DOI: https://doi.org/10.17816/medjrf680779 EDN: SBCIYG

Новые мишени и нанотераностика в терапии ревматоидного артрита: литературный обзор

А.А. Сухов, В.Н. Чубарев

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Ревматоидный артрит (РА) — тяжёлое хроническое заболевание, поражающее суставы. Оно связано с аутоиммунным дисбалансом и воспалением в синовии. Несмотря на использование биологических препаратов, значительная часть пациентов остаётся рефрактерной к стандартной терапии. В связи с этим особый интерес представляет разработка моноклональных антител с принципиально новыми мишенями, а также использование потенциала нанотераностики для повышения эффективности и селективности терапии.

В обзоре критически рассмотрены перспективные мишени для будущего лечения на основе моноклональных антител: интерферон гамма; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; интерлейкин 7 рецептора альфа; липаза, стимулированная солями желчных кислот; рецептор программируемой клеточной смерти 1 — и оценить нанотераностический подход в качестве метода улучшения лечения РА.

Новые моноклональные антитела против эффекторов воспаления, включая эмапалумаб, отилимаб, OSE-127, SOL-116 и пересолимаб (peresolimab), могут уменьшить прогрессирование РА и увеличить шансы на благоприятный исход. Однако неспецифичность моноклональных антител по отношению к аутореактивным клеткам может привести к серьёзным побочным эффектам, и данное обстоятельство требует рассмотрения более совершенных подходов, таких как нанотераностика. Современные тенденции в терапии РА указывают на растущую частоту использования наноматериалов, в частности липосом, доставляемых с помощью моноклональных антител. Повышение эффективности такой комбинации могут обеспечить инкапсулированные в липосому препараты, такие как малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, которые способны подавлять специфические гены, ответственные за развитие и персистенцию РА. Целевая локализация и интернализация содержимого липосом может быть активирована физическими факторами, включая инфракрасное излучение и ультразвук, или же реализована нацеливанием на клеточные рецепторы, которые сверхэкспрессированы на аутореактивных клетках и способны к интернализации в клеточный компартмент.

Интеграция моноклональных антител с наноматериалами в качестве носителей лекарственных препаратов представляет собой перспективное направление в терапии РА, обеспечивая более высокую селективность, безопасность и потенциал для персонализированного подхода. Дальнейшее развитие данных стратегий способно существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов, устойчивых к традиционным методам лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерлейкин; моноклональные антитела; нанотераностика; наноносители; иммунолипосомы.

Как цитировать:
Сухов А.А., Чубарев В.Н. Новые мишени и нанотераностика в терапии ревматоидного артрита: литературный обзор // Российский медицинский журнал. 2025. Т. 31, № 6. С. 557–567. DOI: 10.17816/medjrf680779 EDN: SBCIYG

Рукопись получена: 27.05.2025 **Рукопись одобрена:** 01.07.2025 **Опубликована online:** 07.12.2025

DOI: https://doi.org/10.17816/medjrf680779 EDN: SBCIYG

New Targets and Nanotheranostics in Rheumatoid Arthritis Therapy: A Review

Alexander A. Sukhov, Vladimir N. Chubarev

The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a severe chronic disease affecting the joints. It is associated with autoimmune imbalance and synovial inflammation. Despite the use of biological agents, a significant proportion of patients remain refractory to standard therapy. Consequently, the development of monoclonal antibodies against novel targets and the application of nanotheranostics to improve therapeutic efficacy and selectivity are of particular interest.

This work aimed to critically review promising future therapeutic targets for monoclonal antibody–based treatments—interferon gamma, granulocyte–macrophage colony-stimulating factor, interleukin-7 receptor alpha, bile salt–stimulated lipase, and programmed cell death receptor-1—and to assess nanotheranostic approaches as a means to improve the treatment of rheumatoid arthritis.

Novel monoclonal antibodies against inflammatory effectors, including emapalumab, otilimab, OSE-127, SOL-116, and peresolimab, may reduce rheumatoid arthritis progression and improve clinical outcomes. However, the nonspecific action of monoclonal antibodies toward autoreactive cells can cause severe adverse effects, necessitating more advanced approaches such as nanotheranostics. Current trends in the treatment of rheumatoid arthritis show increasing use of nanomaterials, particularly liposomes, delivered via monoclonal antibodies. The efficacy of such combinations may be improved by drugs encapsulated within liposomes, such as small noncoding RNAs capable of suppressing specific genes responsible for the development and persistence of rheumatoid arthritis. Targeted localization and internalization of liposomal contents can be activated by physical factors, including infrared radiation and ultrasound, or achieved through targeting receptors overexpressed on autoreactive cells that are capable of internalization into the cellular compartment.

The integration of monoclonal antibodies with nanomaterials as drug carriers represents a promising direction in the treatment of rheumatoid arthritis, providing greater selectivity, safety, and potential for personalized treatment. Further development of these strategies may significantly improve outcomes and quality of life in patients resistant to standard therapies.

Keywords: rheumatoid arthritis; interleukin; monoclonal antibodies; nanotheranostics; nanocarriers; immunoliposomes.

To cite this article:
Sukhov AA, Chubarev VN. New Targets and Nanotheranostics in Rheumatoid Arthritis Therapy: A Review. *Russian Medicine.* 2025;31(6):557–567. DOI: 10.17816/medjrf680779 EDN: SBCIYG

Submitted: 27.05.2025 **Accepted:** 01.07.2025 **Published online:** 07.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов, которое приводит к повреждению хрящей и костей, а также к инвалидности. Несколько провоспалительных цитокинов играют ключевую роль в возникновении и прогрессировании заболевания, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкины (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-17. Цитокины, способствующие развитию воспаления, передают сигнал через макрофаги и остеокласты, вызывая разрушение костной ткани и дегенерацию окружающих тканей.

Прогресс в понимании патогенеза ревматических заболеваний, в том числе РА, привёл к появлению терапии моноклональными антителами как существенной терапевтической силы. На рис. 1 представлен обзор основных стратегий применения моноклональных антител у больных РА.

Многие моноклональные антитела безопасны и эффективны в долгосрочной перспективе для лечения РА. Их терапевтический эффект проявляется цитолизом клеток-мишеней через комплемент или антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, индукцией апоптоза, блокадой сигналинга костимулирующих молекул и нейтрализацией факторов (цитокинов и их рецепторов). Последний этап — уменьшение или ингибирование воспаления [1].

