



Потенциальное место ингибиторов PAR2 в терапии ревматоидного артрита

Федоров В. Н.¹, Корсаков М. К.², Хохлов А. Л.¹, Аршинов А. В.¹,
Вдовиченко В. П.³, Леонова О. В.², Сулейманов С. Ш.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

² Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», Ярославль, Российская Федерация

³ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

⁴ Российско-японский медицинский центр САИКО, Хабаровск, Российская Федерация

Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) — неизлечимое иммуновоспалительное заболевание с многофакторной этиологией. Его прогрессирование приводит к деформации суставов, разрушению хрящевой и костной ткани и последующей инвалидизации. Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии заболевания. Для этого используются несколько классов лекарственных средств: базисные противовоспалительные препараты (БПВП), представляющие собой обширную группу синтетических и биологических препаратов, которые объединяет их способность влиять на патогенетические механизмы РА; глюкокортикоиды, которые рекомендуется применять в комбинации с БПВП, а для снятия острых и хронических болей используются нестероидные противовоспалительные препараты. Лечение РА является длительным процессом, а лекарства, используемые для этого, далеко не безопасны и не всегда эффективны, что приводит к прекращению лечения у 20–50% пациентов. Поэтому существует необходимость в разработке новых фармакологических мишеней, при воздействии на которые повышалась бы эффективность и снижалась токсичность новых препаратов. Одной из перспективных терапевтических мишеней являются протеиназа-активированные рецепторы (PARs) и, в частности, PAR2, активация которых способствует возникновению воспаления, фиброза и разрастанию соединительной ткани. Эксперименты продемонстрировали, что ингибирование активности PAR2 препятствует развитию патогенеза РА и положительно модифицирует течение заболевания. Поиск лекарственных средств, ингибирующих PAR2, идёт по следующим направлениям: косвенная блокада активности PAR2; создание моноклональных антител; поиск ингибиторов PAR2 среди пептидных соединений; синтез низкомолекулярных веществ-ингибиторов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; базисные противовоспалительные препараты; протеиназа-активированные рецепторы (PARs); ингибиторы PAR2

Для цитирования: Федоров В. Н., Корсаков М. К., Хохлов А. Л., Аршинов А. В., Вдовиченко В. П., Леонова О. В., Сулейманов С. Ш. Потенциальное место ингибиторов PAR2 в терапии ревматоидного артрита. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):4–14. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-4-14>. EDN: HKQCHI.

Поступила: 30.09.2024. **В доработанном виде:** 01.11.2024. **Принята к печати:** 15.11.2024. **Опубликована:** 30.12.2024

Potential role of PAR2 inhibitors for treating rheumatoid arthritis

Vladimir N. Fedorov¹, Michael K. Korsakov², Alexander L. Khokhlov¹, Andrej V. Arshinov¹,

Vladimir P. Vdovichenko³, Olga V. Leonova², Salavat Sh. Suleymanov⁴

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

² M. V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center, Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

³ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

⁴ Russian-Japanese Medical Center "SAIKO", Khabarovsk, Russian Federation

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial incurable immune-inflammatory disease. Progression leads to joint deformation, cartilage and bone tissue destruction, and subsequent disability. The primary goal of RA pharmacotherapy is to achieve disease remission. For this purpose, several classes of drugs are used: basic anti-inflammatory drugs (DMARDs), which are a large group of synthetic and biological drugs that are combined according to their ability to influence the pathogenetic mechanisms of RA; glucocorticoids, which are recommended for use in combination with DMARDs; and non-steroidal anti-inflammatory drugs,

which are used to relieve acute and chronic pain. The treatment of RA is a long-term process, and the drugs used for this condition are not always safe and not always effective, which leads to discontinuation of treatment in 20–50% of patients. Therefore, there is a need to develop new pharmacological targets that can increase drug effectiveness and reduce drug toxicity. One promising therapeutic target is proteinase-activated receptors (PARs), particularly PAR2, whose activation contributes to the occurrence of inflammation, fibrosis, and proliferation of connective tissue. Experiments have demonstrated that inhibition of PAR2 activity prevents the development of RA pathogenesis and positively modifies the course of the disease. The search for drugs that inhibit PAR2 was carried out in the following directions: indirect blockade of PAR2 activity; creation of monoclonal antibodies; search for PAR2 inhibitors among peptide compounds; synthesis of low-molecular-weight inhibitory substances.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease-modifying anti-inflammatory drugs; proteinase-activated receptors (PARs); PAR2 inhibitors

For citation: Fedorov VN, Korsakov MK, Khokhlov AL, Arshinov AV, Vdovichenko VP, Leonova OV, Suleymanov SS. Potential role of PAR2 inhibitors for treating rheumatoid arthritis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2024;(4):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-4-14>. EDN: HKQCHI.

Received: 30.10.2024. **Revision received:** 01.11.2024. **Accepted:** 15.11.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

Ревматоидный артрит (РА) — неизлечимое на сегодняшний день иммуновоспалительное заболевание с многофакторной этиологией, от которого страдает до 1,0% населения Земли [1, 2], его распространённость увеличивается с возрастом. По данным официальной статистики, в 2017 году в России зарегистрировано более 300 тысяч пациентов с РА, в то время как, по данным Российского эпидемиологического исследования РА, страдает около 0,6% от общей популяции [3–5].

Развитие хронического воспаления при РА определяется комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, патологией микробиома, эпигенетическими и иммунометаболическими нарушениями [6, 7]. Так, риск заболевания на 60% обусловлен генетическими факторами (гены восприимчивости HLA-DRB1, TNFRSF14 и PTPN22), которые тесно связаны с возникновением РА [8]. Также развитие заболевания сопряжено и с нарушениями функционирования иммунной системы; в его патогенезе задействованы механизмы как врождённого, так и адаптивного иммунитета [9].

Прогрессирование заболевания приводит к деформации суставов, разрушению хрящевой и костной ткани и последующей инвалидизации [8, 10], а также сопровождается системными болями и развитием внесуставных органных проявлений: имеет место увеличение частоты развития заболеваний ССС (1,5 раза увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности) [10, 12], возможны поражения почек, лёгких, печени, кожи, нервной системы [13], нарушения слуха [14].

