

Сведения об авторах:

Вышлова Ирина Андреевна, доктор медицинских наук,
доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики;
тел.: +79624001553; e-mail: irisha2801@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

Раевская Анастасия Игоревна, ассистент кафедры;
тел.: +79054633000; e-mail: nastya_raevskaya96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4084-3307>

Пономарева Марина Владимировна, студентка;
тел.: +79887064211; e-mail: marisha_ponomareva_1902@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0009-6601-4835>

Сукишева Марха Хамзатовна, студентка;
тел.: +79887064211; e-mail: markha.sukisheva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0009-5117-9630>

Хурцаев Дэни Булатович, студент;
тел.: +79887064211; e-mail: Deni_Deni-2050@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-5953-4738>

Штемберг Любовь Валерьевна, кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики;
тел.: +79288189522; e-mail: sedakovaljuba@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5818-2148>

Соболева Ольга Александровна, аспирант;
тел.: +79280087070; e-mail: Olgastv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6801-0278>

Баркинхоева Аза Беспановна, аспирант;
тел.: +79287935466; e-mail: b.azanevrolog@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7721-4935>

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.72-002.772

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19084>

ISSN – 2073-8137

Новые горизонты в диагностике ревматоидного артрита: роль белка 14-3-3

Д. А. Вишняк, Е. Э. Юстина, А. М. Матвеева, Л. А. Фроленкова

Сургутский государственный университет, Российская Федерация

New horizons in diagnosing rheumatoid arthritis: the role of protein 14-3-3

Vishnyak D. A., Justina E. E., Matveeva A. M., Frolenkova L. A.

Surgut State University, Russian Federation

Ревматоидный артрит является хроническим иммуновоспалительным заболеванием, характеризующимся эрозивно-деструктивным повреждением суставов наряду с системными поражениями органов, что приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. Для более эффективной и ранней детекции и таргетной терапии этого заболевания необходим поиск новых диагностических и прогностических инструментов. В данном обзоре представлены актуальные данные, посвященные изучению нового биомаркера – внутриклеточного белка 14-3-3, его влиянию на развитие ревматоидного артрита и перспективы применения в лечении данного заболевания с акцентом на изоформы η и ζ как наиболее изученные в контексте воспалительных заболеваний суставов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, белок 14-3-3 ζ , белок 14-3-3 η , биомаркер, диагностика

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease featuring erosive and destructive damage to joints along with systemic organ damage, all this leading to the patient's early disability and a shorter life expectancy. Effective and early detection, as well as therapy of this disease takes search for new diagnostic and prognostic tools. This review offers some relevant data related to studying a new biomarker – intracellular protein 14-3-3, its effect on the rheumatoid arthritis progress, and its potential use in the treatment of the said disease, with a special emphasis on the η and ζ isoforms as the most studied ones within the context of inflammatory joint issues.

Keywords: rheumatoid arthritis, protein 14-3-3 ζ , protein 14-3-3 η , biomarker, diagnosis

Для цитирования: Вишняк Д. А., Юстина Е. Э., Матвеева А. М., Фроленкова Л. А. Новые горизонты в диагностике ревматоидного артрита: роль белка 14-3-3. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(4):379-384. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19084>

For citation: Vishnyak D. A., Justina E. E., Matveeva A. M., Frolenkova L. A. New horizons in diagnosing rheumatoid arthritis: the role of protein 14-3-3. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4):379-384. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19084> (In Russ.)

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду	IFN- γ – interferon gamma
ВАШ – визуальная аналоговая шкала	HA – hyaluronic acid
ИЛ – интерлейкин	JNK/SAPK – c-Jun N-terminal kinases/stress-activated protein kinase
ММП – матриксные металлопротеиназы	MHC – major histocompatibility complex
ООЗВ – общая оценка заболевания врачом	NF- κ B – nuclear factor kappa B
ООЗП – общая оценка заболевания пациентом	OMERACT – Outcome Measures in Rheumatology
СОЭ – скорость оседания эритроцитов	PIA – pristane-induced arthritis
СРБ – С-реактивный белок	RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
РА – ревматоидный артрит	SDAI – Simplified Disease Activity Index
РФ – ревматоидный фактор	TAP2 – transporters associated with antigen processing-2
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α	Th1 – T-helper 1
ЧБС – число болезненных суставов	Th17 – T-helper 17
ЧПС – число припухших суставов	TLR4 – Toll-like receptor-4
CDAI – Clinical Disease Activity Index	TNF – tumor necrosis factor
CIA – collagen-induced arthritis	Traf5 – TNF receptor-associated factor 5
DAS28 – Disease Activity Score 28	Traf6 – TNF receptor-associated factor 6
ERK – extracellular signal-regulated kinase	
EULAR – the European Alliance of Associations for Rheumatology	

