

УДК 616.72-002-06:616.517

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-72-88>

ПРОФИЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРОРНК У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

ШЕСТЕРНЯ П. А.¹, ШНАЙДЕР Н. А.^{1,2}, ФИЛИПЕНКО Д. Е.^{1*}, ТУРЧИК Е. В.¹, ВАСИЛЬЕВА А. О.¹, КАПУСТИНА Е. В.¹,¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Псориатический артрит (ПсА) является распространенным ревматическим заболеванием с чрезвычайно вариабельным фенотипом. Основными доменами ПсА являются периферический артрит, спондилит, энтезит и дактилит. Изучение новых механизмов развития ПсА может помочь в поиске ключа к разработке инновационных методов диагностики и персонализированных подходов к лечению этого заболевания. В последние годы активно изучается роль некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), при этом наибольший интерес исследователей и клиницистов сконцентрирован на изучении роли микроРНК.

Цель настоящего обзора состоит в поиске, обобщении и систематизации доклинических и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК в развитии ПсА и обновлении знаний о молекулярных биомаркерах этого заболевания. Авторами проведен поиск публикаций в наукоемких базах данных PubMed, Springer, Web of Science, Clinicalkeys, Scopus, OxfordPress, Cochrane, e-Libray с использованием ключевых слов и их комбинаций. Были проанализирова-

ны публикации за 2013–2023 гг., включая оригинальные клинические исследования ПсА и псориаза (ПсО). В результате этого описательного обзора показано, что miR-10b-5p, miR-126-3p, miR-151a-5p и miR-130a-3p могут рассматриваться как перспективные молекулярные биомаркеры ПсА и терапевтического ответа. Однако роль других микроРНК требует обсуждения и нуждается в дальнейшем изучении. В будущем можно будет рассматривать ранее изученные циркулирующие микроРНК, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при ПсА в качестве прогностических молекулярных биомаркеров (предикторов) риска развития и тяжести этого заболевания у пациентов с ПсО.

Ключевые слова: молекулярный биомаркер, генетические предикторы, псориаз, псориатический артрит, микроРНК.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Шестерня П. А., Шнайдер Н. А., Филипенко Д. Е., Турчик Е. В., Васильева А. О., Капустина Е. В. Профиль циркулирующих микроРНК у пациентов с псориатическим артритом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 72-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-72-88>

*Корреспонденцию адресовать:

Филипенко Дарья Евгеньевна 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1, E-mail: darya.filipenko.96@mail.ru
© Шестерня П.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PATTERN OF CIRCULATING MICRORNA'S IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

PAVEL A. SHESTERNYA¹, NATALIA A. SHNAYDER^{1,2}, DARIA E. FILIPENKO^{1*}, EVGENIIA V. TURCHIK¹,
ALEXANDRA O. VASILIEVA¹, EKATERINA V. KAPUSTINA¹

¹V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation²V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is a common rheumatic disease with an extremely variable phenotype. The main domains of PsA are peripheral arthritis, spondylitis, enthesitis and dactylitis. Studying new mechanisms of PsA development can help in finding the key to the development of innovative diagnostic methods and personalized approaches to the treatment of this disease. In recent years, the role of non-coding ribonucleic acids (RNA) in various diseases has been actively discussed, and the highest interest of researchers and clinicians has been focused on microRNAs. The purpose of this review was to search and systematize pre-clinical and clinical studies on the role of circulating microRNAs in the development of PsA and to update knowledge about molecular biomarkers of this disease. The search was conducted in PubMed, Springer, Web of Science, Clinicalkeys, Scopus, OxfordPress,

The Cochrane Library, and eLibrary databases using specific keywords and their combinations. We have analysed the publications for 2013-2023, including clinical studies of PsA and psoriasis (PsO). As a result of this descriptive review, miR-10b-5p, miR-126-3p, miR-151a-5p, and miR-130a-3p can be considered as promising molecular biomarkers of PsA and therapeutic response. However, the role of other miRs is debatable and needs further study. In the future, it will be possible to consider previously studied circulating microRNAs with high specificity and sensitivity in PsA as prognostic molecular biomarkers (predictors) of the risk of developing and severity of this disease in patients with PsO.

Keywords: molecular biomarkers, genetic predictors, psoriasis, psoriatic arthritis, microRNA.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Pavel A. Shesternya, Natalia A. Shnayder, Daria E. Filipenko, Evgeniia V. Turchik, Alexandra O. Vasilieva, Ekaterina V. Kapustina. Pattern of circulating microRNAs in patients with psoriatic arthritis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 72-88. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-72-88>

*Corresponding author:

Dr. Daria E. Filipenko, 1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: darya.filipenko.96@mail.ru

© Pavel A. Shesternya, et al.

Введение

Некодирующие рибонуклеиновые кислоты (РНК) — это большое семейство РНК, которые не кодируют белки. Классификация некодирующих РНК основана на их длине, включая маленькие (<200 нуклеотидов) и длинные (> 200 нуклеотидов) РНК, а также на их функции (хозяйственные и регуляторные РНК) [1]. Идентифицировано около 17 категорий некодирующих РНК, включая микроРНК [2]. МикроРНК, представляющие собой короткие (около 18–24 нуклеотидов) некодирующие регуляторные РНК, являются эволюционно консервативными. Они играют решающую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, клеточных метаболических путей и событий развития [3]. Геном человека включает в себя 1917 незрелых и 2654 зрелых микроРНК [4].

МикроРНК могут модифицировать развитие и течение различных заболеваний, включая псо-

риаз (ПсО) [5]. Число исследований микроРНК, участвующих в функционировании и развитии иммунной системы, заметно возросло, и широко обсуждается их возможное использование в терапии иммуноопосредованных заболеваний [6]. МикроРНК участвуют в метаболизме костей и хрящей, что указывает на тесную связь псориатического воспаления и изменений в кости/хряще. Кроме того, известно, что микроРНК играют важную роль в воспалительной реакции, пролиферации синовиальных клеток [7] и продукции матриксных металлопротеаз в тканях синовиальной оболочки [8]. Недавно стало очевидно, что генетические полиморфизмы в генах, кодирующих микроРНК, и/или в сайтах связывания генов-мишеней микроРНК могут влиять на активность микроРНК и быть ассоциированными с развитием ПсО и псориатического артрита (ПсА) [9,10]. Концепция о том, что микроРНК принимают участие в патогенезе ПсА, особен-

но конкретных доменов, подчеркивает важное значение микроРНК как регуляторных молекул в аутоиммунитете и интригующую возможность использования микроРНК в качестве валидных молекулярных биомаркеров заболевания [11].

Паттерн циркулирующих микроРНК у пациентов с ПсА отличается от здоровых индивидуумов. Это объясняет повышение интереса исследователей и клиницистов к этой теме в последние годы [12]. ПсА является актуальной проблемой современной ревматологии, поскольку он развивается приблизительно у 30–35% пациентов с ПсО [13]. Это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание суставов с разнообразными клиническими фенотипами (дистальный фенотип, фенотип асимметричного моно-олигоартрита, ревматоидоподобный полиартритический фенотип, фенотип изолированного псориатического спондилита или в сочетании с периферическим артритом, фенотип мутилирующего артрита) [14], при которых могут поражаться не только суставы периферического или аксиального скелета, но также развиваться энтезиты и дактилиты [15]. Наличие псориатического поражения кожи и/или ногтей значительно облегчает диагностику ПсА, однако нередко случаи развития ПсА при их отсутствии [16]. ПсА может развиваться в любом возрасте независимо от пола пациентов. Остается дискуссионным вопрос о связи между тяжестью ПсО и развитием ПсА [14]. Дебют заболевания с поражением кожи выявляется приблизительно у 80–85% пациентов с ПсА. В то же время у 15–20% пациентов ПсА опережает первые клинические проявления ПсО [17]. Таким образом, диагностика ПсА является сложной задачей, а надежных молекулярных биомаркеров для клинического применения пока не существует. В последние годы показано, что микроРНК могут быть активно упакованы во внеклеточные пузырьки (экзосомы) и секретироваться в системный кровоток. Профиль циркулирующих микроРНК может быть изменен у пациентов с ПсА по сравнению с ПсО. Высказана гипотеза, что циркулирующие микроРНК могут служить клинически значимыми молекулярными биомаркерами ПсА у пациентов с ПсО [18]. Поскольку ранняя диагностика ПсА имеет решающее значение для ведения заболевания (даже 6-месячная задержка отрицательно влияет на исход заболевания и качество жизни пациента) [19], пациенты с ПсА могли бы значительно выиграть от внедрения в клиническую практику новых методов ранней диагностики заболевания суставов с исполь-

зованием молекулярных биомаркеров. Кроме того, пациенты также могли бы выиграть от ясности диагностики, позволяющей своевременно распознавать различные подтипы ПсО, при которых риск развития ПсА наиболее высок [20].

Важной проблемой в этой области является отсутствие эффективных и клинически значимых биомаркеров для выявления раннего ПсА или мониторинга прогрессирования заболевания и результатов лечения [21, 22.]. В сыворотке крови пациентов с ПсА были выявлены повышенные уровни неспецифических маркеров воспаления, включая гаптоглобин, С-реактивный белок (СРБ) и Р-селектин, а также провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-26, ИЛ-8, ИЛ-12, интерферон гамма (ИФ-Г) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [23]. Кроме того, сообщалось о циркулирующих клетках Th1, Th17 и Th22 и повышенной экспрессии рецептора ИЛ-23 (ИЛ-23Р) в Т-клетках [24]. Уровень сывороточного адипонектина, цитокина, улучшающего резистентность к инсулину, снижен у пациентов с ПсО, тогда как уровень сывороточных липокалина, лептина и резистина повышен [25]. Также было обнаружено, что адипонектин тесно связан с терапией ПсА [26]. Однако исследования хорошо известных циркуляторных биомаркеров воспаления (например, СРБ и Р-селектина) [27,28] и интерлейкинов [29] дали неоднозначные результаты у пациентов с ПсА и у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами ПсО. В то же время в последние годы идентифицировано множество перспективных молекулярных биомаркеров ПсА в виде микроРНК [11, 30, 31], в том числе циркулирующих в системном кровотоке во внеклеточных пузырьках (экзосомах) [32, 33].