РА характеризуется отёком, болью, потерей подвижности в суставах, что связано с развитием ау-

тоиммунной реакции и выработкой антител, повреждающих суставы. Это приводит к адаптивному иммунному ответу на аутоантигены, такие как IgG (ревматоидный фактор) или посттрансляционно модифицированные белки (цитруллинированный белок) [15, 16]. Воспалительный синовиальный инфильтрат при РА состоит из аутореактивных В- и Т-клеток, воспалительных моноцитов и тучных клеток, которые продуцируют провоспалительные цитокины (например, TNF- α , IL-1 β и IL-6), хемокины (например, CCL2 и CXCL8) и катаболические протеазы. Гиперплазия фибробластоподобных синовиоцитов способствует структурным повреждениям синовиальной мембраны, создавая инвазивный паннус, который может разрушить и соседние ткани. Структурные повреждения также могут быть вызваны инфильтрацией иммунных клеток, проникающей в околосуставную кость и кальцинированный хрящ [17]. Металлопротеиназы (такие как ММП-1, 8, 13 и 14) высвобождающиеся из хондроцитов и клеток синовиальной оболочки, также способствуют разрушению хрящевого матрикса [15, 18–21].

В настоящее время в лечении РА доминирует стратегия «лечение до достижения цели» (*англ.* treat to target; T2T), принятая в 2010 году [22]. Она не рекомендует какие-то конкретные препараты, а даёт лишь общие рекомендации по проведению лечения. Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, под которой прежде всего понимают отсутствие воспалительной активности, а также снижение риска коморбидных заболеваний [5].

При медикаментозном лечении РА используются несколько классов разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, каждый из которых обладает сво-

ими достоинствами и недостатками [8, 24]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в терапии РА, для снятия как острых, так и хронических болей. С этой целью используются неселективные (ингибируют и ЦОГ-1, и ЦОГ-2: диклофенак, нимесулид, мелоксикам, кетопрофен и др.) и селективные (ингибируют только ЦОГ-2: целекоксиб, эторикоксиб и др.) блокаторы циклооксигеназ. При этом они не оказывают какого-либо эффекта на течение болезни, не предотвращают её прогрессирование и развитие сопутствующих осложнений. В то же время сами могут вызывать тяжёлые нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и кардиоваскулярной системы [5, 24, 25].

Терапевтическая эффективность хондропротекторов, содержащих глюкозамин и хондроитин, находится под вопросом, так как не подтверждена соответствующими клиническими исследованиями.

Лечение РА глюкокортикоидами (метилпреднизолон или дексаметазон) может сопровождаться развитием системных побочных эффектов (в том числе и со стороны иммунной и эндокринной систем), требующих тщательного мониторинга, и рекомендуется в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами в качестве компонента комбинированной терапии [5, 26].

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [(эквивалентно термину «болезнь — модифицирующие антиревматические препараты» (англ. disease modifying antirheumatic drugs; DMARD)] представляют собой обширную группу самых разнообразных синтетических и биологических лекарственных средств, которые объединяет их способность влиять на патогенетические механизмы РА и соответственно, как прекращать воспалительные процессы, так и предотвращать прогрессирование болезни и развитие сопутствующих осложнений. БПВП принято подразделять на синтетические и биологические [5, 27, 28].

Традиционные (синтетические) базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) используются в медицинской практике более 50 лет и представлены несколькими группами препаратов с различным строением и механизмом действия (табл. 1).

Цитостатики. Механизм их действия заключается в нарушении синтеза нуклеиновых кислот и белка во всех быстро регенерирующих тканях, включая клетки иммунной системы (В- и Т- лимфоцитов), синтез иммуноглобулинов и интерлейкинов. Их общий недостаток — значительная органная токсичность, проявляющаяся нарушениями со стороны ЖКТ, печени,

почек, кроветворения и т.д. Наиболее часто используемым цитостатиком является метотрексат — антиметаболит фолиевой кислоты. Он относительно малотоксичен и, поэтому считается препаратом выбора. Метотрексат обладает дополнительным механизмом действия, связанным с накоплением в клетках аденозина — мощного противовоспалительного вещества. Это способствует дополнительному подавлению провоспалительных функций нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, дендритных клеток. Он обладает и прямым угнетающим действием на пролиферацию клеток иммунной и воспалительной реакции, вызывая их апоптоз. Азатиоприн и циклофосфамид обладают значительно большей токсичностью, чем метотрексат, поэтому используются нечасто [5].

Таблица 1

Традиционные (синтетические) базисные противовоспалительные препараты для лечения ревматоидного артрита [5]

Table 1

Traditional (synthetic) disease modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis [5]

Группы тБПВП и основные их представители
Цитостатики (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид). Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус). Хинолины (хлорохин, гидроксихлорохин). Блокаторы синтеза пиримидиновых оснований (лефлуноמיד). Эфиры микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил). Соединение сульфаниламида с 5-аминосалициловой кислотой (сульфасалазин). Кроме того, изредка и не во всех странах мира применяются: соли золота (ауротималат натрий, ауриотиоглюкоза, ауранофин) и пеницилламин (купренил).

Ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус являются важными средствами лечения пациентов с активным ревматоидным артритом, особенно в случаях резистентности или непереносимости метотрексата или других противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание. Сам кальциневрин является цитозольной фосфатазой, важной для активации Т-лимфоцитов [29]. При лечении активного ревматоидного артрита циклоспорин, как правило, комбинируется с метотрексатом, глюкокортикоидами и лефлуномидом. Такролимус используется как при монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Побочные эффекты схожи с таковыми цитостатиками, хотя и менее выражены. У такролимуса наблюдаются достаточно частые центральные (психические) расстройства [30].

Хинолины (хлорохин, гидроксихлорохин) относятся к противомаларийным средствам. Механизм их действия хинолинов заключается в торможении реакции Т-лимфоцитов митогены, стабилизация лизосомальных мембран, снижении синтеза нуклеиновых кислот, уменьшении хемотаксиса лейкоцитов, в снижении активности свободнорадикального окисления. При РА их эффективность невысока. К наиболее частым побочным эффектам относятся нарушения ЖКТ (тошнота, рвота, понос), ночные кошмары и аллергические кожные высыпания; возможна ретинопатия [5].