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации пациентов [1]. Центральным принципом ведения пациентов с РА в настоящее время является своевременная диагностика, а также оптимальная оценка прогноза заболевания с выбором таргетной эффективной терапии [2].

Точная этиология РА до сих пор неизвестна, однако считается, что в его возникновении играют роль генетическая предрасположенность, воздействие окружающей среды, поведенческие и иные факторы [3].

Важная роль в патогенезе РА отводится дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Установлено, что при РА в тканях суставов продуцируется избыточное количество цитокинов макрофагального происхождения (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) при минимальной выработке Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10, гамма-интерферона) [4, 5].

Эрозивное поражение суставов, прогрессирующее которого является виновником усугубления качества жизни и инвалидизации пациентов, выявляется у 20 % больных РА в течение первых 2 лет заболевания [6].

Для оценки активности РА Ассоциация ревматологов России предлагает использовать индекс Disease Activity Score 28 (DAS28). The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) в качестве инструментов для определения активности заболевания ориентирует на индексы DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) или CDAI (Clinical Disease Activity Index) [7, 8].

Известно, что для РА характерно наличие аутоантител к иммуноглобулину G (ревматоидный фактор – РФ) и антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП), а также высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Эти лабораторные параметры и индексы, наряду с клиническими данными – числом болезненных суставов (ЧБС), числом припухших суставов (ЧПС) и субъективной оценкой пациента – общей оценкой заболевания пациентом

(ООЗП), визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) и врача (общей оценкой заболевания врачом (ООЗВ) [8], к сожалению, не являются объективными и надежными маркерами и инструментами для своевременной диагностики, оценки активности и прогноза у пациентов и могут давать ложную информацию [8]. Так, в сыворотке некоторых больных отсутствуют РФ и/или АЦЦП [6], что в ряде ситуаций затрудняет верификацию диагноза и своевременное начало специфической терапии. Установлено, что РФ, АЦЦП и СРБ вместе регистрируются только у 32 % от общей популяции пациентов и могут играть роль в прогнозировании эрозивно-деструктивного повреждения суставов, оставляя 68 % неучтенными [1, 2, 9]. Кроме того, доля лиц, страдающих РА и имеющих низкие значения DAS28, отмечают прогрессирование заболевания, в том числе и по данным рентгенологического исследования [8].

Таким образом, в настоящее время назрела потребность в расширении арсенала диагностических и прогностических маркеров, которые были бы способны быстро и легко верифицировать заболевание на ранней стадии и прогнозировать его характер, отражая степень иммуновоспалительного процесса в суставах [6, 8].

Белок 14-3-3. Одним из недавно открытых биомаркеров, характерных для РА, является белок 14-3-3. У человека данные белки-шапероны распространены практически во всех тканях и принимают участие во многих процессах жизнедеятельности. Они представлены семью изоформами: альфа/бета (α/β), эпсилон (ϵ), гамма (γ), эта (η), тау (τ), дзета (ζ) и сигма (σ), которые кодируются разными генами [10, 11]. Наиболее изучены в контексте ревматологической патологии η и ζ формы. Эти белки отличает небольшая масса – около 30 кДа. Протеины 14-3-3 способны контактировать с внутриклеточными белками-субстратами, принимая участие в регуляции апоптоза, транскрипции генов и иных процессах внутри клеток [10, 11]. В последние годы было обнаружено, что белок 14-3-3 играет ключевую роль в регуляции воспалительных процессов и иммунного ответа. Он стимулирует ФНО- α , матриксные металлопротеиназы (ММП-1, ММП-9) за счет активации ERK (extracellular signal-regulated kinase) и JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinases/stress-activated protein kinase) и другие медиаторы воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6), RANKL (Receptor activator of nuclear factor

карра-В ligand), которые имеют решающее значение в патогенезе РА [2, 6, 12]. Это демонстрирует его ценность в отношении оценки прогноза и выбора терапевтической тактики в данной когорте пациентов, что определяет один из векторов научно-исследовательских мероприятий в ревматологии.