Цель

Цель настоящего обзора состоит в поиске, обобщении и систематизации доклинических и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК в развитии ПсА и обновлении знаний о молекулярных биомаркерах этого заболевания.

Материалы и методы

Был проведен поиск англоязычных и русскоязычных публикаций в базах данных PubMed, Springer, Web of Science, Clinicalkeys, Scopus, OxfordPress, Cochrain и e-Library. Поиск проводился с использованием ключевых слов и словосочетаний: молекулярный биомаркер, генетические предикторы, псориаз, псориатический

артрит, микроРНК. Были проанализированы публикации, выпущенные с 2013 по 2023 годы, включая оригинальные клинические исследования с участием пациентов с ПсО и ПсА. Ограничение заключается в поиске публикаций только на английском и русском языках. Не анализировались препринты или материалы конференции (например, постеры). Интересным вопросом является функция каждой из микроРНК, включенных в анализ. Мы не обобщали результаты исследований по каждой конкретной микроРНК, не анализировали влияние пола и возраста пациентов с ПсА на уровень экспрессии микроРНК, поскольку эти различия не изучались ни в одной из проанализированных нами публикаций. Ограничением данного обзора является сосредоточение внимания только на влиянии микроРНК на эффективность биологических препаратов у пациентов с ПсА. Однако может быть интересно проанализировать исследования влияния и других лекарственных препаратов на экспрессию микроРНК у пациентов с ПсА.

В общей сложности проанализировали 125 публикаций, из которых были исключены дублирующие публикации и публикации с отрицательными результатами. Всего в настоящий обзор включено 11 исследований, отвечающих цели и критериям поиска.

Исследования циркулирующих микроРНК проводились с использованием образцов крови, включая сыворотку, внеклеточные везикулы (экзосомы) плазмы крови, мононуклеары. Циркулирующие микроРНК идентифицировались в качестве молекулярных биомаркеров развития ПсА, активности воспаления и терапевтической резистентности.

Результаты

Биомаркеры, или измеримые биологические индикаторы активности заболевания, могут использоваться для прогнозирования будущего заболевания, измерения текущей активности заболевания или количественной оценки терапевтической эффективности. В идеале биомаркеры должны быть простыми в получении, чувствительными, специфичными, воспроизводимыми и прогностическими. В широком смысле их можно классифицировать на растворимые биомаркеры, клеточные биомаркеры и генетические биомаркеры [31]. Биомаркеры при ПсА определены как существенный пробел в исследованиях, и для решения этой проблемы было предложено проведение когортных и продольных исследований.

Показано, что экспрессия микроРНК изменена в синовиальной ткани и мононуклеарах периферической крови у пациентов с ПсА [34, 35]. Однако циркулирующие биомаркеры, полученные из периферической крови, являются оптимальными индикаторами активности заболевания из-за простоты и доступности. Новые данные свидетельствуют о том, что циркулирующие микроРНК и опосредованная ими регуляция представляют собой фундаментальный уровень эпигенетического контроля различных наборов физиологических процессов и развития ПсА [36]. Возможность быстрого обнаружения изменений экспрессии циркулирующих микроРНК в образцах крови является привлекательной методологией определения биомаркеров ПсА, в первую очередь благодаря доступному сбору крови и относительной простоте высокопроизводительных систем обнаружения для обработки и анализа содержания микроРНК. Кроме того, циркулирующие микроРНК проявляют замечательную стабильность при многократных циклах замораживания-оттаивания и демонстрируют согласованные профили экспрессии у отдельных людей [37].

Дифференциальная диагностика ПсА и ревматоидного артрита (РА) затруднена из-за отсутствия диагностических клинических признаков и надежных биомаркеров. В ряде исследований изучались микроРНК как потенциальные дополнительные биомаркеры, позволяющие дифференцировать ПсА и РА. Так, Ciancio G. и соавт. (2017) исследовали экспрессию 723 зрелых микроРНК в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ранним активным ПсА в сравнении с пациентами с ранним активным ревматоидным артритом и здоровым контролем с использованием микрочипа микроРНК, при этом авторы не учитывали характер проводимой терапии. При сравнении результатов с группой контроля показан отчетливый паттерн из 19 микроРНК у пациентов с ПсА и из 48 микроРНК у пациентов с РА ($p < 0,05$). При этом была подтверждена статистически значимая гиперэкспрессия miR-21-5p как при раннем ПсА, так и при РА по сравнению с контролем. Интересно, что у пациентов с ПсА было обнаружено значительное снижение уровня экспрессии miR-21-5p после 12 недель фармакотерапии, что достоверно коррелировало со снижением активности заболевания по шкале DAPSA (индекс активности псориатического артрита [14]).

Cheleschi S. и соавт. (2022) исследовали паттерн экспрессии микроРНК (miR-21, miR-140, miR-146a, miR-155, miR-181b, miR-223, miR-let-7e) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17а, ИЛ-23а, ФНО- α) в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ПсА и РА по сравнению со здоровыми добровольцами (контроль) [38]. Они также исследовали сывороточные уровни адипокинов (адипонектин, чемерин, лептин, резистин, висфатин) и цитокинов. Для выявления связи между ПсА и исследованными биомаркерами использовалась однофакторная бинарная логистическая регрессия. В результате было показано, что экспрессия генов микроРНК и цитокинов, а также сывороточные уровни адипокинов статистически значимо различаются у пациентов с ПсА и РА по сравнению с контролем, а также у пациентов с ПсА по сравнению с РА. Экспрессия miR-140 была повышена у пациентов с ПсА и снижена при РА по сравнению с контролем, и значительно выше при ПсА, по сравнению с РА. Результаты этого исследования впервые продемонстрировали гиперэкспрессию циркулирующих miR-140 и сывороточного лептина у пациентов с ПсА, по сравнению с РА, которые были идентифицированы как потенциальные дополнительные биомаркеры для отличия ПсА от РА, что может помочь улучшить диагностику ПсА в реальной клинической практике.

Исследование Bonek K. и соавт. (2022) [39] было посвящено изучению ассоциации паттерна микроРНК с цитокинами, сывороточными липидами и активностью заболевания у пациентов с ПсА, анкилозирующим спондилитом (АС) и РА. Общая выборка составила 65 пациентов (25 пациентов с ПсА, 25 – с АС, и 15 – с РА) и 25 здоровых добровольцев. Экспрессию miR-223-5p, miR-92b-3p, miR-485-3p, miR-10b-5p, let-7d-5p, miR-26a-2-3p, miR-146b-3p и уровни цитокинов авторы измеряли в сыворотке крови. Анализ DIANA-mirPath использовался для прогнозирования путей, на которые нацелены исследованные микроРНК. Все пациенты с ПсА прошли физикальное обследование, и активность заболевания измерялась с помощью индекса DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) и индекса CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index). У всех пациентов с ПсА оценивали аксиальное поражение и поражение периферических суставов, активность заболевания измерялась по DAS28-CPB и ASDAS-CPB [40]. При АС активность заболевания измеряли по шкале активно-

сти заболевания ASDAS-CPB и по DAS28-CPB (Disease Activity Score-28, – счет активности заболевания для 28 суставов) при РА. Пациенты получали метотрексат, сульфасалазин, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) без статистически значимых межгрупповых различий частоты назначения этих групп лекарственных средств. В моделях линейной регрессии для РА и корреляциях для ПсА и АС были обнаружены три различных паттерна провоспалительных микроРНК и цитокинов при ПсА, АС и РА. В частности, были идентифицированы микроРНК, которые были изменены преимущественно при ПсА (miR-10b-5p, miR-26a-2-3p, miR-485-3p), при АС (miR-10b-5p, miR-26a-2-3p, miR-92b-3p, miR-485-3p) и при РА (let-7d-5p, miR-92b-3p, miR-146b-3p, miR-485-3p). Анализ экспрессии miR выявил повышение экспрессии miR-26a-2-3p и miR-10b-5p при ПсА, miR-485-3p при АС и let-7d-5p при РА. У пациентов с ПсА, РА и АС выявлена корреляция между индексами активности заболевания, уровнями метаболитов и экспрессией микроРНК. Проведенный ROC-анализ тандемов miR-26a-2-3p, miR-485-3p и let-7d-5p miR-146b-3p продемонстрировал их высокую чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике ПсА, АС и РА. Профили циркулирующей микроРНК у пациентов с ПсА и АС также коррелировали с показателями активности заболевания DAS28-CPB, ASDAS-CPB и CPDAI, соответственно. Интересно, что это исследование иллюстрирует превосходство экспрессии микроРНК как более чувствительного биомаркера в различении этих ревматических заболеваний по сравнению с другими изученными авторами биомаркерами. Кроме того, при ПсА продемонстрирован уникальный регуляторный путь через miR-26a-2-3p, miR-223-5p, miR-10b-5p и miR-92b-3p, который объединяет проатерогенный метаболизм и активность заболевания. При этом miR-26a-2-3p была наиболее перспективным биомаркером, который коррелировал с измененным липидным профилем, концентрацией глюкозы натощак и активностью ПсА, измеренной с использованием DAS28-CPB. При ПсА существует общий регуляторный путь между ожирением, метаболизмом липидов и глюкозы и системным воспалением. Выявленные корреляции позволяют предположить, что при ПсА системное воспаление управляется ФНО, ИЛ-17 и ИЛ-21 (но не через ИЛ-6) и опосредуется экспрессией miR-26a-2-3p, miR-92b-

3p, miR-10b-5p и miR-223-5p, чего не наблюдалось при АС и РА.