Однако терапевтический успех остаётся переменным у пациентов с хорошо охарактеризованными факторами риска плохого исхода, такими как высокая активность заболевания, наличие аутоантител [2] и прогрессирующее поражение суставов. Многие пациенты с РА не отвечают на существующие методы лечения. Более того, до сих пор недостаточно данных для достижения полного контроля над заболеванием, что подчёркивает необходимость разработки новых препаратов и персонализированной терапии [3].

В связи с этим особый интерес представляют разработка моноклональных антител с принципиально новыми мишенями и использование более совершенных подходов, таких как нанотераностика, для повышения эффективности и селективности терапии, а также оптимизации её длительности.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: НОВЫЕ МИШЕНИ

Ингибирование оси интерферон-гамма

Синдром активации макрофагов (САМ) — это форма вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, возникающего как редкое, угрожающее жизни проявление ревматического заболевания. Это состояние характеризуется неконтролируемым гиперинфляционным воспалением, способным развиться на фоне системного ювенильного идиопатического артрита или болезни Стилла взрослых (одна из форм РА) [4].

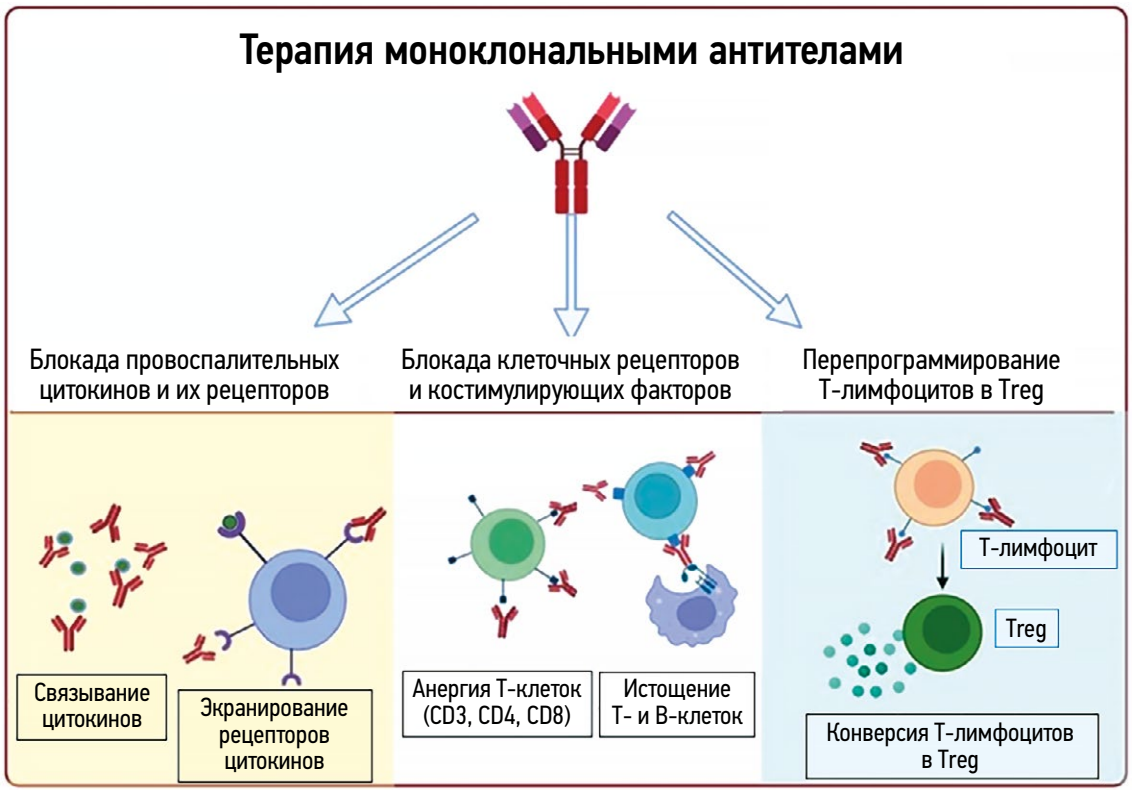

Рис. 1. Стратегии использования моноклональных антител в терапии ревматоидного артрита. Treg — регуляторные Т-клетки.

Эмапалумаб[1] представляет собой моноклональное антитело к интерферону гамма (ИФН-γ), который является ключевым провоспалительным цитокином при САМ [5]. ИФН-γ способствует развитию воспаления и повреждению тканей при данном явлении [6]. В исследовании 2-й фазы[2] оценивали безопасность, переносимость и эффективность эмапалумаба[1] у 14 пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом или болезнью Стилла взрослых, у которых развился САМ, не ответивших на глюкокортикоиды, анакинру и/или циклоспорин. Все пациенты завершили лечение и долгосрочное наблюдение. Согласно результатам, эмапалумаб[1] эффективен при резистентном САМ, быстрая нейтрализация ИФН-γ сопровождалась снижением концентрации белка CXCL9 и достижением ремиссии у 13 из 14 пациентов в среднем за 25 дней. Отмечены случаи вирусных инфекций [5].

Ингибирование гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора

Отилимаб[1] — высокоаффинное моноклональное антитело к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору, который индуцирует дифференцировку и выживание макрофагов из гемопоэтических клеток-предшественников и является связующим звеном между врождённым и адаптивным иммунитетом, критически важным при хроническом воспалении [7]. Клинические данные свидетельствуют о роли гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в патогенезе аутоиммунных заболеваний, включая РА [8].

Недавно были проведены два двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования 3-й фазы, в которых участвовали пациенты с недостаточным ответом на метотрексат (contRAst 1)[3] или традиционные синтетические/биологические препараты, модифицирующие течение болезни (cs/bDMARD; contRAst 2)[4]. Подкожный отилимаб[1] (90 или 150 мг 1 раз в неделю) сравнивали с плацебо (до 12-й недели) и тофацитинибом (5 мг 2 раза в день, до 24-й недели). В исследования включены 1537 (contRAst 1) и 1625 (contRAst 2) пациентов. На 12-й неделе отилимаб[1] в обеих дозах статистически значимо превосходил плацебо по доле пациентов, достигших ответа, согласно критериям Американской коллегии ревматологии, ⩾20% (American College of Rheumatology, ACR20): до 54,9% против 32,5% (p <0,0001). Наблюдалось также улучшение по индексу клинической активности заболевания, по доле пациентов с низкой активностью заболевания и по опроснику оценки состояния здоровья и индекса нетрудоспособности. Однако эффективность тофацитиниба была выше по ряду показателей. Профили безопасности отилимаба[1] и тофацитиниба были сопоставимы.