К эфирам **микофеноловой кислоты** относится пролекарство микофенолата мофетил, который после приёма превращается в активную форму (микофеноловую кислоту). Это специфический ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы — ключевого фермента синтеза гуанозинового нуклеотидов, блокада которого приводит к подавлению пролиферации Т- и В-лимфоцитов. При РА практически не применяется. Способна вызывать тяжёлые нарушения ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота, диарея), а также нарушения кроветворения, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы, гипергликемию и др. [5]

Основным представителем **блокаторов синтеза пиримидиновых оснований** является лефлуномид, который в кишечнике и в плазме крови превращается в активный метаболит, который ингибирует дигидрооротат дегидрогеназу, что вызывает торможение синтеза пиримидиновых оснований и прекращение клеточного роста стимулированных клеток в G1-фазе. В результате нарушается пролиферация Т-клеток и выработка антител В-клетками. Лефлуномид при ревматоидном артрите не уступает по эффективности метотрексату. Терифлуномид — активный метаболит лефлуномида. К основным побочным эффектам относятся облысение, диарея, поражение печени и кожи; реже данные препараты провоцируют интерстициальные болезни лёгких, гипертензию, ожирение, лейкопению [5].

Сульфасалазин — соединение сульфаниламида сульфапиридина с 5-аминосалициловой кислотой, вследствие чего обладает двойным противовоспалительным и антибактериальным действием. Он нарушает функцию Т- и В-лимфоцитов, тормозит освождение воспалительных интерлейкинов и TNF — α , что может привести к ингибированию синтеза иммунных комплексов и ревматоидных факторов, тем самым облегчая иммунопатологические процессы при ревматоидном артрите. Побочные эффекты (тошнота, головная боль, кожные сыпи, реже — нейтропения, гемолитическая анемия, метгемоглобине-

мия, тромбоцитопения, нарушения функций печени, почек) нередки и из-за этого примерно $\frac{1}{3}$ пациентов прекращает лечение [5].

Соли золота (препараты золота: ауротималат натрия, ауротиоглюкоза применяются парентерально, ауранофин — внутрь) и **пеницилламин** (купренил) применяются очень редко из-за высокой токсичности и сравнительно малой эффективности [5].

Биологические базисные противовоспалительные препараты (ББПВП) получены генно-инженерным путём после расшифровки тех или иных звеньев патогенеза РА и широко используются в медицинской практике последние 20 лет. В основном они представлены полипептидными (белковыми) молекулами с различным механизмом действия (табл. 2). В целом их действие более безопасно, селективно и целенаправленно, чем у ББПВП [31].

Таблица 2

Генно-инженерные биологические базисные
противовоспалительные препараты для лечения
ревматоидного артрита

Table 2

Genetically engineered biological disease modifying
antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid
arthritis

Группы ББПВП и основные их представители
Ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α): адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб, голимумаб.
Ингибитор активации (ко-стимуляции) Т-лимфоцитов: абатацепт.
Ингибиторы В-лимфоцитов: ритуксимаб.
Ингибиторы интерлейкинов (IL): IL-1 (анакинра, канакинумаб, рилонцепт); IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб).
Ингибитор Янус-киназ: тофацитиниб.

Ингибиторы TNF- (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб, голимумаб) вследствие высокой эффективности и относительно низкой токсичности являются средствами выбора ББПВП. Комбинация с метотрексатом снижает риск развития антител к этим веществам и, одновременно усиливает их эффективность. Адалимумаб — рекомбинантные человеческие анти-TNF моноклональные антитела; инфликсимаб — это смесь человеческих и мышиных моноклональных антител. Более эффективны при сочетании с метотрексатом, циклоспорином и хинолинами. Цертолизумаб и голимумаб — это рекомбинантные гуманизированные антитела, нейтрализующие мембранный и растворимый TNF- α . Этанерцепт — это рекомбинантная смесь белков

(растворимый рецептор), блокирующая молекулы TNF- α и лимфотоксин- α . Он состоит из двух частей внеклеточного домена рецептора TNF- α , соединённого с фрагментом Fc человеческого IgG1p (Fc-рецептор — белок, расположенный на поверхности клеток иммунной системы) [32–34].

В целом, анти-ФНО- α терапия считается достаточно безопасной, но дорогостоящей [8], однако в течение года примерно каждый пятый больной прекращает лечение этими препаратами из-за плохой переносимости или неэффективности [35]. Побочные реакции препаратов разнообразны: из-за снижения функций макрофагов повышается риск активации оппортунистических инфекций; увеличивается риск развития рака кожи (включая меланому), утяжеляется течение хронической сердечной недостаточности, вызываются кожные заболевания, повышается риск язвообразования в ЖКТ, интерстициальной пневмонии, саркоидозоподобного синдрома, лейкопении, тромбоцитопении, панцитопении.

К **ингибиторам активации (ко-стимуляции) Т-лимфоцитов** относится абатацепт — рекомбинантная смесь белков, включающая в себя Fc-область иммуноглобулина G1, соединённого с внеклеточным доменом CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Чтобы активировать Т-клетку и вызвать иммунный ответ, антигенпрезентирующая клетка, должна передать ей два сигнала (ко-стимуляция). Первым сигналом является основной комплекс гистосовместимости в сочетании с антигеном, а другой сигнал представляет собой молекулу CD80 или CD86. Абатацепт связывается с молекулой CD80 и CD86 и предотвращает второй сигнал, без которого Т-клетка не может быть активирована. Основным побочный эффект — повышение риска инфекций верхних дыхательных путей. Не рекомендуется комбинировать его с бБПВП, т.к. возрастает риск тяжёлой инфекции [32].

Из **ингибиторов В-лимфоцитов** для лечения РА используется только ритуксимаб, который представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Обладает разнообразными побочными эффектами со стороны пищеварительной, нервной, сердечно-сосудистой систем; возможно развитие тяжёлых тромбоцитопении, нейтропении, анемии [32].

Ингибиторы интерлейкинов (IL) — разнородная по происхождению, механизму действия и применению группа лекарственных веществ.