В исследовании Pelosi A. и соавт. (2018) [41] выполнен анализ микрочипов микроРНК (miR-126-3p, miR-130a-3p, miR-151a-5p и miR-148a-3p – в качестве образцов, а miR-16-5p и miR-26a-5p – в качестве эндогенных образцов, поскольку известно, что они экспрессируются на относительно постоянных уровнях во многих различных тканях, включая кровь) в мононуклеарах периферической крови у 23 взрослых пациентов (12 мужчин и 11 женщин, средний возраст 53,5 года) с ПсА в активной фазе и в фазе ремиссии заболевания (по шкале DAPSA). Все пациенты соответствовали диагностическим критериям CASPAR [42]. Авторы показали, что различные паттерны экспрессии циркулирующих зрелых микроРНК присутствуют у пациентов с ПсА в зависимости от активности заболевания. Более того, пациенты с активным и неактивным ПсА могут быть специфически идентифицированы по двум различным паттернам циркулирующих микроРНК. Интересно, что гипоекспрессия нескольких микроРНК (miR-130a-3p, miR-126-3p и miR-192-5p) ассоциировалась с уровнем важных биомаркеров активности ПсА. Так, miR-130a-3p ассоциировалась с уровнем ФНО- α , miR-126-3p – остеопонтина 1, а miR-130a-3p и miR-192-5p – с молекулой-преобразователем сигнала ИЛ-6. Примечательно, что экспрессия циркулирующей miR-126-3p была наиболее подавленной из всех изученных авторами микроРНК у пациентов с ПсА. В результате авторы пришли к выводу, что гипоекспрессия miR-126-3p была характерна для активной фазы ПсА, а гиперэкспрессия этой микроРНК статистически значимо чаще регистрировалась в фазе ремиссии заболевания. Сверхэкспрессия miR-126 индуцировала уменьшение предполагаемых молекулярных мишеней с потенциальной ролью в патогенезе ПсА. Это исследование проливает свет на некоторые аспекты патогенеза ПсА, идентифицируя нерегулируемые микроРНК как перспективных кандидатов для открытия биомаркеров заболевания и/или в качестве молекулярных инструментов для разработки новых терапевтических стратегий при ПсА.

Pasquali L. и соавт. (2020) изучили 41 микроРНК, полученную из экзосом плазмы крови у пациентов с ПсА и ПсО. Связь идентифицированных микроРНК с ПсА оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. В результате секвенирования авторы идентифици-

ровали 19 микроРНК, уровень экспрессии которых статистически значимо отличался у пациентов с ПсА и ПсО. В группе валидации были подтверждены значительно более низкие уровни let-7b-5p и miR-30e-5p в экзосомах плазмы крови при ПсА по сравнению с ПсО. При этом авторы обнаружили, что низкие уровни этих микроРНК ассоциировались с ПсА. ROC-анализ продемонстрировал площадь под кривой (AUC) равную 0,68 (95% ДИ 0,53–0,83) для let-7b-5p и 0,69 (95% ДИ 0,55–0,84) для miR-30e-5p, что позволило авторам сделать вывод о том, что эти две циркулирующие микроРНК могут служить молекулярными биомаркерами ПсА у пациентов с ПсО [18].

В исследовании Xiao S. и соавт. (2020) [11] были включены 15 пациентов с ПсО (9 мужчин и 6 женщин) и 4 здоровых контрольных субъекта. Пациенты с ПсО не получали системных иммуносупрессивных препаратов по крайней мере за 1 месяц до участия в исследовании. Авторами продемонстрировано повышение экспрессии 15 микроРНК (miR-1271-5p, miR-299-5p, miR-760, miR-7-5p, miR-92b-3p, miR-130b-5p, miR-510-5p, miR-224-3p, miR-218-5p, miR-379-3p, miR-761, miR-10b-3p, miR-624-5p, miR-577, miR-935) у пациентов с ПсО по сравнению с контрольной группой, в то же время у пациентов по сравнению с контролем выявлено снижение уровня экспрессии 15 других микроРНК (miR-665, miR-320d, miR-10b-5p, miR-1260a, miR-362-3p, miR-214-3p, miR-30a-5p, let-7b-3p, miR-638, miR-320c, miR-504-5p, miR-100-5p, miR-765, miR-887-3p, miR-1207-5p). Авторы обнаружили, что miR-214-3p, miR-7-5p, miR-761, miR-665 и miR-1207-5p показали наивысшую степень при сетевом анализе нерегулируемых микроРНК плазмы и их генов-мишеней. Интересно, что некоторые пути были нацелены на микроРНК с повышенной регуляцией (miR-7-5p и miR-761), тогда как другие пути были нацелены на микроРНК с пониженной регуляцией (miR-214-3p, miR-665 и miR-1207-5p). Однако это исследование имело ограничения, включая небольшой объем выборки. Кроме того, несмотря на изучение глобального профиля экспрессии микроРНК плазмы при ПсО, Xiao S. и др. не смогли продемонстрировать роль каких-то отдельных микроРНК в развитии ПсА.

В исследовании Su Y. J. (2020) [43] ретроспективно проанализирована взаимосвязь между серологическими биомаркерами и сопутствующими заболеваниями у 629 пациентов с ПсО, у 102

из которых был ПсА, в то время как у остальных 527 был ПсО, в том числе проведено сравнение уровня 128 микроРНК в плазме крови мужчин с ПсО и мужчин с ПсА. Показано, что экспрессия miR-210-3p в плазме крови пациентов с ПсА статистически значимо отличается от пациентов с ПсО, и ее уровни также статистически значимо изменяются при ПсА после лечения биологическими препаратами (например, ингибиторами ФНО- α), $p < 0,05$. В частности, экспрессия miR-210-3p была статистически значимо ниже у пациентов мужского пола с ПсА до лечения биологическими препаратами по сравнению с пациентами мужского пола с ПсО ($p = 0,04$), а применение препаратов анти-ФНО- α значительно повышало уровни экспрессии miR-210-3p в сыворотке крови.

Роль микроРНК как диагностических и терапевтических биомаркеров ПсА исследована и в работе Wade S. M. и соавт (2020) [30]. Авторы исследовали уровни циркулирующих микроРНК в сыворотке крови у пациентов с ПсА и дополнительно оценили паттерн микроРНК в сыворотке крови у пациентов с ПсА, отвечающих на терапию, по сравнению с пациентами, не отвечающими на терапию. В этом исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев (контроль) и 31 пациент с ПсА. Оценка проводилась независимо от типа лечения (противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (DMARD)) или длительности терапии (3 месяца, 6 месяцев и 9 месяцев). Группа из 31 пациента с ПсА в зависимости от клинических данных были распределены на подгруппы в зависимости от ответа на лечение: респондеры, имеющие хороший ответ; респондеры, имеющие умеренный ответ; не-респондеры – пациенты, не реагирующая на лечение в соответствии с критериями ответа Европейской лиги против ревматизма (EULAR). Авторы идентифицировали 9 микроРНК, представляющих особый интерес: miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-221-3p, miR-744-5p, miR-33a-5p, miR-151-5p, miR-26a-5p, miR-494-3p и miR-21-5p. Интересно, что повышенные уровни этих микроРНК были обнаружены у пациентов с ранним ПсА при низкой активности заболевания, что указывает на потенциальную ценность этих микроРНК в качестве биомаркеров ранней диагностики заболевания. В тоже время, выявлена гиперэкспрессия шести микроРНК (miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p, miR-26a-5p и miR-21-5p) у пациентов с ПсА по сравнению с контролем ($p < 0,05$

для всех микроРНК) с высокой специфичностью и чувствительностью, определенной с помощью анализа AUC. Более высокие уровни изученных микроРНК наблюдались у пациентов с более высокой активностью заболевания. Анализ респондеров ($n = 16$) по сравнению с не-респондерами ($n = 19$), продемонстрировал, что более высокие исходные уровни miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p и miR-26a-5p коррелировали с хорошим/умеренным терапевтическим ответом. Напротив, низкие исходные уровни (гипоэкспрессия) miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p и miR-26a-5p, но не miR-21-5p, наблюдались при ПсА с плохим терапевтическим ответом по сравнению с пациентами с хорошим и / или умеренным ответом. Среди них miR-221-3p, miR-130a-3p и miR-146a-3p продемонстрировали наивысшую точность в стратификации ответа пациента со значениями AUC 0,747, 0,760 и 0,717 соответственно. Другим новым аспектом этой работы является использование авторами более клинически приемлемого анализа микроРНК в биожидкостях FirePlex, в то время как в предыдущих протоколах для выявления циркулирующей микроРНК у пациентов с ПсА использовались более трудоемкие методы выделения, требующие большего объема образца для получения достаточного количества микроРНК или объединенных образцов пациентов. Платформа FirePlex позволяет обнаруживать микроРНК всего в 20 мкл сырой неизоллированной сыворотки, которую можно измерить с помощью обычной проточной цитометрии, и позволяет проводить статистический анализ уровней микроРНК у отдельных пациентов для стратификации групп заболеваний и, возможно, принятия обоснованных клинических решений.

Как известно, ПсА характеризуется быстро прогрессирующей деструкцией суставов, опосредуемой остеокластами, микроРНК регулируют несколько важных путей в остеокластогенезе. Lin S. и соавт. (2020) [44] проанализировали экспрессию микроРНК в CD14+ моноцитах пациентов с ПсА и исследовали, как микроРНК-кандидаты регулируют патофизиологию остеокластогенеза. МикроРНК из циркулирующих CD14+ моноцитов была выделена у 40 пациентов с ПсА, 40 пациентов с ПсО без артрита и 40 здоровых добровольцев. МикроРНК-кандидаты, выявленные с помощью секвенирования следующего поколения, были подтверждены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Дифференциров-

ку остеокластов и их функциональную резорбционную активность измеряли с РНК-интерференцией против микроРНК-кандидата или без нее. Авторами показано, что экспрессия miR-941 избирательно повышалась в CD14⁺ моноцитах у пациентов с ПсА. Развитие остеокластов и способность к резорбции были повышены в CD14⁺ моноцитах пациентов с ПсА. Ингибирование miR-941 подавляло развитие и функцию остеокластов, одновременно увеличивая экспрессию WNT16. После успешного лечения повышенная экспрессия miR-941 в CD14⁺ моноцитах у пациентов с ПсА была купирована. Это позволило авторам сделать вывод о том, что экспрессия miR-941 в CD14⁺ моноцитах связана с активностью заболевания, при этом miR-941 усиливает остеокластогенез при ПсА посредством подавления WNT16. Таким образом, miR-941 может быть потенциальным биомаркером и мишенью для лечения ПсА. Результаты этого исследования коррелируют с более ранней работой авторов [45], в которой микроРНК-кандидаты, связанные с активацией моноцитов (miR-146a-5p, miR-146b-5p и miR-155-5p), были измерены в циркулирующих CD14 моноцитах, собранных у 34 пациентов с ПсА, 17 пациентов с ПсО и 34 здоровых добровольцев. В результате показано, что экспрессия miR-146a-5p была выше в моноцитах CD14 у пациентов с ПсА, по сравнению с ПсО и контролем. Активация и резорбция кости избирательно усиливались в остеокластах пациентов с ПсА, но оба были подавлены РНК-интерференцией против miR-146a-5p. Что еще более важно, после клинического улучшения с использованием биологических препаратов повышенная экспрессия miR-146a-5p в моноцитах CD14 у пациентов с ПсА была избирательно купирована и коррелировала с уровнем СРБ в крови. Эти результаты показывают, что уровень экспрессии miR-146a-5p в моноцитах CD14, полученных от пациентов с ПсА, коррелирует с клинической эффективностью и индукцией активации остеокластов и резорбции кости.