Первое упоминание о белке 14-3-3 в контексте воспалительных заболеваний суставов появилось в 2007 году. Тогда было установлено, что из семи протестированных изоформ белка 14-3-3 уровнями только 2 изоформ, гамма (γ) и эта (η), были обнаружены в образцах синовиальной жидкости пациентов с воспалительными заболеваниями суставов. Это позволило предположить специфичность этих изоформ белка для очага воспаления при РА [2, 13]. Уровни белка 14-3-3 в крови, как правило, значительно выше при РА, чем у здоровых лиц и пациентов с другими диффузными заболеваниями соединительной ткани [2, 6, 10, 14].

Другие исследования показали, что экспрессия 14-3-3 η в сыворотке крови умеренно коррелирует со стандартными клиническими и серологическими показателями, выявляется как при раннем, так и при запущенном РА с чувствительностью от 60 % до 82 % и 78 % соответственно, а положительная реакция 14-3-3 η повышает диагностическую чувствительность как к РФ, так и к АЦЦП. Кроме того, у 60 % пациентов был положительный результат на 14-3-3 η , у 32 % – на РФ, у 44 % – на АЦЦП и у 72 % – по крайней мере на один из этих трех маркеров [2].

Было обнаружено, что добавление протеина 14-3-3 к РФ и АЦЦП повышает чувствительность детекции заболевания у пациентов с ранним РА, что может определять его как диагностический маркер раннего РА [2, 6, 10, 14].

Белок 14-3-3 η . Экспрессия изоформы η ограничена синовиальной тканью и тканями центральной нервной системы [8]. Наличие этого белка в суставе приводит к миграции нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов в очаг воспаления [5, 8, 15]. Однако, проводя дифференциальный диагноз суставного синдрома, стоит помнить, что повышение уровня 14-3-3 η может наблюдаться, например, при псориазическом артрите [12, 16]. Есть данные, позволяющие использовать данный белок в качестве диагностического маркера серонегативного РА [12, 17]. Установлено, что в группе АЦЦП-негативных пациентов при нормальных значениях СРБ воспалительная активность в 23,3 % случаев выявляется при анализе значений 14-3-3 η [12].

Канадские ученые обнаружили, что при РА уровень белка 14-3-3 η не соответствовал активности заболевания, определяемой по индексу DAS28, и СРБ. В то же время данный протеин коррелировал с РФ, АЦЦП и ММП [2, 8, 11].

Исследователи из Англии отметили, что уровень 14-3-3 η более 0,19 нг/мл может служить критерием диагностики РА с высокой чувствительностью и специфичностью. Пациенты с ранним РА, в отношении которых терапия не была начата, имели более высокие показатели белка 14-3-3 η ($p < 0,05$). Это может указывать на связь данного биомаркера с активностью заболевания [8, 18].

Авторы OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) присвоили протеину 14-3-3 η прогностическую роль в отношении эрозивно-деструктивного повреждения суставов [8].

В немногочисленных отечественных исследованиях также была обнаружена взаимосвязь между параметрами активности РА и содержанием белка 14-3-3 η в крови [8]. Кроме того, нашими соотечественниками на основе данных о содержании кальпротектина и протеина 14-3-3 η , а также ЧБС была получена расчётная формула нового диагностического индекса для пациентов с РА с определением интервалов для разных степеней активности заболевания [19].

Таким образом, подтвержденная тесная связь и активное участие протеина 14-3-3 η в патогенезе РА дают основания для использования данного параметра в качестве одного из перспективных диагностических маркеров оценки состояния пациентов с РА.