К ингибиторам интерлейкина-6 (IL-6) относятся тоцилизумаб, олоклизумаб и сарилумаб [36–39], которые являются гуманизированными антителами («-маб»). Присоединяясь к циркулирующим и мембранным рецепторам IL-6, они блокируют стимуляцию ими воспаления суставов. Тоцилизумаб применяется как монотерапия при непереносимости метотрексата или в комбинации с ним при неэффективности ингибиторов TNF- α . Это единственный бБПВП, превосходящий по эффективности метотрексат [40]. Основное применение препаратов — комбинированная терапия с метотрексатом, при его недостаточно эффективной монотерапии. Побочные эффекты нередки, но обычно нетяжёлые: респираторные инфекции, головная боль, повышения уровня печёночных ферментов и липидов крови, гипертензия.

К ингибиторам интерлейкина-1 (IL-1) относятся анакинра, канакинумаб, рилонацепт. IL-1 — продукт макрофагов, В-лимфоцитов, фибробластов и ряда других клеток, управляет сигнальным путём IL-6 и играет ключевую роль в патогенезе ревматоидного артрита.

Анакинра — рекомбинантная форма естественного антагониста рецепторов IL-1 (IL-1 α и IL-1 β); канакинумаб (человеческое моноклональное антитело) и рилонацепт (химерное антитело), которые при присоединении к IL-1 β блокируют присоединение последнего к собственному рецептору. Их не комбинируют с ингибиторами TNF- α из-за высокого риска нейтропении и тяжёлых инфекций. Побочные эффекты ингибиторов IL-1: местная реакция на инъекции, респираторные инфекции; реже головная боль, боль в суставах, диарея, тошнота и обратимая нейтропения.

Ингибитор Янус-киназ. Семейство ферментов Янус-киназ представлено четырьмя JAK-ферментами (Just Another Kinase): JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, которые работают в парах, фосфорилируя и активируя сигнальные белки-переносчики и активаторы транскрипции (STAT — Signal Transducer and Activator of Transcription) [41, 42]. Процесс фосфорилирования, в свою очередь, модулирует экспрессию генов, что изменяет функции клеток. JAK1 играет важную роль в передаче цитокинами сигналов воспаления, в то время как JAK2 важен для созревания эритроцитов, JAK3 принимает участие в иммунном надзоре и регуляции функции лимфоцитов. Нарушение системы JAK-STAT имеет ключевое значение в аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный артрит. Янус-киназы регулируют активность ряда цитокинов (включая IL-2, -4, -7, -9, -15 и -21), выполняющих интегрирующую роль в процессах

активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа [43, 44]. Многочисленные исследования показали, что сигнальный путь JAK-STAT аномально активируется во время РА [8, 41].

Тофацитиниб (окончание «-ниб» означает, что это низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы) и барицитиниб являются обратимыми ингибиторами в той или иной степени всех 4 ферментов (в большей степени JAK3) семейства Янус-киназ. Упадаци-тиниб является более мощным ингибитором JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3. В медицинскую практику также вошли селективный ингибитор JAK1 филго-тиниб [45] и ингибитор JAK1/2/3 пефидитиниб [46]. Ингибиторы Янус-киназ нарушают дифференциацию, пролиферацию и функции натуральных киллеров, Т- и В- лимфоцитов и чаще всего применяются для лечения РА, резистентного к метотрексату (в комбинации с ним или как монотерапия). Также их применяют при неэффективности моноклональных антител. Известно, что моноклональное антитело блокирует провоспалительный цитокин, действуя снаружи клетки, препятствуя связыванию цитокина со своим рецептором. Однако при активирующих мутациях Янус-киназ, каскад внутриклеточных реакций может запускаться сам, без участия цитокина. В этом случае будут эффективны ингибиторы Янус-киназ. Побочные реакции: повышение риска инфекции из-за снижения иммунитета, тромбозы, повышение риска развития рака (чаще, чем при применении TNF- α), дислипидемия, нарушения со стороны крови, печени и ЖКТ.

В том случае, если эффект от монотерапии отдельного БПВП недостаточный, то для повышения терапевтического действия используется **комбинированная базис-терапия**. Условия для комбинирования: а) разный механизм комбинируемых БПВП; б) отсутствие между ними фармакокинетических взаимодействий; в) несовпадающие побочные реакции. Эффект метотрексата усиливается при сочетании с ингибиторами TNF- α , хинолинами, тоцилизумабом (препарат выбора), циклоспорином, ритуксимабом и лефлуномидом. Комбинация метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин не уступает комбинации метотрексат + этанерцепт. Не используются комбинации метотрексата с сульфасалазином или с азатиоприном, а также препаратов TNF- α с ингибиторами интерлейкинов.

Лечение ревматоидного артрита является длительным процессом, а лекарственные средства, используемые для его лечения (НПВП, глюкокорти-

костероиды, метотрексат и другие БПВП) далеко не безопасны и не всегда обладают значимой эффективностью. К их основным побочным эффектам относят иммуносупрессию, язвенную болезнь желудка, остеопороз, диспептические расстройства, усталость, цитопению, сыпь, поражения печени и возможность развития инфекций. Серьёзным недостатком БПВП является их высокая иммуногенность, что ведёт к вторичной неэффективности лечения за счёт образования противолечекарственных антител, а также к развитию ГИБП-индуцированных вторичных иммунологических феноменов [28]. В среднем 20–50% пациентов вынуждены прекращать терапию вследствие отсутствия эффективности либо непереносимость назначенных препаратов [23, 46]. Поэтому существует острая необходимость в разработке новых фармакологических мишеней, при воздействии на которые повышалась бы эффективность и снижалась токсичность применяемых лекарств.

Одной из перспективных терапевтических мишеней являются рецепторы, активируемые протеиназами или **протеиназа-активированные рецепторы** (англ. proteinase-activated receptors; PARs). Они относятся к классу связанных с G-белком рецепторов [47, 48]. Определяющей особенностью этих рецепторов является их необратимая активация протеазами. Обнаруженные в 1990-х годах 4 формы PARs: PAR1, PAR2, PAR3 и PAR4, экспрессируются на мембране клеток практически всех органов и систем, и регулируют многочисленные физиологические функции, в том числе сокращение гладкомышечных клеток, чувствительность к боли, высвобождение липидных медиаторов, цитокинов, нейропептидов. Активация PAR также связана с клиническими проявлениями в виде воспаления, отёка, боли [47]. Рецепторы PAR2 экспрессируются в иммунных клетках как врождённой, так и адаптивной иммунной системы и играют немаловажную роль в развитии широкого круга заболеваний [49].