Lättekivi F. и соавт. (2022) [20] сравнили содержание микроРНК и поверхностного протеома внеклеточных пузырьков (экзосом) в сыворотке крови у 12 пациентов с ПсА и 12 пациентов с ПсО и 12 здоровых добровольцев. Авторы идентифицировали 212 микроРНК, присутствующих как в группе ПсА, так и в группе ПсО. Только для 13 микроРНК были получены статистически значимые межгрупповые различия (ПсА и ПсО против контроля, $p \leq 0,05$). Уровень

miR-671-3p в экзосомах сыворотки крови пациентов с ПсА был снижен более чем в 2 раза по сравнению с группой ПсО, что согласуется с ранее проведенным исследованием, продемонстрировавшим, что сниженные уровни miR-671-3p в пораженном остеоартрозом коленном хряще ассоциированы с усилением воспаления и дегградацией хряща [46, 47]. Напротив, содержание miR-33a-5p было в 1,8 раза выше в группе ПсА по сравнению с ПсО (ранее показано, что эта микроРНК модуляторов генов, ассоциированных с развитием остеоартрита, в хондроцитах и остеобластах [48]). Кроме того, авторы [20] наблюдали повышение содержания miR-26a-5p и miR-338-5p, которые, как ранее было показано, индуцируют пролиферацию, жизнеспособность и инвазию фибробластоподобных синовиоцитов при РА [49, 50]. Также выявлено 2-кратное снижение связанных с экзосомами miR-10a-5p и miR-34a-5p в группе ПсА, по сравнению с контролем [20], что согласуется с ранее проведенными исследованиями, показавшими, что повышенная пролиферация и воспаление характерна для синовиоцитов со сниженной экспрессией miR-10a-5p и miR-34a-5p при РА [51, 52], тогда как при остеоартрите повышенная экспрессия этих микроРНК индуцирует апоптоз хондроцитов и способствует тяжелому течению заболевания [53, 54].

Эти результаты демонстрируют паттерн связанных с внеклеточными пузырьками микроРНК в сыворотке крови пациентов с ПсА, который потенциально может отражать патологические процессы, происходящие в пораженных суставах у пациентов с ПсО. Кандидатные гены-мишени исследованных микроРНК были в значительной степени ассоциированы с менее известными, но потенциально релевантными для заболевания путями. Исследование массива экзосом продемонстрировало, что образцы экзосом у пациентов с ПсО были значительно обогащены CD9 по сравнению с контрольной группой. Анализ связанных с экзосомами микроРНК позволил высказать гипотезу о том, что передача сигналов через экзосомы в сыворотке крови может играть роль в патофизиологических процессах развития ПсА у пациентов с ПсО. При этом экзосомы плазмы крови могут быть способны заполнить пробел в клинически применимых диагностических и прогностических биомаркерах для ПсА и ПсО [20].

Haschka J. и соавт. (2023) проанализировали паттерн микроРНК у 141 участника исследова-

ния, включая 51 пациента с ПсА, 40 пациентов с ПсО и 50 здоровых добровольцев. На этапе детекции 51 циркулирующих микроРНК в сыворотке крови у пациентов с ПсО и 64 микроРНК у пациентов с ПсА были снижены или повышены по сравнению с контрольной группой. При этом 33 микроРНК были статистически значимо изменены в обеих группах пациентов ($p < 0,05$). Авторы валидизировали 17 наиболее перспективных для диагностики ПсА циркулирующих микроРНК, уровни 9 статистически значимо отличались у пациентов с ПсА и ПсО, по сравнению с контролем (все $p < 0,05$). Регуляция четырех микроРНК (miR-19b-3p, miR-21-5p, miR-92a-3p и let-7b-5p) значительно отличалась у пациентов с ПсА и ПсО. Комбинация этих микроРНК увеличивала AUC до 0,92 в многофакторной регрессионной модели для различения ПсА и ПсО [12].

Motta F. и соавт. (2021) [55] проанализировали роль микроРНК у пациентов с ПсА с аксиальными проявлениями (псориатический спондилоартритом). Показано, что для этого фенотипа характерны гиперэкспрессия miR-21-5p [35] и гипоекспрессия miR-126-3p [41.] в мононуклеарах периферической крови, а также гипоекспрессия miR-23a в фибробластах [34]. Кроме того, показано, что экспрессия miR-23a в синовиальной ткани была ниже при ПсА по сравнению с остеоартритом и обратно коррелировала с активностью заболевания и воспалением синовиальной оболочки [34]. Роль miR-29a в регуляцию костного метаболизма была подтверждена несколькими исследованиями в этой области, но их полезность в качестве возможных биомаркеров этого фенотипа ПсА все еще нуждается в подтверждении, особенно в более крупных когортах пациентов [55].

Обсуждение

ПсА представляет собой иммуновоспалительное заболевание суставов, характеризующееся эрозией кости и образованием новой кости. МикроРНК являются ключевыми регуляторами иммунных реакций. Исследования последнего десятилетия демонстрируют дифференциальную экспрессию микроРНК при нескольких воспалительных аутоиммунных заболеваниях; однако их роль в ПсА до конца не выяснена. В ходе подготовки этого обзора мы стремились идентифицировать статистически значимые изменения паттерна экспрессии микроРНК, связанные с ПсА, и их потенциальное значение в патогенезе заболевания. Это представляется актуаль-

ной проблемой в современной ревматологии, поскольку высказана гипотеза о том, что микроРНК участвуют в патогенезе этого заболевания [41], особенно рефрактерных фенотипов, что может помочь разработке новых эффективных методов дифференциальной диагностики и лечения ПсА в будущем.

МикроРНК представляют собой короткие (приблизительно 22 нуклеотида) молекулы РНК, которые в первую очередь действуют как антисмысловые регуляторы экспрессии генов. Координирующие функции микроРНК важны и описаны для каждой из стадий анатомического и функционального развития хондроцитов и остеоцитов – от процессов пролиферации стволовых клеток до роста хондроцитов и остеоцитов и формирования хрящевой и костной ткани, как во время внутриутробного развития, так и в послеродовой период. Экспрессия активных форм микроРНК и их исходных ядерных транскриптов происходит посредством двух процессов процессинга, связанных с активностью РНК-аз. Фундаментальные и клинические исследования, которые были проанализированы в этом обзоре, демонстрируют, что изменения экспрессии микроРНК на уровне тканей суставов и изменения уровня циркулирующих микроРНК в плазме крови могут рассматриваться как потенциально клинически значимые молекулярные биомаркеры ПсА. Циркулирующие микроРНК также могут рассматриваться как предикторы развития терапевтической резистентности к базисной фармакотерапии ПсО и ПсА и фактор риска развития неблагоприятного течения ПсА у пациентов с ПсО. Действительно, различные типы микроРНК постоянно циркулируют в плазме крови в стабильной форме у пациентов с ПсА, поэтому определение уровня экспрессии диагностически значимых циркулирующих микроРНК является перспективным для внедрения в клиническую практику ревматолога.

Обобщенные нами результаты фундаментальных и клинических исследований микроРНК при ПсА представлены в **таблице 1**. Интересно, что оценка уровня экспрессии микроРНК сыворотки лучше стратифицировала пациентов с ПсА в соответствии с ответом на лечение по сравнению с обычными переменными активности заболевания. Однако эти результаты требуют подтверждения в более крупных группах исследований и разработки новых стратегий для применения данных клинического и молекулярного профилирования для улучшения результатов лечения пациентов с ПсА [57].