Антитела к интерлейкину 7 рецептора альфа

Интерлейкин 7 может способствовать функционированию провоспалительного цикла, поддерживающего воспаление в синовиальной оболочке при РА, а также играет важную роль в качестве регулятора Т-клеточного ответа, влияющего на созревание В-клеток в сочетании с ИЛ-6 [9]. Воздействие на сигнальную ось ИЛ-7 может активно применяться с использованием моноклональных антител против ИЛ-7-рецептора альфа (ИЛ-7Rα) [10], ведь блокада его второй γ-цепи проблематична и приводит к серьёзным побочным эффектам, поскольку она является общей со множеством других цитокинов [11].

OSE-127[1] — гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее рецептор ИЛ-7Rα (CD127), разрабатывается для терапии воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Оно не обладает цитотоксичностью и не проникает в клетки-мишени [12]. Проведено первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 1-й фазы[5] с участием 63 здоровых добровольцев, в котором оценивали безопасность, фармакокинетику и фармакодинамику OSE-127[1] у здоровых людей. Представленные данные свидетельствуют о том, что ИЛ-7Rα можно безопасно и эффективно блокировать с помощью специально разработанного моноклонального антитела, нацеленного на CD127, не вызывая серьёзных побочных эффектов или интернализации мишени и последующей передачи сигналов агонистам. Эти результаты убедительно подтверждают целесообразность дальнейшего клинического изучения OSE-127[1] для терапии аутоиммунных заболеваний и РА в частности.

[1] Здесь и далее: лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации.

[2] A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Emapalumab, an Anti-IFN-gamma mAb in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) or Adult-onset Still's Disease (AOSD) Developing Macrophage Activation Syndrome/Secondary HLH (MAS/sHLH). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03311854. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Режим доступа: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03311854 Дата обращения: 01.02.2025.

[3] Efficacy and Safety of GSK3196165 Versus Placebo and Tofacitinib in Participants With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03980483. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Режим доступа: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03980483 Дата обращения: 04.02.2025.

[4] Efficacy and Safety of GSK3196165 Versus Placebo and Tofacitinib in Participants With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Conventional Synthetic (cs)/Biologic (b) Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs (DMARDs). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03970837. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Режим доступа: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03970837 Дата обращения: 04.02.2025.

[5] Phase I Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of OSE-127 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03980080. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Режим доступа: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03980080 Дата обращения: 05.02.2025.

SOL-116

Липаза, стимулированная солями желчных кислот (bile salt-stimulated lipase, BSSL) — фермент, ранее известный по пищеварительной функции, выявлен как участник воспаления. Он секретируется нейтрофилами, активирует моноциты и стимулирует их миграцию. В то же время антитела к BSSL блокируют этот процесс. Концентрация BSSL повышена при РА и псориатическом артрите и коррелирует с активностью болезни [13].

SOL-116[1] — гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на BSSL, находится на раннем этапе клинической разработки для лечения РА. Препарат предотвращает миграцию воспалительных клеток, блокируя взаимодействие BSSL с моноцитами [14].

Предварительные данные[6] показали, что SOL-116[1] хорошо переносится, обладает стабильной фармакокинетикой и не вызывает выработки антител при однократном и многократном введении у здоровых добровольцев. Установлено также, что однократные дозы эффективно устраняют циркулирующую BSSL, что подтверждает целесообразность дальнейшей клинической разработки препарата [14].

Агонизм рецептора программируемой клеточной смерти 1

Рецептор программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death 1, PD-1) участвует в регуляции системы иммунных контрольных точек. Активация PD-1 его лигандами, PD-L1 и PD-L2, приводит к подавлению активации лимфоцитов и, как полагают, играет ключевую роль в периферической иммунной толерантности [15, 16]. Несколько исследований показали, что экспрессия PD-1 повышена в синовии больных РА, что сопровождается сильной поверхностной экспрессией PD-1 на $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетках, коррелирующей с активностью заболевания [17, 18]. Сообщалось о связанных с путём PD-1 иммунных дисфункциях у больных РА [19]. Повышенная экспрессия PD-1 наблюдалась на синовиальных Т-клетках, а снижение связывания PD-1 с PD-L1 приводило к неадекватному иммунному ответу [20]. Различные исследования показали возможность снижения взаимодействия PD-L1 с PD-1 либо из-за низкой экспрессии PD-L1, либо из-за присутствия конкурирующих или взаимодействующих молекул, таких как CD80, растворимый PD-1, растворимый PD-L1 или аутоантитела к белкам пути PD-1 [21].

Иммунотерапия, направленная на путь PD-1/PD-L1, хотя и оказалась эффективной в отношении различных видов рака, но сопровождалась токсическими эффектами, в том числе ревматическими проявлениями [22–24]. Примечательно, что воспалительный артрит был связан с блокадой пути PD-1, что подчёркивает важность этого пути в синовиальном иммунном гомеостазе.

Пересолимаб[1] (peresolimab) — гуманизированное моноклональное антитело-агонист PD-1, восстанавливающее иммунный гомеостаз при РА [25]. В клиническом исследовании 2-й фазы[7] у пациентов с недостаточной эффективностью базисных противоревматических препаратов применение пересолимаба[1] в дозе 700 мг статистически значимо снижало активность заболевания по шкале показателя активности заболевания для 28 суставов на основе концентрации С-реактивного белка к 12-й неделе по сравнению с плацебо: среднее снижение составило −2,09±0,18 против −0,99±0,26; разница −1,09 (95% доверительный интервал −1,73 … −0,46; p <0,001). Показано также преимущество этой дозы по критерию ACR20, однако значимых различий по ACR50 и ACR70 не наблюдалось. Профиль безопасности пересолимаба[1] оказался сопоставим с плацебо. Полученные результаты демонстрируют перспективную эффективность и хорошую переносимость препарата, а также подтверждают потенциал стимуляции PD-1 как нового подхода в терапии РА.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ: НАНОТЕРАНОСТИКА

Поверхностные рецепторы-мишени для моноклональных антител

Выше были рассмотрены несколько перспективных мишеней для терапии РА моноклональными антителами и связанные с ними лечебные эффекты. Однако представленный выше список маркерных антигенов/мишеней, важных с точки зрения терапии, не является исчерпывающим, и поиск новых мишеней продолжается. Одними из перспективных эффекторов являются калиевые каналы [26, 27]. В прогрессирование и патогенез РА вовлечены как калиевые каналы, так и кальций-активируемые калиевые каналы. Показано, что терапевтическое модулирование этих каналов может быть благоприятным для лечения РА [28].

