Pathogenic mechanism of development of rheumatoid arthritis has not been fully studied, which requires further research. Although the synovial membrane is a major target of arthritis, the synovial tissue-specific antigens that may elicit an immune response are virtually unknown. One of the most important reasons for studying the synovial membrane is to identify immunopathological processes that may be used as therapeutic targets and to predict outcomes. The pathological sign of rheumatoid arthritis is bone loss, which is manifested in the reduction of local, periarticular and systemic bone tissue and is the result of osteoclast induction and osteoblast suppression. Whether inflammation or an autoimmune mechanism is the main factor in bone damage is a controversial issue.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; synovial membrane;