МикроРНК MicroRNA	Дизайн исследования Research design	Эффекты Effects	Ссылка Reference
miR-19b-3p, miR-21-5p miR-92a-3p, let-7b-5p (сыворотка/serum)	ПсА, ПсО и здоровые добровольцы (случай-контроль) Psoriatic arthritis (PsA), psoriasis (PsO) volunteers (case-control)	Гипоэкспрессия miR-19b-3p, miR-21-5p, miR-92a-3p и let-7b-5p является биомаркером развития ПсА у пациентов с ПсО Hyporexpression of miR-19b-3p, miR-21-5p, miR-92a-3p and let-7b-5p is a biomarker for the development of PsA in patients with PsO	[12]
miR-30e-5p, let-7b-5p (сыворотка/serum)	ПсА и ПсО (когортное) PsA, PsO (cohort)	Гипоэкспрессия miR-30e-5p и let-7b-5p является биомаркером развития ПсА у пациентов с ПсО Hyporexpression of miR-30e-5p and let-7b-5p is a biomarker for the development of PsA in patients with PsO	[18]
miR-671-3p, miR-33a-5p, miR-26a-5p, miR-338-5p, miR-10a-5p, miR-34a-5p (сыворотка/serum)	ПсА, ПсО и здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гипоэкспрессия miR-671-3p, miR-10a-5p и miR-34a-5p являются биомаркерами ПсА. Гиперэкспрессия miR-33a-5p, miR-26a-5p и miR-338-5p являются биомаркерами ПсА. Гиперэкспрессия miR-671-3p, miR-10a-5p и miR-34a-5p are biomarkers of PsA. Hyperexpression of miR-33a-5p, miR-26a-5p and miR-338-5p are biomarkers of PsA.	[20]
miR-210-3p (сыворотка/serum)	ПсА, ПсО, здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гипоэкспрессия miR-210-3p является биомаркером ПсА, а повышение экспрессии на фоне терапии ингибиторами ФНО-α является биомаркером эффективности лечения ПсА. Hyporexpression of miR-210-3p is a biomarker of PsA, and increased expression during therapy with TNF-α inhibitors is a biomarker of the effectiveness of treatment of PsA	[43]
miR-941 (CD14+ моноциты/ CD14+ monocytes)	ПсА, ПсО, здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-941 является биомаркером ПсА, ассоциировано с развитием остеокластов и их способностью к резорбции костной ткани, а нормализация ее экспрессии коррелирует с эффективностью лечения ПсА. Hyperexpression of miR-941 is a biomarker of PsA, associated with the development of osteoclasts and their ability to resorption of bone tissue, and normalization of its expression correlates with the effectiveness of PsA treatment.	[44]
miR-146a-5p miR-21-5p (CD14+ моноциты/CD14+ monocytes)	ПсА, ПсО, здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-146a-5p является биомаркером ПсА, ассоциировано с развитием остеокластов и их способностью к резорбции костной ткани, а нормализация ее экспрессии является биомаркером эффективностью лечения ПсА. Hyperexpression of miR-146a-5p is a biomarker of PsA, associated with the development of osteoclasts and their ability to resorption of bone tissue, and normalization of its expression is a biomarker of the effectiveness of PsA treatment.	[45]
miR-21-5p (мононуклеары/ peripheral blood mononuclear cells)	ПсА, РА и здоровые добровольцы (случай-контроль) PsA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-21-5p является биомаркером ПсА, а снижение экспрессии miR-21-5p коррелирует с эффективностью проводимой терапии ПсА. Hyperexpression of miR-21-5p is a biomarker of PsA, and decreased expression of miR-21-5p correlates with the effectiveness of PsA therapy.	[56]

Таблица 1. Паттерн циркулирующих микроРНК у пациентов с псориатическим артритом.

Table 1. Pattern of circulating microRNAs in patients with psoriatic arthritis.

miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-26a-5p, miR-151a-5p, miR-21-5p (мононуклеары/peripheral blood mononuclear cells)	Пациенты с ПСА, отвечающие и не отвечающие на лечение, и здоровые добровольцы (случай-контроль) PSA patients responding and non-responding to treatment and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-26a-5p и miR-151-5p является биомаркером резистентности к DMARD. Гипоэкспрессия miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p и miR-26a-5p, но не miR-21-5p является биомаркером резистентности к DMARD. Hyperexpression of miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p and miR-26a-5p are biomarkers of good/moderate therapeutic response to DMARDs. Hyperexpression of miR-221-3p, miR-130a-3p, miR-146a-5p, miR-151-5p and miR-26a-5p, but not miR-21-5p, is a biomarker of DMARD resistance.	[30]
miR-140 (мононуклеары/peripheral blood mononuclear cells)	ПСА, РА, здоровые добровольцы (случай-контроль) PSA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-140 является биомаркером ПСА, позволяющим дифференцировать ПСА и РА. Hyperexpression of miR-140 is a biomarker of PSA, allowing the differentiation of PSA and RA.	[38]
miR-126-3p (мононуклеары/peripheral blood mononuclear cells)	ПСА и здоровые добровольцы (случай-контроль) PSA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гипоэкспрессия miR-126-3p является биомаркером активной фазы ПСА, а гиперэкспрессия – биомаркером ремиссии ПСА. Сверхэкспрессия miR-126-3p индуцирует уменьшение предполагаемых молекулярных мишеней с потенциальной ролью в патогенезе ПСА. Hypoexpression of miR-126-3p is a biomarker of the active phase of PSA, and hyperexpression is a biomarker of PSA remission. Extraexpression of miR-126-3p induces a decrease in putative molecular targets with a potential role in the pathogenesis of PSA	[41]
miR-223-5p, miR-92b-3p, miR-485-3p, miR-10b-5p, let-7d-5p, miR-26a-2-3p, miR-146b-3p (сыворотка/serum)	ПСА, АС, РА, здоровые добровольцы (случай-контроль) PSA, PsO and healthy volunteers (case-control)	Гиперэкспрессия miR-26a-2-3p и miR-10b-5p является биомаркером ПСА. Hyperexpression of miR-26a-2-3p and miR-10b-5p is a biomarker of PSA.	[39]

miR – микроРНК; DAPSA – индекс активности заболевания при псориатическом артрите; DMARD – противоревматические препараты, модифицирующие заболевание; АС – анкилозирующий спондилит; СРБ – С-реактивный белок; ПСА – псориатический артрит; ПсО – псориаз; РА – ревматоидный артрит.

miR – microRNA; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DMARD – Disease-modifying antirheumatic drugs; AS – ankylosis spondylitis; CRP – C-reactive protein; PSA – psoriatic arthritis; PsO – psoriasis; RA – rheumatoid arthritis.

В результате анализа и обобщения результатов ранее проведенных исследований в рамках подготовки настоящего обзора мы смогли идентифицировать статистически значимую роль 11 циркулирующих микроРНК в периферической крови, которые были нацелены на диагностику и дифференциальную диагности-

ку ПсА, включая оценку степени активности этого заболевания и эффективности проводимой терапии. Среди них, вероятно, miR-10b-5p, miR-126-3p, miR-151a-5p и miR-130a-3p показали наибольшую клиническую значимость. Обобщение результатов обзора представлено на **рисунке 1**.

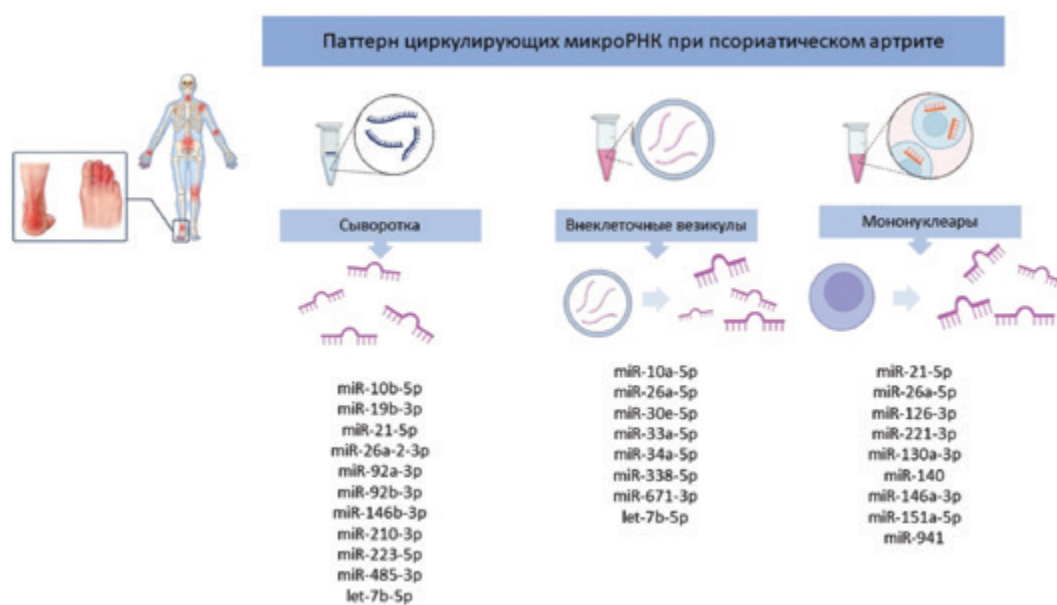


Рисунок 1. МикроРНК, перспективные для разработки диагностических панелей для псориатического артрита.

Figure 1. MicroRNAs promising for the development of diagnostic panels for psoriatic arthritis.

Дальнейшие независимые и целевые исследования необходимы в процессе валидации циркулирующих микроРНК как биомаркеров ПсА. Кроме того, дизайн исследования имеет решающее значение для будущего клинического применения микроРНК как биомаркеров развития и тяжести ПсА, а также биомаркеров формирования его наиболее изученных фенотипов. В частности, за четким определением роли микроРНК как биомаркеров ПсА (диагностического или прогностического) должен следовать надежный анализ на выявление этих биомаркеров (то есть, ПЦР или иммуногистохимический анализ для идентификации биомаркер-положительных и биомаркер-отрицательных пациентов, имеющих право на клиническое исследование). Другой серьезной проблемой трансляции результатов проведенных ранее исследований микроРНК в реальную клиническую практику в качестве надежных биомаркеров заболевания является проверка результатов на больших и хорошо охарактеризованных когортах пациентов и наборах данных. В некоторых публикациях сообщалось, что валидация циркулирующих микроРНК как биомаркеров ПсА и их трансляция в клинику в значительной степени безуспешны [58]. Это может быть объяс-

нено несколькими причинами, включая: различия в методологии исследования, в том числе до- и постаналитические переменные; отсутствие стандартизированных методов нормализации; неспособность различать близкородственные микроРНК [59].

Будущие исследования могут проанализировать полезность микроРНК сыворотки в качестве фармакодинамических биомаркеров для мониторинга ответа на лечение ПсА. Кроме того, идентификация клеточного источника этих циркулирующих микроРНК может дать более глубокое представление о функциональной роли этих микроРНК в патогенезе ПсА и реакции на лечение [30].

Заключение

Прогнозирование развития и неблагоприятного течения ПсА и оценка эффективности его терапии являются актуальной проблемой в современной ревматологии. Учитывая высокую распространенность ПсА у пациентов с ПсО, изучение диагностической и прогностической значимости циркулирующих микроРНК в плазме как потенциальных молекулярных биомаркеров имеет несомненное значение для пациентов с ПсО. Исследование уровня экспрессии цир-

кулирующих микроРНК на различных стадиях развития заболевания (дебют, неосложненное течение, осложненное течение и/или терапевтическая резистентность) представляет несомненный клинический интерес. В будущем можно будет рассматривать ранее изученные микроРНК, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при ПсА, в качестве прогностических биомаркеров (предикторов) риска развития этого заболевания у пациентов с ПсО. Однако следует признать, что внедрение результатов фундаментальных исследований циркулирующих микроРНК в клиническую практику ревматолога пока затруднено из-за неоднозначных (противоречивых) результатов исследований роли некоторых микроРНК. Это может быть

связано с различным дизайном исследований, которые мы проанализировали, и проведением исследований в разных регионах, с включением пациентов из разных расовых и этнических групп. На уровень экспрессии микроРНК может влиять не только дебют и течение ПсО, но и носительство однонуклеотидных вариантов генов, кодирующих эти микроРНК. Подавляющее большинство исследований, включенных в настоящий обзор, не было связано с конкретными фенотипами ПсА и тяжестью заболевания, хотя в ряде работ показана взаимосвязь уровня экспрессии отдельных микроРНК с активностью этого заболевания. Эти вопросы важны для планирования новых исследований и обсуждения в будущих обзорах.