Протеин 14-3-3 ζ . Наличие аутоантител против 14-3-3 ζ при аутоиммунных заболеваниях человека указывает на его антигенную функцию. Однако ни причина, ни следствие этой недавно выявленной антигенной функции белка 14-3-3 ζ неизвестны [20, 21].

Результаты исследований показали, что 14-3-3 ζ усиливает пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови человека *ex vivo* с формированием Th1 и Th17 и играет значительную роль в стимуляции продукции интерферона гамма (IFN- γ) и ИЛ-17. Интересно, что выработка IFN- γ , но не ИЛ-17, зависит от major histocompatibility complex II класса (MHC II), а наличие аутоиммунно-чувствительного аллеля HLA-DRB*0401, который ассоциируется с риском развития АЦЦП-позитивного РА [12, 20], приводит к значительному увеличению индуцированной IFN- γ продукции 14-3-3 ζ . С другой стороны, конкурентный ингибитор 14-3-3 ζ подавляет выработку цитокинов, не оказывая существенного влияния на «поляризацию» Т-клеток. Эти результаты доказывают новый механизм физиологической роли 14-3-3 ζ [9, 12, 13, 20, 21–23].

Эти данные привели к гипотезе, что иммуногенная функция 14-3-3 ζ имеет патологические аутоиммунные последствия. Чтобы проверить это, была исследована роль 14-3-3 ζ в качестве антигена на моделях живых организмов [22].

Группа ученых из Соединенных Штатов Америки много лет изучала белок 14-3-3 ζ и его роль в иммунных патологиях на моделях крыс. Исследователи предположили, что этот белок может быть триггером дебюта РА [22]. Они оценили влияние 14-3-3 ζ на 8-недельных крысах Льюиса (LEW), восприимчивых к артриту, которым внутривенно вводили пристан или коллаген типа II для индукции пристан-индуцированного артрита (PIA) или коллаген-индуцированного артрита (CIA) соответственно. В исследовании использовали крыс LEW дикого типа (WT) и глобально «нокаутированных» по 14-3-3 ζ (KO) для изучения функции эндогенного 14-3-3 ζ . Кроме того, животных иммунизировали неполным адьювантом Фрейнда (IFA), смешанным с очищенным 14-3-3 ζ , для изучения его иммуногенной роли в прогрессировании РА [22]. У крыс 14-3-3 ζ KO развилось тяжелое воспаление суставов, они потеряли значительное количество костной ткани и массы тела при тестировании в моделях PIA и CIA. Важно отметить, что иммунизация 14-3-3 ζ уменьшала воспаление суставов при сохранении костной ткани и массы тела. Была обнаружена отрица-

тельная тенденция между уровнем циркулирующих 14-3-3ζ-антител, острофазовыми показателями и параметрами активности артрита. Однако восполнение уровня антител путем пассивной иммунизации оказалось неэффективным для подавления воспаления [22]. Данные об изменении минеральной плотности костной ткани у мышей способствовали изучению влияния 14-3-3ζ на коллаген. По сравнению с WT, окрашивание коллагена у КО животных было снижено. Индукция РА привела к дальнейшему снижению уровня коллагена как у WT, так и у КО. Уровень экспрессии коллагена восстанавливался после обработки 14-3-3ζ. Чтобы подтвердить влияние на уровень коллагена, изучали первичные мезенхимальные клетки костного мозга крысы, которые культивировали в среде для дифференцировки остеобластов в присутствии рекомбинантного белка 14-3-3ζ. В присутствии 14-3-3ζ мезенхимальные клетки крысы показали дозозависимое увеличение транскриптов коллагена 1 без существенного влияния на рост клеток. Повышение уровня матричной рибонуклеиновой кислоты коллагена 1 также наблюдалось в мезенхимальных клетках, выделенных из 14-3-3ζ КО крыс, при обработке очищенным белком. Эти данные показывают, что 14-3-3ζ способствует индукции коллагена как в естественных, так и в *ex vivo* моделях [22]. Также было обнаружено, что у крыс, у которых отсутствует этот белок, наблюдались высокие уровни сигнальных молекул ИЛ-1β и IFN-γ, но незначительные изменения в молекуле ФНО-α. Кроме того, эти крысы наряду с остеопенией показали повышение активности остеокластов. Эти результаты указывают на то, что белок 14-3-3ζ играет роль в подавлении сигналов ИЛ-1β и влияет на патогенез артрита, уменьшая его активность [21, 22].