Ещё одной потенциальной мишенью для лечения РА является ИЛ-32. Этот цитокин участвует в активации воспалительного синовита [29]. Показано, что ИЛ-32 запускает каскад провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии РА. Этот цитокин также играет роль в резорбции костной ткани у пациентов с РА, способствуя прогрессированию заболевания [30].

[6] First in Human Study of a Monoclonal Antibody (SOL-116) Targeting BSSL (Bile Salt-Stimulated Lipase), Single and Multiple Dose Parts. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05576012. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Режим доступа: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05576012 Дата обращения: 07.02.2025.

[7] A Study of LY3462817 in Participants With Rheumatoid Arthritis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04634253. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Режим доступа: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04634253 Дата обращения: 08.02.2025.

Однако ассоциированные с РА мишени для моноклональных антител могут экспрессироваться и на плазматической мембране циркулирующих лимфоцитов. Глобальное связывание моноклональными антителами может привести к значительной иммуносупрессии и повысить восприимчивость к инфекционным заболеваниям. Таким образом, необходимо избирательно уничтожать аутореактивные клетки или предотвращать их пролиферацию. В настоящее время усилия по разработке лекарственных препаратов направлены на целевую модификацию моноклональных антител и улучшение доставки лекарств, что может усилить селективность анти-РА терапии. Нанотераностика — передовой терапевтический подход — предлагает биодеградируемые, биосовместимые и модифицирующие болезнь противоревматические наномедикаменты. Повышенная биодоступность и биоактивность таких наномедикаментов в месте воспаления достигается за счёт сочетания уникальных физико-химических свойств наноносителей. Эти препараты избирательно воздействуют на патофизиологические свойства воспалённых суставов с минимальным количеством побочных эффектов вне цели [31, 32].

Золотые наночастицы

Золотые наночастицы (ЗНЧ) представляют особый интерес для биомедицины благодаря высокой стабильности, биосовместимости, разнообразию форм и размеров, регулируемым оптическим свойствам и высокой способности к доставке лекарств. Они легко синтезируются, не обладают цитотоксичностью и не вызывают серьёзных побочных эффектов, что делает их безопасными для клинического применения [33, 34]. ЗНЧ могут усиливать лучевую терапию за счёт поглощения рентгеновского излучения, а также использоваться как контрастные агенты и нанозонды для диагностики РА [34, 35]. Их также можно применять в терапии: например, ЗНЧ, связанные с фактором роста эндотелия сосудов, проявляют антиангиогенные свойства, способные тормозить патологические процессы при РА. Кроме того, они способствуют остеогенезу, подавляют образование остеокластов и уменьшают воспаление и разрушение тканей [36].

Новейшие разработки, такие как система HA-GNP-TCZ (гиалуроновая кислота–ЗНЧ–тоцилизумаб), показали значительное снижение воспаления, хрящевой и костной эрозии без токсических эффектов, что эффективно замедляет прогрессирование заболевания [37].

Наночастицы альбумина

Из-за повышенного синовиального метаболизма у больных РА суставам требуется больше энергии и источников азота, что увеличивает потребность в альбумине. Эта особенность облегчает таргетную способность наночастиц альбумина [38–40]. Альбумин является эффективным носителем лекарств, который может доставлять препараты в воспалённые суставы, увеличивать продолжительность действия лекарств, улучшать фармакокинетические свойства и эффективность. M. Liu и соавт. [41] создали рекомбинантный белок, объединив антагонист рецептора интерлейкина 1 (ИЛ-1ra) с человеческим сывороточным альбумином на его карбоксильном конце. Такая конструкция сохранила биологическую активность ИЛ-1ra и обеспечила более длительный период полураспада в крови. В сравнении с чистым ИЛ-1ra слитый белок дольше сохранялся в воспалённых суставах и в меньшей степени накапливался в печени, почках и лёгких, что свидетельствует о его высокой таргетности и выраженном терапевтическом потенциале.

Дендримеры

Дендримеры — это инновационные синтетические полимеры с дендритной структурой, которые обладают способностью связываться с антителами благодаря своей большой структуре поверхности. Они обладают и массой других преимуществ, таких как хорошая однородность, высокая биосовместимость и чётко определённая структура, которая улучшает поглощение клетками [33]. Синтезированные дендримеры имеют различные скелеты, которые напрямую связаны с их физико-химическими свойствами. К распространённым скелетам относятся полиамидоаминовые дендримеры — poly(amidoamine), PAMAM; полипропиленимин; полиэфиры; а также скаффолды, содержащие в структуре атомы фосфора и кремния [42, 43]. Помимо внутренней структуры, их применение определяется периферийными функциональными группами.

Коммерческий дендример PAMAM можно разделить на 0–10 поколений в зависимости от размера молекулы. Его поверхность включает различные терминальные функциональные группы, что позволяет ему ковалентно присоединяться к активной молекуле-мишени. Кроме того, PAMAM с аминными или гидроксильными группами на поверхности также проявляет противовоспалительную активность, что делает возможным создание новых лекарств [33]. Сочетание PAMAM с синтетическими или природными биоразлагаемыми полимерами облегчает их взаимодействие с живыми клетками и улучшает биологические характеристики. Поскольку хондроитинсульфат в изобилии присутствует в тканях, I.M. Oliveira и соавт. [44] модифицировали PAMAM с хондроитинсульфатом и анти-ФНО-α антителами для повышения сродства к хрящу. Система обеспечивает контролируемую и длительную доставку лекарств, не нарушая метаболической активности и пролиферации клеток, что свидетельствует о её высокой цитосовместимости и гемосовместимости.

Наногели

Наногель — это полимерный гель в форме наночастиц с характерной сетчатой структурой, способный образовывать стабильные наночастицы в водной среде. Он чувствителен к различным внешним воздействиям, включая химические (pH, биоактивные вещества) и физические

(температура, свет, электромагнитное поле) стимулы. Наногели обладают рядом преимуществ: малый размер, высокая химическая стабильность, отличная биосовместимость, проницаемость и способность удерживать воду. При химической модификации они демонстрируют таргетные свойства и длительное циркулирование в организме. Это делает их перспективными носителями лекарств [45].

При местном применении наногели снижают побочные эффекты системной терапии и уменьшают инвазивность, улучшая комфорт для пациента. Доказано, что они проникают через кожу и достигают эпидермиса, сохраняя высокую эффективность. Их свойства — высокая загрузка белков, стабильность и контролируемое высвобождение — делают наногели особенно подходящими для доставки белковых препаратов [46].