Литература:

1. Dozmorov M.G., Giles C.B., Koelsch K.A., Wren J.D. Systematic classification of non-coding RNAs by epigenomic similarity. *BMC Bioinformatics*. 2013;14 Suppl 14(Suppl 14):S2. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-S14-S2>
2. Ratti M., Lampis A., Ghidini M., Salati M., Mirchev M.B., Valeri N., Hahne J.C. MicroRNAs (miRNAs) and Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) as New Tools for Cancer Therapy: First Steps from Bench to Bedside. *Target. Oncol.* 2020;15(3):261-278. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00717-x>
3. Fukao A., Aoyama T., Fujiwara T. The molecular mechanism of translational control via the communication between the microRNA pathway and RNA-binding proteins. *RNA Biol.* 2015;12(9):922-926. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1073436>
4. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D155-D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>
5. Singh R.P., Massachi I., Manickavel S., Singh S., Rao N.P., Hasan S., Mc Curdy D.K., Sharma S., Wong D., Hahn B.H., Rehimi H. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1160-1165. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.003>
6. O'Connell R.M., Rao D.S., Chaudhuri A.A., Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10(2):111-122. <https://doi.org/10.1038/nri2708>
7. Li Z.C., Han N., Li X., Li G., Liu Y.Z., Sun G.X., Wang Y., Chen G.T., Li G.F. Decreased expression of microRNA-130a correlates with TNF-alpha in the development of osteoarthritis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(3):2555-2564.
8. Nakasa T., Nagata Y., Yamasaki K., Ochi M. A mini-review: microRNA in arthritis. *Physiol. Genomics.* 2011;43(10):566-570. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00142.2010>
9. Pivarsci A., Ståhle M., Sonkoly E. Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis—a key to solve the puzzle of missing heritability? *Exp. Dermatol.* 2014;23(9):620-624. <https://doi.org/10.1111/exd.12469>
10. Løvendorf M.B., Mitsui H., Zibert J.R., Røpke M.A., Hafner M., Dyring-Andersen B., Bonefeld C.M., Krueger J.G., Skov L. Laser capture microdissection followed by next-generation sequencing identifies disease-related microRNAs in psoriatic skin that reflect systemic microRNA changes in psoriasis. *Exp. Dermatol.* 2015;24(3):187-193. <https://doi.org/10.1111/exd.12604>
11. Xiao S., Liu X., Wang X., Lv H., Zhao J., Guo X., Xian F., Ji Y., Zhang G. Plasma MicroRNA Expression Profiles in Psoriasis. *J. Immunol. Res.* 2020;2020:1561278. <https://doi.org/10.1155/2020/1561278>
12. Haschka J., Simon D., Bayat S., Messner Z., Kampylafka E., Fagni F., Skalicky S., Hackl M., Resch H., Zwerina J., Kleyer A., Cavallo A., Sticherling M., Schett G., Kocjan R., Rech J. Identification of circulating microRNA patterns in patients in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(10):3448-3458. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead059>
13. Villani A.P., Rouzard M., Sevrain M., Barnette T., Paul C., Richard M.A., Beylot-Barry M., Misery L., Joly P., Le Maitre M., Aractingi S., Aubin F., Cantagrel A., Ortonne J.P., Jullien D. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;73:242-248. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.001>
14. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-22-35>
15. Ocampo D.V., Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019;8:(F1000 Faculty Rev.):1665. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19144.1>
16. Coates L.C., Helliwell P.S. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin. Med. (Lond)*. 2017;17(1):65-70. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-65>
17. Olivieri I., Padula A., D'Angelo S., Cutro M.S. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J. Rheumatol. Suppl.* 2009;83:28-29. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090218>
18. Pasquali L., Svedbom A., Srivastava A., Rosén E., Lindqvist U., Ståhle M., Pivarsci A., Sonkoly E. Circulating microRNAs in extracellular vesicles as potential biomarkers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019;34(6):1248-1256. <https://doi.org/10.1111/jdv.16203>
19. Haroon M., Gallagher P., FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:1045-1050. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204858>
20. Lätttekivi F., Guljavina I., Midekessa G., Viil J., Heath P.R., Bæk R., Jørgensen M.M., Andronowska A., Kingo K., Fazeli A. Profiling Blood Serum Extracellular Vesicles in Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients Reveals Potential Disease Biomarkers. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(7):4005. <https://doi.org/10.3390/ijms23074005>
21. Mc Ardle A., Flatley B., Pennington S.R., FitzGerald O. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0652-z>
22. Generali E., Scirè C.A., Favalli E.G., Selmi C. Biomarkers in psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016;12:651-660. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1147954>
23. Arican O., Aral M., Sasmaz S., Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(5):273-279. <https://doi.org/10.1155/MI.2005.273>

24. Kagami S., Rizzo H.L., Lee J.J., Koguchi Y., Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2010;130(5):1373-1383. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.399>
25. Eder L., Jayakar J., Pollock R., Pellett F., Thavaneswaran A., Chandran V., Rosen C.F., Gladman D.D. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(12):1956-1961. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202325>
26. Chandran V., Cook R.J., Edwin J., Shen H., Pellett F.J., Shanmugarajah S., Rosen C.F., Gladman D.D. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1399-1405. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq105>
27. Sokolova MV, Simon D, Nas K, Zaiss MM, Luo Y, Zhao Y, Rech J, Schett G. A set of serum markers detecting systemic inflammation in psoriatic skin, entheses, and joint disease in the absence of C-reactive protein and its link to clinical disease manifestations. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2111-8>
28. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N., Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: Increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;62:621-626. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.053>
29. Bos F., Capsoni F., Molteni S., Raeli L., Diani M., Altomare A., Garavaglia M., Garutti C., Frigerio E., Banfi G., Altomare G., Reali E. Differential expression of interleukin-2 by anti-CD3-stimulated peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriatic arthritis and patients with cutaneous psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2014;39:385-390. <https://doi.org/10.1111/ced.12251>
30. Wade S.M., McGarry T., Wade S.C., Fearon U., Veale D.J. Serum MicroRNA Signature as a Diagnostic and Therapeutic Marker in Patients with Psoriatic Arthritis. *J. Rheumatol.* 2020;47(12):1760-1767. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>
31. Wade S.M., McGarry T., Wade S.C., Fearon U., Veale D.J. Serum MicroRNA Signature as a Diagnostic and Therapeutic Marker in Patients with Psoriatic Arthritis. *J. Rheumatol.* 2020;47(12):1760-1767. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>
32. Paek SY, Han L, Weiland M, Lu CJ, McKinnon K, Zhou L, Lim HW, Elder JT, Mi QS. Emerging biomarkers in psoriatic arthritis. *IUBMB Life*. 2015;67(12):923-927. <https://doi.org/10.1002/iub.1453>
33. Alberro A., Iparraguirre L., Fernandes A., Otaegui D. Extracellular vesicles in blood: Sources, effects, and applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:8163. <https://doi.org/10.3390/ijms22158163>
34. Palviainen M., Saraswat M., Varga Z., Kitka D., Neuvonen M., Puhka M., Joenväärä S., Renkonen R., Nieuwland R., Takatalo M., Siljander P.R.M. Extracellular vesicles from human plasma and serum are carriers of extravesicular cargo-Implications for biomarker discovery. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236439>
35. Wade S.M., Trenkmann M., McGarry T., Canavan M., Marzaioli V., Wade S.C., Veale D.J., Fearon U. Altered expression of microRNA-23a in psoriatic arthritis modulates synovial fibroblast pro-inflammatory mechanisms via phosphodiesterase 4B. *J. Autoimmun.* 2019;96:86-93 <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.08.008>
36. Ciancio G., Ferracin M., Saccenti E., Bagnari V., Farina I., Furini F., Galuppi E., Zagatti B., Trotta F., Negrini M., Govoni M. Characterisation of peripheral blood mononuclear cell microRNA in early onset psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017;35(1):113-121.
37. Villanova F., Di Meglio P., Nestle F.O. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii104-10. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203037>
38. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., Oggiano A., Baralla A., Pasella S., Mannu A., Pescatori M., Porcu B., Fanciulli G., Zinellu A., Carru C., Deiana L. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. *Molecules*. 2015;20(10):19030-19040. <https://doi.org/10.3390/molecules201019030>
39. Chelieschi S., Tenti S., Bedogni G., Fioravanti A. Circulating Mir-140 and leptin improve the accuracy of the differential diagnosis between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a case-control study. *Transl. Res.* 2022;239:18-34. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.08.001>
40. Bonek A., Kuca Wamawin E., Kornatka A., Plebańczyk M., Burakowski T., Maśliński W., Wiśłowska M., Głusko P., Ciechomska M. Circulating miRNA Correlates with Lipid Profile and Disease Activity in Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, and Ankylosing Spondylitis Patients. *Biomedicines*. 2022;10(4):893. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040893>
41. Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D., Taylor W.J. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii49-54. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.034165>
42. Pelosi A., Lunardi C., Fiore P.F., Tinazzi E., Patuzzo G., Argentino G., Moretta F., Puccetti A., Dolcino M. MicroRNA Expression Profiling in Psoriatic Arthritis. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:7305380. <https://doi.org/10.1155/2018/7305380>
43. Tillett W., Costa L., Jadon D., Wallis D., Cavill C., McHugh J., Korendowych E., McHugh N. The CIAssification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J. Rheumatol.* 2012;39(1):154-156. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110845>
44. Su Y.J. Early diagnosis of psoriatic arthritis among psoriasis patients: clinical experience sharing. *Clin. Rheumatol.* 2020;39(12):3677-3684. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05132-1>
45. Lin S.H., Ho J.C., Li S.C., Cheng Y.W., Yang Y.C., Chen J.F., Hsu C.Y., Nakano T., Wang F.S., Yang M.Y., Lee C.H., Hsiao C.C. Upregulation of miR-941 in Circulating CD14+ Monocytes Enhances Osteoclast Activation via WNT16 Inhibition in Patients with Psoriatic Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(12):4301. <https://doi.org/10.3390/ijms21124301>
46. Hu G., Zhang N., Li J., Wang J., Wu W., Li J., Tong W., Zhao X., Dai L., Zhang X. Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor 3 Modulates Cartilage Degradation through Suppression of Interleukin 17 Signaling. *Am. J. Pathol.* 2020;190(8):1701-1712. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.04.016>
47. Liu Z., Chen S., Yang Y., Lu S., Zhao X., Hu B., Pei H. MicroRNA-671-3p regulates the development of knee osteoarthritis by targeting TRAF3 in chondrocytes. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(3):2843-2850. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10488>
48. Costa V., De Fine M., Carina V., Conigliaro A., Raimondi L., De Luca A., Bellavia D., Salamanna F., Alessandro R., Pignatti G., Fini M., Giavaresi G. How miR-31-5p and miR-33a-5p Regulates SP1/CX43 Expression in Osteoarthritis Disease: Preliminary Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2471. <https://doi.org/10.3390/ijms22052471>
49. Huang Z., Xing S., Liu M., Deng W., Wang Y., Huang Z., Huang Y., Huang X., Wu C., Guo X., Pan X., Jiang J., Feng F., Li T. MiR-26a-5p enhances cells proliferation, invasion, and apoptosis resistance of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by regulating PTEN/PI3K/AKT pathway. *Biosci. Rep.* 2019;39(7):BSR20182192. <https://doi.org/10.1042/BSR20182192>
50. Guo T., Ding H., Jiang H., Bao N., Zhou L., Zhao J. miR-338-5p Regulates the Viability, Proliferation, Apoptosis and Migration of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes by Targeting NFAT5. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;49(3):899-910. <https://doi.org/10.1159/000493222>
51. Hussain N., Zhu W., Jiang C., Xu J., Geng M., Wu X., Hussain S., Wang B., Rajoka M.S.R., Li Y., Tian J., Meng L., Lu S. Down-regulation of miR-10a-5p promotes proliferation and restricts apoptosis via targeting T-box transcription factor 5 in inflamed synoviocytes. *Biosci. Rep.* 2018;38(2):BSR20180003. <https://doi.org/10.1042/BSR20180003>
52. Song A.F., Kang L., Wang Y.F., Wang M. MiR-34a-5p inhibits fibroblast-like synoviocytes proliferation via XBP1. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24:11675-11682. https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23812
53. Li H.Z., Xu X.H., Lin N., Wang D.W., Lin Y.M., Su Z.Z., Lu H.D. Overexpression of miR-10a-5p facilitates the progression of osteoarthritis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):5948-5976. <https://doi.org/10.18632/aging.102989>
54. Endisha H., Datta P., Sharma A., Nakamura S., Rossomacha E., Younan C., Ali S.A., Tavallae G., Lively S., Potla P., Shestopaloff K., Rockel J.S., Krawetz R., Mahomed N.N., Jurisica I., Gandhi R., Kapoor M. MicroRNA-34a-5p Promotes Joint Destruction During Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(3):426-439. <https://doi.org/10.1002/art.41552>
55. Motta F., Pederzani A., Carena M.C., Ceribelli A., Wordsworth P.B., De Santis M., Selmi C., Vecellio M. MicroRNAs in Axial Spondylarthritis: an Overview of the Recent Progresses in the Field with a Focus on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021;23(8):59. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01027-5>
56. Ciancio G., Ferracin M., Saccenti E., Bagnari V., Farina I., Furini F., Galuppi E., Zagatti B., Trotta F., Negrini M., Govoni M. Characterisation