Фактором активации PAR является коагуляционная протеаза FXa — ключевой фактор системы свёртывания крови (приводит к образованию тромбина из протромбина), которая также является ключевым модулятором системного воспалительного ответа посредством активации PAR1, PAR2 и транскрипции NF- κ B. Активация PARs индуцирует деградацию I- κ B, белка-ингибитора, который препятствует транслокации NF- κ B в ядро, чтобы активировать промоторные области многих провоспалительных генов. В частности, этот механизм увеличивает продукцию IL-6, IL-8 и некоторых хемокинов, таких как MCP-1. Экспрессия молекул адгезии, таких как E-селектин, мо-

лекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) повышается, способствуя миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Таким образом, активация PAR2 способствует возникновению воспаления, фиброза и разрастание плотных соединительных тканей, а система PAR-2/FXa является ключевым модулятором системного воспалительного ответа. Её ингибирование препятствует запуску механизма развития патологии [50]. Кроме FXa PAR2, активируется рядом других сериновых протеаз, таких как трипсин, триптаза тучных клеток, нейтрофильная протеиназа 3 и матриптаза, которые образуются и высвобождаются при повреждении и/или воспалении тканей [15, 51, 52].

Появляется всё больше экспериментальных и клинических доказательств, определяющих ключевую патофизиологическую роль PAR2 в развитии РА [15, 53]. Повышение PAR2 отмечено как в моноцитах, макрофагах, фибробластоподобных синовиоцитах, так и в сыворотке пациентов с РА. В исследованиях было продемонстрировано повышенная экспрессия транскрипта и белка PAR2 в синовиальных биоптатах и изолированных фибробластах из синовиальной оболочки у пациентов с РА [54]. Воспалительная роль PAR2 в синовиальной оболочке была подтверждена корреляцией экспрессии PAR2 у пациентов с РА с различной степенью синовиальной патологии [54], а экспрессия PAR2 на моноцитах пациентов коррелирует с классическими биомаркерами обострения заболевания, такими как скорость оседания эритроцитов и уровни С-реактивного белка [15, 55]. Также было показано, что секреция IL-1 β в синовиальной среде, которая управляет катаболической активностью внутри хондроцитов, также активирует PAR2 [56].

При активации PAR2 высвобождается профрагмент PAR2 (PRO-PAR2) [52], уровень которого значимо повышается у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми [54]. Причём уровень PRO-PAR2 был значительно повышен у пациентов с РА (системном заболевании), тогда как при остеоартрите его повышение не было статистически значимо. Это позволяет использовать определение уровня PRO-PAR2 в сыворотке крови как чувствительный и точный биомаркер для ранней диагностики и мониторинга лечения РА, т. к. он модулируется противовоспалительным лечением [52].

Таким образом, систему PAR2 можно считать перспективной диагностической и терапевтической мишенью при лечении РА [15, 57]. Ингибирование PAR2 должно препятствовать развитию патогенеза РА, способно положительно модифицировать течение забо-

левания и будет способствовать ослаблению воспалительных процессов и сопутствующих им болевых ощущений [15, 58]. Проведённые эксперименты на лабораторных животных подтверждают данный тезис. Было показано, что блокада PAR2 снижает выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-17, IFN- γ , TNF- α , экспрессию матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), а также значительно снижалось количество антител против коллагена типа II [56].

Поиск лекарственных средств, ингибирующих PAR2, активно идёт последнее десятилетие. Основные его направления следующие: косвенная блокада активности; создание моноклональных антител; поиск среди пептидных соединений; синтез низкомолекулярных веществ.

Косвенная блокада активности PAR2. Связь между секрецией PAR2 и IL-6 указывает на то, что PAR2 индуцирует секрецию IL-6 макрофагами и Т-клетками [55, 56]. Предполагается, что PAR2 является вышестоящим регулятором секреции IL-6, и блокада IL-6 может косвенно подавлять PAR2-активирующие протеиназы, и, таким образом, снижать его уровни [59]. Механизм этого процесса связан с тем, что IL-6 способствует переходу нейтрофилов в моноциты, которые, в свою очередь, выделяют протеазы активации PAR2 [59, 60].

Так, уровни PRO-PAR2 (маркер активности системы PAR2) в сыворотке измерялись у пациентов с РА, получавших метотрексат и тоцилизумаб, и сравнивались с пациентами, получавшими только метотрексат. Тоцилизумаб блокировал воспалительные реакции, ингибируя активацию рецептора IL-6, что косвенно приводит к снижению активации PAR2 воспалительными протеазами [52].

Моноклональные антитела. Принцип действия моноклональных антител на PAR2 заключается в связывании с рецепторами, блокировании протеолитического расщепления и предотвращении активации. Возможно их использование в комбинации с другими препаратами для лечения РА с целью усиления терапевтического эффекта.

С помощью библиотеки фагового дисплея HuCAL GOLD[®] были созданы полностью человеческие антитела, специфически блокирующие сайт протеазного расщепления в N-концевом домене PAR2 [49]. Оптимизация аффинности *in vitro* привела к получению антител с улучшенной аффинностью до 1000 раз по сравнению с исходными родительскими антителами и с константами диссоциации всего 100 пМ. Антитела эффективно ингибировали опосредованное PAR2 внутриклеточное высвобождение кальция

и секрецию цитокинов в различных типах клеток, стимулированных трипсином. Кроме того, антитела продемонстрировали мощное ингибирование индуцированной трипсином релаксации изолированных колец аорты крысы.

Из опубликованных материалов наибольший интерес представляют два *in vivo* исследования нескольких моноклональных антител на каррагинан/каолин-индуцированной модели артрита у крыс [61]. Также в двух исследованиях на мышинной модели лечения воспаления суставов с помощью анти-PAR2-специфических моноклональных антител SAM-11 было показано достоверное ингибирование воспалительного отека [49]. В 2020 году начались исследования моноклональных антител PAR2 на людях. Препарат MEDI0618 был включен в I фазу клинических испытаний при остеоартрите [62].