ИЛ-17А является ключевым элементом в терапии многих аутоиммунных заболеваний. Большинство негемопоэтических клеток экспрессируют рецепторы ИЛ-17А и реагируют на внеклеточный ИЛ-17А, что приводит к провоспалительному ответу. Процесс передачи сигнала ИЛ-17А активирует два внутриклеточных сигнальных пути, зависящих от Traf6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей) и Traf5 (фактор 5, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей) соответственно. Traf6 и Traf5 являются важными компонентами сигнального пути ИЛ-17А, приводя к образованию цитокинов (ИЛ-6) и хемокинов (CXCL-1) соответственно. Белок 14-3-3ζ играет роль в передаче сигналов ИЛ-17А путем регуляции ИЛ-6 и CXCL-1. Взаимодействие между 14-3-3ζ и Traf5 и Traf6 особенно значимо в присутствии ИЛ-17А. Traf5 действует как эндогенный супрессор производства ИЛ-6, индуцированного ИЛ-17А, и его эффект может быть противоположен 14-3-3ζ. Взаимодействие 14-3-3ζ с Traf необходимо для индуцирования синтеза ИЛ-6 под воздействием ИЛ-17А. 14-3-3ζ является важным компонентом сигнального пути ИЛ-17А и выработки ИЛ-6. Так, было доказано, что стимуляция ИЛ-17А усиливает взаимодействие 14-3-3ζ–Traf5, которое потенциально ингибирует функцию Traf5 и поддерживает выработку ИЛ-6. В последующих исследованиях была создана модель, предполагающая, что стимуляция ИЛ-17А усиливает взаимодействие 14-3-3ζ для секвестрации Traf5, что приводит к повышению уровня ИЛ-6 [24].

Относительно недавно была отмечена связь между Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) (Toll-like receptor-4) и 14-3-3ζ. TLR4 считается ключевым фактором, участвующим в связанном с РА воспалении. Однако пептид-антагонист Toll-подобных рецепторов 2 (TAP2) (transporters associated with antigen processing-2), который потенциально рассматривается как противовоспалительное средство, обладает ограниченной эффективностью из-за его быстрой деградации *in vivo*. Корейские ученые разработали депонированную форму TAP2, инкапсулированную в гиалуроновую кислоту (HA), для внутрисуставного введения (FI-TAP2 + Сх-HA). Препарат FI-TAP2 + Сх-HA продемонстрировал более длительное нахождение в суставе по сравнению с одним только FI-TAP2, что позволяет предположить его большую эффективность в подавлении внутрисуставного воспаления. TAP2 связывается с TLR4 и маскирует сигналы NF-κB, сохраняя его в цитоплазме в неактивном состоянии. На модели РА у крыс препарат TAP2 + Сх-HA эффективно подавлял воспалительные цитокины ФНО-α и ИЛ-6, одновременно повышая активность противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и белка 14-3-3ζ. Это приводит к более быстрому восстановлению толщины хряща, увеличению отложения гликозаминогликанов в сравнении с применением только TAP2 каждые шесть недель. Результаты показывают, что TAP2 + Сх-HA может служить эффективным внутрисуставным средством для лечения РА, обеспечивая уменьшение симптомов и способствуя регенерации хряща. Эта инновационная система доставки TAP2 в сустав обладает значительным потенциалом для улучшения результатов лечения РА и других воспалительных заболеваний суставов [25].

Кроме того, было показано, что 14-3-3ζ может играть центральную роль в регуляции множества процессов, ответственных за возникновение и прогрессирование онкологических заболеваний [26–30]. Белок 14-3-3ζ опосредованно стимулирует экспрессию циклооксигеназы 2, регулирует механизмы клеточной адгезии, апоптоза неопластических клеток, связан с регуляцией эпителиально-мезенхимального перехода. Гиперэкспрессия этого белка регистрируется, например, при раке молочной железы [27], что может ограничивать его использование в терапии.