of peripheral blood mononuclear cell microRNA in early onset psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017;35(1):113-121.

57. FitzGerald O., Behrens F., Barton A., Bertheussen H., Boutouyrie-Dumont B., Coates L., Davies O., de Wit M., Fagni F., Goodyear C.S., Gurke R., Hahnefeld L., Huppertz C., Ioannidis V., Ibberson M., Katz A., Klippstein M., Koehm M., Korish S., Mackay S., Martin D.A., O'Sullivan D., Patel K., Rueping S., Schett G., Scholich K., Schwenk J.M., Siebert S., Simon D., Vivekanantham A., Pennington S.R. Application of clinical and molecular profiling data to improve patient outcomes in psoriatic arthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2023;15:1759720X231192315. <https://doi.org/10.1177/1759720X231192315>
58. Moldovan L., Batte K.E., Trgovcich J., Wisler J., Marsh C.B., Piper M. Methodological challenges in utilizing miRNAs as circulating biomarkers. *J. Cell. Mol. Med.* 2014;18(3):371-90. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12236>
59. Singh R., Ramasubramanian B., Kanji S., Chakraborty AR, Haque SJ, Chakravarti A. Circulating microRNAs in cancer: Hope or hype? *Cancer Lett.* 2016 Oct 10;381(1):113-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.002>

References:

1. Dozmorov MG, Giles CB, Koelsch KA, Wren JD. Systematic classification of non-coding RNAs by epigenomic similarity. *BMC Bioinformatics.* 2013;14 Suppl 14(Suppl 14):S2. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-S14-S2>
2. Ratti M, Lampis A, Ghidini M, Salati M, Mirchev MB, Valeri N, Hahne JC. MicroRNAs (miRNAs) and Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) as New Tools for Cancer Therapy: First Steps from Bench to Bedside. *Target Oncol.* 2020;15(3):261-278. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00717-x>
3. Fukao A, Aoyama T, Fujiwara T. The molecular mechanism of translational control via the communication between the microRNA pathway and RNA-binding proteins. *RNA Biol.* 2015;12(9):922-926. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1073436>
4. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D155-D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141>
5. Singh RP, Massachi I, Manickavel S, Singh S, Rao NP, Hasan S, Mc Curdy DK, Sharma S, Wong D, Hahn BH, Rehimi H. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1160-5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.003>
6. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA., Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(2):111-122. <https://doi.org/10.1038/nri2708>
7. Li ZC, Han N, Li X, Li G, Liu YZ, Sun GX, Wang Y, Chen GT, Li GF. Decreased expression of microRNA-130a correlates with TNF-alpha in the development of osteoarthritis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):2555-2564.
8. Nakasa T, Nagata Y, Yamasaki K, Ochi M. A mini-review: microRNA in arthritis. *Physiol Genomics.* 2011;43(10):566-570. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00142.2010>
9. Pivarcsi A, Stähle M, Sonkoly E. Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis--a key to solve the puzzle of missing heritability? *Exp Dermatol.* 2014;23(9):620-624. <https://doi.org/10.1111/exd.12469>
10. Löwendorf MB, Mitsui H, Zibert JR, Röpke MA, Hafner M, Dyring-Andersen B, Bonefeld CM, Krueger JG, Skov L. Laser capture microdissection followed by next-generation sequencing identifies disease-related microRNAs in psoriatic skin that reflect systemic microRNA changes in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2015;24(3):187-193. <https://doi.org/10.1111/exd.12604>
11. Xiao S, Liu X, Wang X, Lv H, Zhao J, Guo X, Xian F, Ji Y, Zhang G. Plasma MicroRNA Expression Profiles in Psoriasis. *J Immunol Res.* 2020;2020:1561278. <https://doi.org/10.1155/2020/1561278>
12. Haschka J, Simon D, Bayat S, Messner Z, Kampylafka E, Fagni F, Skalicky S, Hackl M, Resch H, Zwerina J, Kleyer A, Cavallaro A, Sticherling M, Schett G, Kocijan R, Rech J. Identification of circulating microRNA patterns in patients in psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(10):3448-3458. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead059>
13. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard MA, Beylot-Barry M, Misery L, Joly P, Le Maitre M, Aractingi S, Aubin F, Cantagrel A, Ortonne JP, Jullien D. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:242-248. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.001>
14. Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Gubar EE, Chamurliava MN. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):22-35. (In Russ). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-22-35>
15. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res* 2019;8:(F1000 Faculty Rev):1665. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19144.1>
16. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):65-70. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-65>
17. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:28-29. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090218>
18. Pasquali L, Svedbom A, Srivastava A, Rosén E, Lindqvist U, Stähle M, Pivarcsi A, Sonkoly E. Circulating microRNAs in extracellular vesicles as potential biomarkers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;34(6):1248-1256. <https://doi.org/10.1111/jdv.16203>
19. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1045-1050. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204858>
20. Lättekivi F, Guljavina I, Midekessa G, Viil J, Heath PR, Bæk R, Jørgensen MM, Andronowska A, Kingo K, Fazeli A. Profiling Blood Serum Extracellular Vesicles in Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients Reveals Potential Disease Biomarkers. *Int J Mo. Sci.* 2022;23(7):4005. <https://doi.org/10.3390/ijms23074005>
21. Mc Ardle A, Flatley B, Pennington SR, FitzGerald O. Early biomarkers of joint damage in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0652-z>
22. Generali E, Scirè CA, Favalli EG, Selmi C. Biomarkers in psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:651-660. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1147954>
23. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(5):273-279. <https://doi.org/10.1155/MI.2005.273>
24. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1373-1383. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.399>
25. Eder L, Jayakar J, Pollock R, Pellett F, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Gladman DD. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1956-1961. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202325>
26. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Rosen CF, Gladman DD. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(7):1399-1405. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq105>
27. Sokolova MV, Simon D, Nas K, Zaiss MM, Luo Y, Zhao Y, Rech J, Schett G. A set of serum markers detecting systemic inflammation in psoriatic skin, entheses, and joint disease in the absence of C-reactive protein and its link to clinical disease manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2111-8>
28. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: Increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:621-626. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.053>
29. Bos F, Capsoni F, Molteni S, Raeli L, Diani M, Altomare A, Garavaglia