Пептиды. Первые синтетические пептидные PAR2-антагонисты были разработаны с учетом естественной аминокислотной последовательности аминоконцевой части PAR2. На базе рецепторов человека был получен пептид SLIGKV-NH₂, а мыши — SLIGRL-NH₂, которые были способны взаимодействовать с PAR2, препятствуя его активации естественными лигандами (то есть действовали как классические рецепторные блокаторы). Их применение на фоне экспериментального артрита у животных препятствовало развитию отека лапы у крыс и предотвращало активацию тучных клеток и нейтрофилов [63]. Другой пептидный PAR2-антагонист FSLLRY-NH₂ [48] в культуре клеток HerG2 снижал уровень провоспалительных цитокинов IL-8, IL-1 β и TNF- α , индуцированных введением H₂O₂.

И если крупномолекулярные пептидные антагонисты PAR2 представляют лишь теоретический интерес, то гексапептид GB88, обратимо ингибирующий активацию PAR2 как эндогенными лигандами (трипсин, триптаза), так и синтетическими пептидами (2f-LIGRLO-NH₂) и непептидными веществами (GB110), является перспективным соединением для дальнейших исследований [64].

Низкомолекулярные антагонисты PAR2. В качестве лекарственных препаратов в терапии РА наиболее целесообразно использование низкомолекулярных антагонистов PAR2, так они в отличие от пептидных, более стабильны *in vivo* и обладают луч-

шим фармакокинетическим профилем и биодоступностью [58].

Изучение кристаллических структур PAR2 выявило две основные точки связывания лекарств с рецептором: аллостерический сайт, связывающийся с пептидными активаторами рецептора (пептид-связывающий домен рецептора), и ортостерический сайт, реагирующий в большей степени на протеазную активацию (протеаза-активируемый домен рецептора) [62]. На основании этого были разработаны конкурентный ингибитор, который связывается с ортостерическим сайтом, и отрицательный аллостерический модулятор, который связывается с удаленным сайтом. В первом случае препарат фиксируется в окклюзированном кармане, состоящем из трансмембранных спиралей 1–3, 7 и внеклеточной петли 2, тогда как второе соединение занимает карман, обращенный к липидному бислою и образованный трансмембранными спиралями 2, 3 и 4 [63]. Важно отметить, что, несмотря на разные механизмы блокирования активности PAR2, оба антагониста могут ингибировать как зависимые, так и независимые от G-белка пути внутриклеточной активации (в частности, высвобождения Ca²⁺) и оказывать противовоспалительное действие у крыс при моделировании у них коллаген-индуцированного артрита или артрита с помощью пептидного агониста PAR2 [63–65].

Все современные низкомолекулярные антагонисты PAR2 относятся к гетероциклическим соединениям, наиболее перспективные из которых являются производные пиперазина, пиперидина, хиназолина, бензимидазола, изоксазола, амидина, бензотиазол-карбоксамиды и имидазолпиридазина [63, 64]. Опубликовано ряд патентов (WO 2014020351 A1, WO 2014020350 A1, EP 1806141 A1, US 20090012263 A1, US 20060063930 A1, US 20020103138 A1), где высокоактивные антагонисты PAR2 — низкомолекулярные органические соединения — предложены в качестве эффективного средства для терапии РА [66, 67].

Заключение / Conclusion

Исследования антагонистов PAR2 продолжаются в ряде стран, включая и Россию [68], что позволяет надеяться, что в ближайшие годы данные лекарственные средства могут появиться в арсенале врача.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Федоров В. Н. — разработка идеи, анализ и компоновка собранного материала; Корсаков М. К. — написание текста; Хохлов А. Л. — общая идея и планирование статьи; Аршинов А. В. — редактирование текста; Вдовиченко В. П. — сбор и первичный анализ материала; Леонова О. В. — сбор первичного материала, оформление списка литературы; Сулейманов С. Ш. — первичный анализ собранного материала.

Финансирование

Данное исследование было поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051600008-9-3.1.5;3.2.22) «Разработка лекарственного препарата для лечения ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний»).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Федоров Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, начальник научного отдела института фармации, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1296-1861>

РИНЦ SPIN-код: 4245–8787

Корсаков Михаил Константинович — д. х. н., профессор, директор Центра трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0913-2571>

РИНЦ SPIN-код: 2897–2520

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

РИНЦ SPIN-код: 9389–8926

Аршинов Андрей Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-8163>

РИНЦ SPIN-код: 4974–9170

Вдовиченко Владимир Петрович — к. м. н., доцент кафедры фармакологии, Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6739-6154>

РИНЦ SPIN-код: 4873–5508

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Fedorov VN — development of ideas, analysis and layout of the collected material; Korsakov MK — writing the text; Khokhlov AL — general idea and planning of the article; Arshinov AV — text editing; Vdovichenko VP — collection and primary analysis of the material; Leonova OV — collection of primary material, preparation of a list of references; Suleimanov SSh — primary analysis of the collected material.

Funding

This study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (state task 1022051600008-9-3.1.5;3.2.22) "Development of a drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases").