Иммунолипосомы

Иммунолипосомы, или так называемые антителомодифицированные липосомы, могут избирательно доставлять инкапсулированные лекарства в клетки благодаря взаимодействию белков клеточной поверхности с моноклональными антителами [47]. Высокоаффинные липосомы с белком A (PAR28) можно получить путём включения фосфолипида, конъюгированного с PAR28, через полиэтиленгликолевый линкер, формируя структуру PAR28-PEG-lipo. Такие липосомы способны быстро заменять антитела на своей поверхности и эффективно доставлять активные вещества в клетки. Структура PAR28-PEG-lipo проявила потенциал как селективный носитель для таргетной доставки лекарств [48].

При РА важны эпигенетическая регуляция провоспалительных сигналов и контроль высвобождения липосом. Кроме того, может быть перспективна блокада экспрессии провоспалительных генов, при которой используют методы интерференции с помощью рибонуклеиновой кислоты (РНК) [49]. Для этого подхода не так важна специфичность антигена, поскольку РНК сама по себе избирательно ингибирует экспрессию генов. Малые интерферирующие РНК (миРНК) избирательно нацеливаются на матричную РНК и блокируют её трансляцию [50]. Убедительным примером эффективной точки приложения этой стратегии стало ингибирование генов пептидил-аргинин деиминазы (peptidyl-arginine deiminase, PADs) 1 и 4 (PADI2/4) [51]. PADI2/4 — ферменты, катализирующие посттрансляционное превращение аргинина в цитруллин путём кальций-зависимого деаминирования [52]. PADs, обнаруженные в синовиальной жидкости больных РА, вероятно, играют центральную роль в патогенезе этого заболевания благодаря своей способности генерировать цитруллинированные белки [53–55]. Кроме того, PADs были вовлечены в развитие аутоиммунитета, включая образование нейтрофильной сети (нетоз) [56]. PAD4-антитела были обнаружены у пациентов с РА и связаны с тяжестью заболевания [57]. Однако возможность редактирования генома у больных РА требует дальнейших исследований.

Липосомы из катионных липидов на основе амидных линкеров были эффективны для доставки различных нуклеиновых кислот, включая миРНК [58]. Однако в процессе использования липосом, нагруженных миРНК,

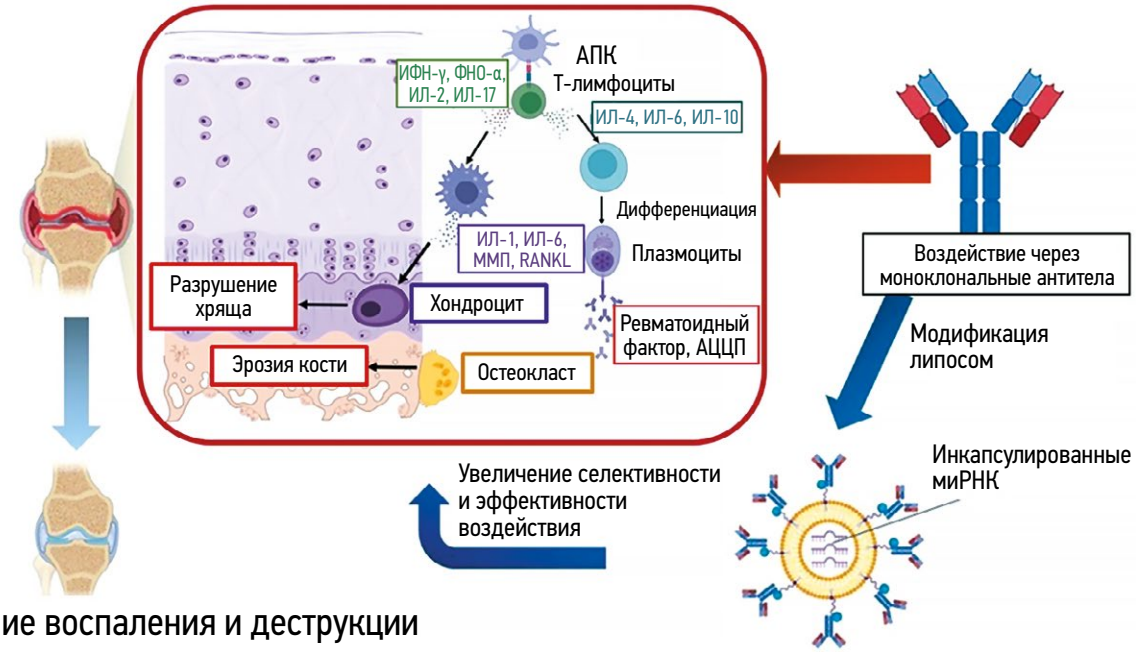

Рис. 2. Потенциал нанотераностики в терапии ревматоидного артрита. АПК — антигенпрезентирующие клетки, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, ММП — матриксные металлопротеиназы, RANKL — лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), ИФН-γ — интерферон гамма, ИЛ — интерлейкин, миРНК — малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

DOI: https://doi.org/10.17816/medjrf680779

эффективность трансфекции снижается при доставке крупных молекул (свыше 10 кб), таких как плазмиды CRISPR/Cas9. Для улучшения доставки таких больших плазмид вместо холестерина в составе колипидов были применены стероидные сапогенины [59]. Установлено, что диосгенин эффективен в качестве колипида для улучшения трансфекции миРНК и редактирования генов. Современные методы доставки миРНК направлены на разработку безопасных составов липидных наночастиц для регулирования работы генов [60]. Для более контролируемого высвобождения лекарств можно использовать липосомы, чувствительные к различным внешним раздражителям, таким как инфракрасное излучение или низкочастотный ультразвук [61–63].