- M, Garutti C, Frigerio E, Banfi G, Altomare G, Reali E. Differential expression of interleukin-2 by anti-CD3-stimulated peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriatic arthritis and patients with cutaneous psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:385-390. <https://doi.org/10.1111/ced.12251>
30. Wade SM, McGarry T, Wade SC, Fearon U, Veale DJ. Serum MicroRNA signature as a diagnostic and therapeutic marker in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2020;47:1760-1767. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>
 31. Wade SM, McGarry T, Wade SC, Fearon U, Veale DJ. Serum MicroRNA Signature as a Diagnostic and Therapeutic Marker in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2020;47(12):1760-1767. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190602>
 32. Paek SY, Han L, Weiland M, Lu CJ, McKinnon K, Zhou L, Lim HW, Elder JT, Mi QS. Emerging biomarkers in psoriatic arthritis. *IUBMB Life*. 2015;67(12):923-927. <https://doi.org/10.1002/iub.1453>
 33. Alberro A, Iparraguirre L, Fernandes A, Otaegui D. Extracellular vesicles in blood: Sources, effects, and applications. *Int J Mol Sci*. 2021;22:8163. <https://doi.org/10.3390/ijms22158163>
 34. Palviainen M, Saraswat M, Varga Z, Kitka D, Neuvonen M, Puhka M, Joenväärä S, Renkonen R, Nieuwland R, Takatalo M, Siljander PRM. Extracellular vesicles from human plasma and serum are carriers of extravesicular cargo-Implications for biomarker discovery. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236439>
 35. Wade SM, Trenkmann M, McGarry T, Canavan M, Marzaioli V, Wade SC, Veale DJ, Fearon U. Altered expression of microRNA-23a in psoriatic arthritis modulates synovial fibroblast pro-inflammatory mechanisms via phosphodiesterase 4B. *J Autoimmun*. 2019;96:86-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.08.008>
 36. Ciancio G, Ferracin M, Saccenti E, Bagnari V, Farina I, Furini F, Galuppi E, Zagatti B, Trotta F, Negrini M, Govoni M. Characterisation of peripheral blood mononuclear cell microRNA in early onset psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):113-121.
 37. Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:iii104-10. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203037>
 38. Balzano F, Deiana M, Dei Giudici S, Oggiano A, Baralla A, Pasella S, Mannu A, Pescatori M, Porcu B, Fanciulli G, Zinellu A, Carru C, Deiana L. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. *Molecules*. 2015;20(10):19030-19040. <https://doi.org/10.3390/molecules201019030>
 39. Chelieschi S, Tenti S, Bedogni G, Fioravanti A. Circulating Mir-140 and leptin improve the accuracy of the differential diagnosis between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a case-control study. *Transl Res*. 2022;239:18-34. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.08.001>
 40. Bonek K, Kuca Warnawin E, Kornatka A, Plebańczyk M, Burakowski T, Maśliński W, Wiśłowska M, Głuszek P, Ciechomska M. Circulating miRNA Correlates with Lipid Profile and Disease Activity in Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, and Ankylosing Spondylitis Patients. *Biomedicines*. 2022;10(4):893. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040893>
 41. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii49-54. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.034165>
 42. Pelosi A, Lunardi C, Fiore PF, Tinazzi E, Patuzzo G, Argentino G, Moretta F, Puccetti A, Dolcino M. MicroRNA Expression Profiling in Psoriatic Arthritis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7305380. <https://doi.org/10.1155/2018/7305380>
 43. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, Korendowych E, McHugh N. The CLASSification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria--a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol*. 2012;39(1):154-156. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110845>
 44. Su YJ. Early diagnosis of psoriatic arthritis among psoriasis patients: clinical experience sharing. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3677-3684. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05132-1>
 45. Lin SH, Ho JC, Li SC, Cheng YW, Yang YC, Chen JF, Hsu CY, Nakano T, Wang FS, Yang MY, Lei CH, Hsiao CC. Upregulation of miR-941 in Circulating CD14+ Monocytes Enhances Osteoclast Activation via WNT16 Inhibition in Patients with Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4301. <https://doi.org/10.3390/ijms21124301>
 46. Hu G, Zhang N, Li J, Wang J, Wu W, Li J, Tong W, Zhao X, Dai L, Zhang X. Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor 3 Modulates Cartilage Degradation through Suppression of Interleukin 17 Signaling. *Am J Pathol*. 2020;190(8):1701-1712. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.04.016>
 47. Liu Z, Chen S, Yang Y, Lu S, Zhao X, Hu B, Pei H. MicroRNA-671-3p regulates the development of knee osteoarthritis by targeting TRAF3 in chondrocytes. *Mol Med Rep*. 2019;20(3):2843-2850. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10488>
 48. Costa V, De Fine M, Carina V, Conigliaro A, Raimondi L, De Luca A, Bellavia D, Salamanna F, Alessandro R, Pignatti G, Fini M, Giavaresi G. How miR-31-5p and miR-33a-5p Regulates SP1/CX43 Expression in Osteoarthritis Disease: Preliminary Insights. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2471. <https://doi.org/10.3390/ijms22052471>
 49. Huang Z, Xing S, Liu M, Deng W, Wang Y, Huang Z, Huang Y, Huang X, Wu C, Guo X, Pan X, Jiang J, Feng F, Li T. MiR-26a-5p enhances cells proliferation, invasion, and apoptosis resistance of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by regulating PTEN/PI3K/AKT pathway. *Biosci Rep*. 2019;39(7):BSR20182192. <https://doi.org/10.1042/BSR20182192>
 50. Guo T, Ding H, Jiang H, Bao N, Zhou L, Zhao J. miR-338-5p Regulates the Viability, Proliferation, Apoptosis and Migration of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes by Targeting NFAT5. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(3):899-910. <https://doi.org/10.1159/000493222>
 51. Hussain N, Zhu W, Jiang C, Xu J, Geng M, Wu X, Hussain S, Wang B, Rajoka MSR, Li Y, Tian J, Meng L, Lu S. Down-regulation of miR-10a-5p promotes proliferation and restricts apoptosis via targeting T-box transcription factor 5 in inflamed synoviocytes. *Biosci Rep*. 2018;38(2):BSR20180003. <https://doi.org/10.1042/BSR20180003>
 52. Song AF, Kang L, Wang YF, Wang M. MiR-34a-5p inhibits fibroblast-like synoviocytes proliferation via XBP1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:11675-11682. https://doi.org/10.26355/eurev.202011_23812
 53. Li HZ, Xu XH, Lin N, Wang DW, Lin YM, Su ZZ, Lu HD. Overexpression of miR-10a-5p facilitates the progression of osteoarthritis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):5948-5976. <https://doi.org/10.18632/aging.102989>
 54. Endisha H, Datta P, Sharma A, Nakamura S, Rossomacha E, Younan C, Ali SA, Tavallaei G, Lively S, Potla P, Shestopaloff K, Rockel JS, Krawetz R, Mahomed NN, Jurisica I, Gandhi R, Kapoor M. MicroRNA-34a-5p Promotes Joint Destruction During Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(3):426-439. <https://doi.org/10.1002/art.41552>
 55. Motta F, Pederzani A, Carena MC, Ceribelli A, Wordsworth PB, De Santis M, Selmi C, Vecellio M. MicroRNAs in Axial Spondylarthritis: an Overview of the Recent Progresses in the Field with a Focus on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):59. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01027-5>
 56. Ciancio G, Ferracin M, Saccenti E, Bagnari V, Farina I, Furini F, Galuppi E, Zagatti B, Trotta F, Negrini M, Govoni M. Characterisation of peripheral blood mononuclear cell microRNA in early onset psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):113-121.
 57. FitzGerald O, Behrens F, Barton A, Bertheussen H, Boutouyrie-Dumont B, Coates L, Davies O, de Wit M, Fagni F, Goodyear CS, Gurke R, Hahnefeld L, Huppertz C, Ioannidis V, Ibberson M, Katz A, Klippstein M, Koehm M, Korish S, Mackay S, Martin DA, O'Sullivan D, Patel K, Rueping S, Schett G, Scholich K, Schwenk JM, Siebert S, Simon D, Vivekanantham A, Pennington SR. Application of clinical and molecular profiling data to improve patient outcomes in psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X231192315. <https://doi.org/10.1177/1759720X231192315>
 58. Moldovan L, Batte KE, Trgovcich J, Wisler J, Marsh CB, Piper M. Methodological challenges in utilizing miRNAs as circulating biomarkers. *J Cell Mol Med*. 2014;18(3):371-90. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12236>
 59. Singh R, Ramasubramanian B, Kanji S, Chakraborty AR, Haque SJ, Chakravarti A. Circulating microRNAs in cancer: Hope or hype? *Cancer Lett*. 2016 Oct 10;381(1):113-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.002>

Сведения об авторах

Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8652-1410

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3); ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, Партизана Железняка ул., д. 1).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-2840-837X

Филипенко Дарья Евгеньевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: оформление статьи, взаимодействие с редакцией.

ORCID: 0000-0002-3097-1073

Турчик Евгения Владимировна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: проведение библиографического поиска, написание статьи.

ORCID: 0009-0006-9805-9060

Васильева Александра Олеговна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: проведение библиографического поиска, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7017-2268

Капустина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: проведение библиографического поиска, оформление статьи.

ORCID: 0000-0001-9528-2781

Статья поступила: 02.11.2023г.

Принята в печать: 29.02.2024г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Pavel A. Shesternya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Chief Scientific Officer, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8652-1410

Prof. Natalia A. Shnyder, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Centre for Psychiatry and Neurology (3, Bekhtereva Street, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation); Leading Researcher, Molecular and Cell Technologies Core Facility, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2840-837X

Dr. Daria E. Filipenko, MD, PhD Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-3097-1073

Dr. Evgeniia V. Turchik, MD, PhD Student, Department of Dermatovenereology named after Professor V.I. Prokhorenkov, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0006-9805-9060

Dr. Alexandra O. Vasilieva, MD, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7017-2268

Dr. Ekaterina V. Kapustina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9528-2781

Received: 02.11.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.