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir N. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of the Institute of Pharmacy of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: fedorov.vladimir@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1296-1861>

RSCI SPIN code: 4245–8787

Michael K. Korsakov — Dr. Sci. (Che.), Professor, director M. V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center, Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0913-2571>

RSCI SPIN code: 2897–2520

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

RSCI SPIN code: 9389–8926

Andrej V. Arshinov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-8163>

RSCI SPIN code: 4974–9170

Vladimir P. Vdovichenko — PhD, Cand. Sci. Med., Senior Lecturer of the Department of Pharmacology Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6739-6154>

RSCI SPIN code: 4873–5508

Леонова Ольга Владимировна — инженер-исследователь Центра трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация

Сулейманов Салават Шейхович — д. м. н., профессор, директор Российско-японского медицинского центра САИКО, Хабаровск, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-2716>

Olga V. Leonova — research engineer of M. V. Dorogov Pharmaceutical Technology Transfer Center YSPU after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russian Federation

Salavat Sh. Suleymanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, director Russian-Japanese Medical Center "SAIKO", Khabarovsk, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-2716>

Список литературы / References

- Chopra A, Abdel-Nasser A. Epidemiology of rheumatic musculoskeletal disorders in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Aug;22(4):583-604. doi: 10.1016/j.berh.2008.07.001.
- 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 Sep 25;5(10):e594-e610. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00211-4.
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):4-13. [Folomeeva OM, Galushko EA, E'rdes ShF. The prevalence of rheumatic diseases in the adult populations of Russia and the United States. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(4):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
- Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы, часть IV, Москва. 2018. [The general morbidity of the adult population of Russia in 2017 Statistical materials, part IV, Moscow. 2018 (In Russ.)].
- Клинические рекомендации – Ревматоидный артрит – 2021-2022-2023 (24.08.2021) – Утверждены Минздравом РФ [Clinical recommendations – Rheumatoid arthritis – 2021-2022-2023 (08/24/2021) – Approved MOH Russia. (In Russ.)]. Доступно по: http://disuria.ru/id/10/1068_kr21M05M06MZ.pdf. Ссылка активна на 15.09.2024.
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis – Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med*. 2023 Feb 9;388(6):529-542. doi: 10.1056/NEJMr2103726.
- Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294.
- Ding Q, Hu W, Wang R, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 17;8(1):68. doi: 10.1038/s41392-023-01331-9.
- Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020 Jun;110:102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400.
- Sardar S, Andersson Å. Old and new therapeutics for Rheumatoid Arthritis: *in vivo* models and drug development. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38(1):2-13. doi: 10.3109/08923973.2015.1125917.
- Reiss AB, Silverman A, Khalfan M, et al. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2019;25(9):969-986. doi: 10.2174/1381612825666190430113212.
- Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jul;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7.
- Takeuchi T, Harris JL, Huang W, et al. Cellular localization of membrane-type serine protease 1 and identification of protease-activated receptor-2 and single-chain urokinase-type plasminogen activator as substrates. *J Biol Chem*. 2000 Aug 25;275(34):26333-42. doi: 10.1074/jbc.M002941200.
- Radu AF, Bungau SG. Nanomedical approaches in the realm of rheumatoid arthritis. *Ageing Res Rev*. 2023 Jun;87:101927. doi: 10.1016/j.arr.2023.101927.
- McCulloch K, McGrath S, Huesa C, et al. Rheumatic Disease: Protease-Activated Receptor-2 in Synovial Joint Pathobiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 23;9:257. doi: 10.3389/fendo.2018.00257.
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007 Jun;7(6):429-42. doi: 10.1038/nri2094.
- Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):203. doi: 10.1186/ar2110.
- Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *J Immunol*. 2010 Jun 1;184(11):6396-406. doi: 10.4049/jimmunol.0904068.
- Little CB, Meeker CT, Golub SB, et al. Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *J Clin Invest*. 2007 Jun;117(6):1627-36. doi: 10.1172/JCI30765. Epub 2007 May 17. Erratum in: *J Clin Invest*. 2008 Nov;118(11):3812.
- Murphy G, Nagase H. Reappraising metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: destruction or repair? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Mar;4(3):128-35. doi: 10.1038/ncprheum0727.
- Адамян Л.В., Манукян Л.М., Логинова О.Н., и др. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):95-103. [Adamyany LV, Manukyan LM, Loginova ON, et al. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):95-103. (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro20202602195.
- Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2016 Mar;31(2):210-8. doi: 10.3904/kjim.2015.137.
- Calabrò A, Caterino AL, Elefante E, et al. One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(3):357-72.
- Negrei C, Bojinca V, Balanescu A, et al. Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches. *Exp Ther Med*. 2016 Apr;11(4):1177-1183. doi: 10.3892/etm.2016.3045.
- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
- Cutolo M, Shoenfeld Y, Bogdanos DP, et al. To treat or not to treat rheumatoid arthritis with glucocorticoids? A reheated debate. *Autoimmun Rev*. 2024 Jan;23(1):103437. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103437.
- Wang X, Tang Z, Huang T, et al. Withdrawal of MTX in rheumatoid arthritis patients on bDMARD/tsDMARD plus methotrexate at target: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Apr 3;62(4):1410-1416. doi: 10.1093/rheumatology/keac515.
- Prasad P, Verma S, Surbhi, et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023 Jan;478(1):69-88. doi: 10.1007/s11010-022-04492-3.