Кроме того, продолжается поиск селективных маркерных антигенов, способных к целевой интернализации конъюгатов моноклональных антител и наноматериалов, перечисленных выше в качестве носителей, внутрь клеток. Таким перспективным примером может являться использование терапии анти-Toll-like receptor (TLR) [64, 65]. Известные также как рецепторы распознавания образов, TLR считаются играющими важную роль в патогенезе РА [66]. Их роль подтверждена как клинически, так и в доклинических моделях [67–69]. Так, синовиальные фибробласты экспрессируют TLR2 и TLR4 и реагируют на их активацию [70], при этом их экспрессия повышена в моноцитах и фибробластах пациентов с РА [71]. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-12 и ИФН-γ, усиливают экспрессию и сигнальные пути TLR2/4 в синовии [72, 73]. Лейкоциты, инфильтрирующие сустав, также демонстрируют усиленную экспрессию TLR в ответ на воспалительные стимулы, что может усиливать образование лигандов TLR [71]. Моноклональные антитела против TLR7 (анти-TLR7 моноклональные антитела) способствуют его перемещению внутрь клеток, снижая активность моноцитов и отложение иммуноглобулина G, а также подавляя ответы TLR7 в дендритных клетках костного мозга *in vitro* [74]. Эти эффекты, вероятно, связаны со снижением числа селезёночных Т-клеток, что делает анти-TLR7 моноклональные антитела перспективным подходом для модуляции иммунных реакций при РА.

Обобщая новые результаты, на рис. 2 авторы представляют перспективный подход в области селективной доставки лекарств с помощью моноклональных антител.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протестированные моноклональные антитела продемонстрировали высокую эффективность, однако основной проблемой остаётся их неспецифическое действие. При терапии, направленной на удаление цитокинов, эффект может быть преимущественно симптоматическим. Кроме того, существует риск развития иммунодефицита, который требует повышения селективности моноклональных антител для его минимизации.

Современные подходы в лечении РА всё чаще включают использование липосом, направляемых моноклональными антителами. Комбинация с инкапсулированными терапевтическими агентами, такими как миРНК, которые способны подавлять экспрессию ключевых генов, связанных с хроническим воспалением, позволяет повысить эффективность терапии. Целевая локализация и интернализация содержимого липосом может быть активирована физическими факторами, включая инфракрасное излучение, ультразвук, или же реализована нацеливанием на клеточные рецепторы, которые сверхэкспрессированы на аутореактивных клетках и способны к интернализации в клеточный компартмент.

Такие нанотераностические платформы обладают потенциалом точечного воздействия на воспалительные очаги, позволяют снизить дозу и частоту введения препаратов, а также оптимизировать длительность и качество терапии. В результате это может привести к лучшему контролю заболевания, снижению риска инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов с РА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А. А. Сухов — работа с данными, анализ данных, визуализация, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; В. Н. Чубарев — определение концепции, администрирование проекта, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке программы «Приоритет 2030».

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные) не использовались.

Доступ к данным. Неприменимо (статья является описательным обзором литературы).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей работы технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по стандартной процедуре. В рецензировании участвовали член редакционной коллегии, член редакционного совета и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.A. Sukhov: data curation, formal analysis, visualization, investigation, writing—original draft, writing—review & editing; V.N. Chubarev: conceptualization, project administration, supervision, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: Not applicable.

Funding sources: This work was supported by the Priority 2030 program.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.
Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this article.
Data availability statement: Not applicable, as this is a descriptive review.
Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.
Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved a member of the Editorial Board, a member of the Editorial Council, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(5):262–272. doi: 10.1038/ncprheum0481
2. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):437–446. doi: 10.1007/s00281-017-0627-z EDN: TOWNPA
3. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857 EDN: VCIMCY
4. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119 EDN: KTMKPP
5. De Benedetti F, Grom AA, Brogan PA, et al. Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):857–865. doi: 10.1136/ard-2022-223739 EDN: HDKEFP
6. Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, et al. Elevated circulating levels of interferon-γ and interferon-γ-induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):166–172. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209020 EDN: QCYBEH
7. Fleischmann RM, van der Heijde D, Strand V, et al. Anti-GM-CSF otilimab versus tofacitinib or placebo in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional or biologic DMARDs: two phase 3 randomised trials (contRAst 1 and contRAst 2). *Ann Rheum Dis*. 2023;82(12):1516–1526. doi: 10.1136/ard-2023-224482 EDN: NYGWVK
8. Fuentelsaz-Romero S, Cuervo A, Estrada-Capetillo L, et al. GM-CSF expression and macrophage polarization in joints of undifferentiated arthritis patients evolving to rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis. *Front Immunol*. 2021;11:613975. doi: 10.3389/fimmu.2020.613975 EDN: LTSYAC
9. Ponchel F, Churchman S, El-Jawhari JJ, et al. Interleukin-7: a potential factor supporting B-cell maturation in the rheumatoid arthritis synovium. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):253–262. doi: 10.55563/clinexprheumatol/j6t7cj EDN: EXEYWW
10. Zeng Z, Mao H, Lei Q, He Y. IL-7 in autoimmune diseases: mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2025;16:1545760. doi: 10.3389/fimmu.2025.1545760
11. Sugamura K, Asao H, Kondo M, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:179–205. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.179
12. Poirier N, Baccelli I, Belarif L, et al. First-in-human study in healthy subjects with the noncytotoxic monoclonal antibody OSE-127, a strict antagonist of IL-7Rα. *J Immunol*. 2023;210(6):753–763. doi: 10.4049/jimmunol.2200635 EDN: DBCPPB
13. Lindquist S, Wang Y, Andersson EL, et al. Effects of bile salt-stimulated lipase on blood cells and associations with disease activity in human inflammatory joint disorders. *PLoS One*. 2023;18(8):e0289980. doi: 10.1371/journal.pone.0289980 EDN: XYNKSW
14. Franck-Larsson K, Lindquist S, Wennerholm A, et al. A first-in-human clinical trial evaluating the safety and pharmacokinetics of SOL-116, a novel humanized monoclonal antibody targeting bile salt-stimulated lipase for the treatment of RA [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(Suppl 9).
15. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. 2007;8(3):239–245. doi: 10.1038/ni1443
16. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1751–1763. doi: 10.1002/acr.23177
17. Raptopoulou AP, Bertsias G, Makrygiannakis D, et al. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):1870–1880. doi: 10.1002/art.27500
18. Li S, Liao W, Chen M, et al. Expression of programmed death-1 (PD-1) on CD4+ and CD8+ T cells in rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2014;37(1):116–121. doi: 10.1007/s10753-013-9718-8 EDN: NRJJAZ
19. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature*. 2017;542(7639):110–114. doi: 10.1038/nature20810
20. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141–151. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8
21. Zhang S, Wang L, Li M, et al. The PD-1/PD-L pathway in rheumatic diseases. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(1 Pt 1):48–59. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.004
22. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):43–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209595 EDN: YWCNCV
23. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, et al. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017;3(1):e000412. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000412
24. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1747–1750. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211216
25. Tuttle J, Drescher E, Simón-Campos JA, et al. A phase 2 Trial of Peresolimab for adults with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2023;388(20):1853–1862. doi: 10.1056/NEJMoa2209856 EDN: KZIEGN
26. Tanner MR, Hu X, Huq R, et al. KCa1.1 inhibition attenuates fibroblast-like synoviocyte invasiveness and ameliorates disease in rat models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):96–106. doi: 10.1002/art.38883
27. Ong ST, Bajaj S, Tanner MR, et al. Modulation of lymphocyte potassium channel $K_V1.3$ by membrane-penetrating, joint-targeting immunomodulatory plant defensin. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(4):720–736. doi: 10.1021/acsptsci.0c00035 EDN: LEXYAO
28. More NE, Mandlik R, Zine S, et al. Exploring the therapeutic opportunities of potassium channels for the treatment of rheumatoid arthritis. *Front Pharmacol*. 2024;15:1286069. doi: 10.3389/fphar.2024.1286069 EDN: ANZCNM
29. Kwon OC, Park MC, Kim YG. Interleukin-32 as a biomarker in rheumatic diseases: A narrative review. *Front Immunol*. 2023;14:1140373. doi: 10.3389/fimmu.2023.1140373 EDN: PVKVII
30. Kwon OC, Kim S, Hong S, et al. Role of IL-32 gamma on bone metabolism in autoimmune arthritis. *Immune Netw*. 2018;18(3):e20. doi: 10.4110/in.2018.18.e20
31. Madav Y, Barve K, Prabhakar B. Current trends in theranostics for rheumatoid arthritis. *Eur J Pharm Sci*. 2020;145:105240. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105240 EDN: INKPJY