29. Chakkera HA, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jan;101(1):114-120. doi: 10.1002/cpt.546.
30. Kitahara K, Kawai S. Cyclosporine and tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 May;19(3):238-45. doi: 10.1097/BOR.0b013e328099af80.
31. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита – 2017. *Клин. фармакол. тер.* 2017;26(1):4-10. [Nasonov EL. Treatment for rheumatoid arthritis in 2017. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;26(1):4-10. (In Russ.)].
32. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577. Epub 2014 Jan 7. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):320.
33. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):529-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204575.
34. Lu X, Hu R, Peng L, Liu M, Sun Z. Efficacy and Safety of Adalimumab Biosimilars: Current Critical Clinical Data in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2021 Apr 6;12:638444. doi: 10.3389/fimmu.2021.638444.
35. Kaufmann J, Feist E, Roske AE, Schmidt WA. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2013 Sep;32(9):1347-55. doi: 10.1007/s10067-013-2281-8.
36. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
37. Sanmartí R, Ruiz-Esquivé V, Bastida C, Soy D. Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018 Mar 1;10(6):447-464. doi: 10.2217/imt-2017-0173.
38. Crotti C, Biggioggero M, Becciolini A, Favalli EG. Sarilumab: patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018 Aug 20;9:275-284. doi: 10.2147/PROM.S147286.
39. Pombo-Suarez M, Gomez-Reino JJ. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Apr;15(4):319-326. doi: 10.1080/1744666X.2019.1579642.
40. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A, et al. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2017 Dec;16(12):1185-1195. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.002.
41. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb;51(1):278-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.008.
42. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol.* 2016 Jun;32:29-33. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.03.006.
43. Genovese MC, van Vollenhoven RF, Pacheco-Tena C, Zhang Y, Kinnman N. VX-509 (Decernotinib), an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):46-55. doi: 10.1002/art.39473.
44. Wu H, Yan S, Chen J, et al. JAK1-STAT3 blockade by JAK inhibitor SHR0302 attenuates inflammatory responses of adjuvant-induced arthritis rats and decreases Th17 and total B cells. *Joint Bone Spine.* 2016 Oct;83(5):525-32. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.09.002.
45. Becciolini A, Di Donato E, Santilli D, et al. Filgotinib as rheumatoid arthritis therapy. *Drugs Today (Barc).* 2021 Sep;57(9):543-550. doi: 10.1358/dot.2021.57.9.3317241.
46. Tanaka Y, Izutsu H. Peficitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an overview from clinical trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Jun;21(9):1015-1025. doi: 10.1080/14656566.2020.1739649.
47. Bao Y, Hou W, Hua B. Protease-activated receptor 2 signalling pathways: a role in pain processing. *Expert Opin Ther Targets.* 2014 Jan;18(1):15-27. doi: 10.1517/14728222.2014.844792.
48. Lee YJ, Kim SJ, Kwon KW, et al. Inhibitory effect of FSLRLY-NH2 on inflammatory responses induced by hydrogen peroxide in HepG2 cells. *Arch Pharm Res.* 2017 Jul;40(7):854-863. doi: 10.1007/s12272-017-0927-9.
49. Giblin P, Boxhammer R, Desai S, et al. Fully human antibodies against the Protease-Activated Receptor-2 (PAR-2) with anti-inflammatory activity. *Hum Antibodies.* 2011;20(3-4):83-94. doi: 10.3233/HAB-2011-0243.
50. Russo V, Falco L, Tessitore V, et al. Anti-Inflammatory and Anticancer Effects of Anticoagulant Therapy in Patients with Malignancy. *Life (Basel).* 2023 Sep 10;13(9):1888. doi: 10.3390/life13091888.
51. Kuckleburg CJ, Newman PJ. Neutrophil proteinase 3 acts on protease-activated receptor-2 to enhance vascular endothelial cell barrier function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Feb;33(2):275-84. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300474.
52. Kalogera S, He Y, Bay-Jensen AC, et al. The activation fragment of PAR2 is elevated in serum from patients with rheumatoid arthritis and reduced in response to anti-IL6R treatment. *Sci Rep.* 2021 Dec 20;11(1):24285. doi: 10.1038/s41598-021-03346-0.
53. Ferrell WR, Lockhart JC, Kelso EB, et al. Essential role for proteinase-activated receptor-2 in arthritis. *J Clin Invest.* 2003 Jan;111(1):35-41. doi: 10.1172/JCI16913.
54. Kelso EB, Ferrell WR, Lockhart JC, et al. Expression and proinflammatory role of proteinase-activated receptor 2 in rheumatoid synovium: ex vivo studies using a novel proteinase-activated receptor 2 antagonist. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar;56(3):765-71. doi: 10.1002/art.22423.
55. Crilly A, Burns E, Nickdel MB, et al. PAR(2) expression in peripheral blood monocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):1049-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200703.
56. Crilly A, Palmer H, Nickdel MB, et al. Immunomodulatory role of proteinase-activated receptor-2. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1559-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200869.
57. Vergnolle N, Bunnett NW, Sharkey KA, et al. Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: A novel pain pathway. *Nat Med.* 2001 Jul;7(7):821-6. doi: 10.1038/89945.
58. Cho NC, Seo SH, Kim D, et al. Pharmacophore-based virtual screening, biological evaluation and binding mode analysis of a novel protease-activated receptor 2 antagonist. *J Comput Aided Mol Des.* 2016 Aug;30(8):625-37. doi: 10.1007/s10822-016-9937-9.
59. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, et al. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol.* 2003 Jan;24(1):25-9. doi: 10.1016/s1471-4906(02)00013-3.
60. Heuberger DM, Schuepbach RA. Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases. *Thromb J.* 2019 Mar 29;17:4. doi: 10.1186/s12959-019-0194-8. Erratum in: *Thromb J.* 2019 Nov 6;17:22. doi: 10.1186/s12959-019-0212-x.
61. Molino M, Barnathan ES, Numerof R, et al. Interactions of mast cell tryptase with thrombin receptors and PAR-2. *J Biol Chem.* 1997 Feb 14;272(7):4043-9. doi: 10.1074/jbc.272.7.4043.
62. McIntosh KA, Cunningham MR, Bushell T, Plevin R. The development of proteinase-activated receptor-2 modulators and the challenges involved. *Biochem Soc Trans.* 2020 Dec 18;48(6):2525-2537. doi: 10.1042/BST20200191.
63. Kennedy AJ, Sundström L, Geschwindner S, et al. Protease-activated receptor-2 ligands reveal orthosteric and allosteric mechanisms of receptor inhibition. *Commun Biol.* 2020 Dec 17;3(1):782. doi: 10.1038/s42003-020-01504-0.
64. Suen JY, Barry GD, Lohman RJ, et al. Modulating human proteinase activated receptor 2 with a novel antagonist (GB88) and agonist (GB110). *Br J Pharmacol.* 2012 Mar;165(5):1413-23. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01610.x.
65. Al-Ani B, Wijesuriya SJ, Hollenberg MD. Proteinase-activated receptor 2: differential activation of the receptor by tethered ligand and soluble peptide analogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Sep;302(3):1046-54. doi: 10.1124/jpet.302.3.1046.
66. WO2014020350 A1. PAR2 receptor antagonists. P. Meo, A. Stewart, Ch. Hobbs, N. Higginbottom. Prior. 01/08/2012.
67. WO2012101453. Protease activated receptor 2 (PAR2) antagonists. Joe William BOYD et al. Prior. 28/01/2011.
68. Korsakov MK, Fedorov VN, Smirnov NA, et al. Screening of anti-inflammatory activity of 4,5-dihydroisoxazol-5-carboxamide (PAR-2 inhibitors) based on formaldehyde oedema model among white lab rats. *Research Results in Pharmacology.* 2023;9(4):105-111. doi: 10.18413/rrpharmacology.9.10061.