32. Qamar N, Arif A, Bhatti A, John P. Nanomedicine: an emerging era of theranostics and therapeutics for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1715–1721. doi: 10.1093/rheumatology/kez286
33. Feng X, Chen Y. Drug delivery targets and systems for targeted treatment of rheumatoid arthritis. *J Drug Target*. 2018;26(10):845–857. doi: 10.1080/1061186X.2018.1433680 EDN: ETDTFN
34. Pirmardvand Chegini S, Varshosaz J, Taymouri S. Recent approaches for targeted drug delivery in rheumatoid arthritis diagnosis and treatment. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;46(sup2):502–514. doi: 10.1080/21691401.2018.1460373
35. Koushki K, Keshavarz Shahbaz S, Keshavarz M, et al. Gold nanoparticles: multifaceted roles in the management of autoimmune disorders. *Biomolecules*. 2021;11(9):1289. doi: 10.3390/biom11091289 EDN: HJXOVV
36. Zeng L, Geng H, Gu W, et al. Au nanoparticles attenuate RANKL-induced osteoclastogenesis by suppressing pre-osteoclast fusion. *J Nanosci Nanotechnol*. 2019;19(4):2166–2173. doi: 10.1166/jnn.2019.15764
37. Lee H, Lee MY, Bhang SH, et al. Hyaluronate-gold nanoparticle/tocilizumab complex for the treatment of rheumatoid arthritis. *ACS Nano*. 2014;8(5):4790–4798. doi: 10.1021/nn500685h
38. Zhao P, Wang Y, Wu A, et al. Roles of albumin-binding proteins in cancer progression and biomimetic targeted drug delivery. *Chembiochem*. 2018;19(17):1796–1805. doi: 10.1002/cbic.201800201
39. Zhong J, Zhang Q, Zhang Z, et al. Albumin mediated reactive oxygen species scavenging and targeted delivery of methotrexate for rheumatoid arthritis therapy. *Nano Research*. 2022;15(1):153–161. doi: 10.1007/s12274-021-3449-1
40. Zheng X, Yu X, Wang C, et al. Targeted co-delivery biomimetic nanoparticles reverse macrophage polarization for enhanced rheumatoid arthritis therapy. *Drug Deliv*. 2022;29(1):1025–1037. doi: 10.1080/10717544.2022.2057616 EDN: JIOZOR
41. Liu M, Huang Y, Hu L, et al. Selective delivery of interleukine-1 receptor antagonist to inflamed joint by albumin fusion. *BMC Biotechnol*. 2012;12:68. doi: 10.1186/1472-6750-12-68 EDN: ICMAUB
42. Martinho N, Florindo H, Silva L, et al. Molecular modeling to study dendrimers for biomedical applications. *Molecules*. 2014;19(12):20424–20467. doi: 10.3390/molecules191220424 EDN: USQJVF
43. Wang Q, Sun X. Recent advances in nanomedicines for the treatment of rheumatoid arthritis. *Biomater Sci*. 2017;5(8):1407–1420. doi: 10.1039/c7bm00254h EDN: YGEPCI
44. Oliveira IM, Gonçalves C, Oliveira EP, et al. PAMAM dendrimers functionalised with an anti-TNF α antibody and chondroitin sulphate for treatment of rheumatoid arthritis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;121:111845. doi: 10.1016/j.msec.2020.111845 EDN: YSHHQU
45. Hajebi S, Rabiee N, Bagherzadeh M, et al. Stimulus-responsive polymeric nanogels as smart drug delivery systems. *Acta Biomater*. 2019;92:1–18. doi: 10.1016/j.actbio.2019.05.018 EDN: WZDFWP
46. Preman NK, Barki RR, Vijayan A, et al. Recent developments in stimuli-responsive polymer nanogels for drug delivery and diagnostics: A review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020;157:121–153. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.10.009 EDN: INJYAN
47. Mohammad Faizal NDF, Ramli NA, Mat Rani NNI, et al. Leveraging immunoliposomes as nanocarriers against SARS-CoV-2 and its emerging variants. *Asian J Pharm Sci*. 2023;18(6):100855. doi: 10.1016/j.ajps.2023.100855 EDN: JRZMZF
48. Hama S, Sakai M, Itakura S, et al. Rapid modification of antibodies on the surface of liposomes composed of high-affinity protein A-conjugated phospholipid for selective drug delivery. *Biochem Biophys Rep*. 2021;27:101067. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.101067 EDN: OQGGYL
49. Charbe NB, Amnerkar ND, Ramesh B, et al. Small interfering RNA for cancer treatment: overcoming hurdles in delivery. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(11):2075–2109. doi: 10.1016/j.apsb.2020.10.005 EDN: YXQCNE
50. Gargano G, Oliva F, Oliviero A, Maffulli N. Small interfering RNAs in the management of human rheumatoid arthritis. *Br Med Bull*. 2022;142(1):34–43. doi: 10.1093/bmb/ldac012 EDN: QHXVMX
51. Guzmán-Guzmán IP, Ramírez-Vélez CI, Falfán-Valencia R, et al. *PADI2* polymorphisms are significantly associated with rheumatoid arthritis, autoantibodies serologic status and joint damage in women from Southern Mexico. *Front Immunol*. 2021;12:718246. doi: 10.3389/fimmu.2021.718246 EDN: OXLQAM
52. Curran AM, Naik P, Giles JT, Darrah E. PAD enzymes in rheumatoid arthritis: pathogenic effectors and autoimmune targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):301–315. doi: 10.1038/s41584-020-0409-1 EDN: RTRDTL
53. Damgaard D, Senolt L, Nielsen CH. Increased levels of peptidylarginine deiminase 2 in synovial fluid from anti-CCP-positive rheumatoid arthritis patients: Association with disease activity and inflammatory markers. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):918–927. doi: 10.1093/rheumatology/kev440
54. Damgaard D, Senolt L, Nielsen MF, et al. Demonstration of extracellular peptidylarginine deiminase (PAD) activity in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using a novel assay for citrullination of fibrinogen. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):498. doi: 10.1186/s13075-014-0498-9 EDN: OQCHLR
55. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3541–3553. doi: 10.1002/art.22983
56. Li P, Li M, Lindberg MR, et al. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2010;207(9):1853–1862. doi: 10.1084/jem.20100239
57. Hocking AM, Buckner JH. Genetic basis of defects in immune tolerance underlying the development of autoimmunity. *Front Immunol*. 2022;13:972121. doi: 10.3389/fimmu.2022.972121 EDN: VGFPMU
58. Zhao G, Liu A, Zhang Y, et al. Nanoparticle-delivered siRNA targeting Bruton's tyrosine kinase for rheumatoid arthritis therapy. *Biomater Sci*. 2019;7(11):4698–4707. doi: 10.1039/c9bm01025d
59. Lohchania B, Christopher AC, Arjunan P, et al. Diosgenin enhances liposome-enabled nucleic acid delivery and CRISPR/Cas9-mediated gene editing by modulating endocytic pathways. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;10:1031049. doi: 10.3389/fbioe.2022.1031049 EDN: SCZTXN
60. Sukocheva OA, Liu J, Neganova ME, et al. Perspectives of using microRNA-loaded nanocarriers for epigenetic reprogramming of drug resistant colorectal cancers. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt 2):358–375. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.05.012 EDN: CPVMDS
61. Wiraja C, Mathiyazhakan M, Movahedi F, et al. Near-infrared light-sensitive liposomes for enhanced plasmid DNA transfection. *Bioeng Transl Med*. 2016;1(3):357–364. doi: 10.1002/btm2.10020 EDN: XRQAOD
62. Li X, Yang C, Tao Y, et al. Near-infrared light-triggered thermosensitive liposomes modified with membrane peptides for the local chemo/photothermal therapy of melanoma. *Onco Targets Ther*. 2021;14:1317–1329. doi: 10.2147/OTT.S287272 EDN: OJNEUA
63. Schroeder A, Avnir Y, Weisman S, et al. Controlling liposomal drug release with low frequency ultrasound: mechanism and feasibility. *Langmuir*. 2007;23(7):4019–4025. doi: 10.1021/la0631668 EDN: LQKTAN
64. Campbell J, Lowe D, Sleeman MA. Developing the next generation of monoclonal antibodies for the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Pharmacol*. 2011;162(7):1470–1484. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01183.x
65. Fukui R, Murakami Y, Miyake K. New application of anti-TLR monoclonal antibodies: detection, inhibition and protection. *Inflamm Regen*. 2018;38:11. doi: 10.1186/s41232-018-0068-7 EDN: NBOZMU
66. Thwaites R, Chamberlain G, Sacre S. Emerging role of endosomal Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2014;5:1. doi: 10.3389/fimmu.2014.00001 EDN: URDVFD
67. Liu J, Wang X, Wang S, Liu F. Therapeutic potential of non-coding RNAs and TLR signalling pathways in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(11):1490–1500. doi: 10.2174/1389201021666201001142829 EDN: IAIWIZ
68. Arleevskaya MI, Larionova RV, Brooks WH, et al. Toll-like receptors, infections, and rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(2):172–181. doi: 10.1007/s12016-019-08742-z EDN: ZYWHMJ
69. Santos-Sierra S. Targeting Toll-like receptor (TLR) pathways in inflammatory arthritis: two better than one? *Biomolecules*. 2021;11(9):1291. doi: 10.3390/biom11091291 EDN: UQFZQW
70. Kim KW, Cho ML, Lee SH, et al. Human rheumatoid synovial fibroblasts promote osteoclastogenic activity by activating RANKL via TLR-2 and TLR-4 activation. *Immunol Lett*. 2007;110(1):54–64. doi: 10.1016/j.imlet.2007.03.004

71. Clanchy FIL, Borghese F, Bystrom J, et al. TLR expression profiles are a function of disease status in rheumatoid arthritis and experimental arthritis. *J Autoimmun*. 2021;118:102597. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102597 EDN: TFFSGQ
72. Hu F, Li Y, Zheng L, et al. Toll-like receptors expressed by synovial fibroblasts perpetuate Th1 and th17 cell responses in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100266. doi: 10.1371/journal.pone.0100266
73. Iwahashi M, Yamamura M, Aita T, et al. Expression of Toll-like receptor 2 on CD16+ blood monocytes and synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1457–1467. doi: 10.1002/art.20219
74. Murakami Y, Fukui R, Tanaka R, et al. Anti-TLR7 antibody protects against lupus nephritis in NZBWF1 mice by targeting B cells and patrolling monocytes. *Front Immunol*. 2021;12:777197. doi: 10.3389/fimmu.2021.777197 EDN: CNKLTA

ОБ АВТОРАХ

*** Чубарев Владимир Николаевич,** д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-7047-1436;
eLibrary SPIN: 6320-7369;
e-mail: chubarev_v_n@staff.sechenov.ru

Сухов Александр Александрович;
ORCID: 0009-0003-7450-9213;
e-mail: a.suhov2003@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Vladimir N. Chubarev,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 8 Trubetskaya st, bldg 2, Moscow, Russia, 119048;
ORCID: 0000-0002-7047-1436;
eLibrary SPIN: 6320-7369;
e-mail: chubarev_v_n@staff.sechenov.ru

Alexander A. Sukhov;
ORCID: 0009-0003-7450-9213;
e-mail: a.suhov2003@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author