Закключение. Таким образом, белок 14-3-3ζ играет важную роль в диагностике и лечении ранней стадии РА, регулируя воспалительные процессы и иммунный ответ, однако его аутоиммунные функции могут вызывать нежелательные эффекты. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что белок 14-3-3ζ может уменьшать воспаление при артрите и иметь потенциальное терапевтическое применение. Установлено также, что этот белок стимулирует экспрессию коллагена, способствуя восстановлению поврежденных тканей. В целом, белок 14-3-3ζ представляет собой перспективное средство для лечения РА. Дальнейшие успехи и получение новых данных в исследованиях молекулярных механизмов связи 14-3-3ζ и 14-3-3η и РА могут стать прорывом в диагностике и лечении этого хронического заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Насонов Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Nasonov E. L. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya. Moskva: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.)].
2. Maksymowych W. P., van der Heijde D., Allaart C. F., Landewé R., Boire G. [et al.]. 14-3-3 η is a novel mediator associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint damage. *Arthritis Res. Ther.* 2014;16(2):99. <https://doi.org/10.1186/ar4547>
3. Sparks J. A. Rheumatoid Arthritis. *Ann. Intern. Med.* 2019;170(1):1-16. <https://doi.org/10.7326/AITC201901010>
4. Ганиева Ж. А., Маммаев С. Н., Джаватханова Л. Г. Оценка уровней цитокинов и их взаимосвязь с диагностическими маркерами ревматоидного артрита. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2013;2:74-75. [Ganieva Zh. A., Mammaev S. N., Javatkhanova L. G. Assessment of cytokine levels and their relationship with diagnostic markers of rheumatoid arthritis. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2013;2:74-75. (In Russ.)].
5. Случанко Н. Н. Влияние мутаций, имитирующих фосфорилирование белка 14-3-3 ζ , на его структуру и некоторые свойства: автореферат дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2011. [Sluchanko N. N. The effect of mutations simulating phosphorylation of protein 14-3-3 ζ on its structure and some properties: abstract of the dissertation of the Candidate of Biological Sciences. Moscow, 2011. (In Russ.)].
6. Alashkar D. S., Elkhouly R. M., Abd Elnaby A. Y., Nada D. W. Will 14-3-3 η be a new diagnostic and prognostic biomarker in rheumatoid arthritis? A prospective study of its utility in early diagnosis and response to treatment. *Autoimmune Dis.* 2022:1497748. <https://doi.org/10.1155/2022/1497748>
7. Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bergstra S. A., Kerschbaumer A., Sepriano A. [et al.]. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2023;82(1):3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
8. Королькова А. А., Хижа В. В., Козлова Д. И., Васильев Д. С., Маслянский А. Л. [и др.]. Цитокин 14-3-3 η как новый биомаркер в оценке активности ревматоидного артрита. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2023;109(1):46-60. [Korolkova A. A., Khizha V. V., Kozlova D. I., Vasilev D. S., Maslyanskij A. L. [et al.]. Cytokine 14-3-3 η as a new biomarker in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova. – Russian Journal of Physiology.* 2023;109(1):46-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869813923010090>
9. De Rooy D. P., van der Linden M. P., Knevel R., Huizinga T. W., van der Helm-van Mil A. H. Predicting arthritis outcomes – What can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:93-100. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq230>
10. Gavrilă B. I., Ciofu C., Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? *J. Med. Life.* 2016;9(2):144-148.
11. Bach M., Moon J., Moore R., Pan T., Nelson J. [et al.]. Neutrophil activation biomarker panel in prognosis and monitoring of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 2020;72(1):47-56. <https://doi.org/10.1002/art.41062>
12. Дибров Д. А. Клинико-иммунологическая характеристика АЦЦП-негативного варианта ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):314-326. [Dibrov D. A. Clinical and immunological characteristics of the ADC-negative variant of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – Scientific and practical rheumatology.* 2022;60(3):314-326. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-314-326>
13. Дибров Д. А., Авдеева А. С., Диатроптов М. Е., Насонов Е. Л. Антитела к карбамиллированным белкам у АЦЦП-негативных и АЦЦП-позитивных пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(6):751-757. [Dibrov D. A., Avdeeva A. S., Diatroptov M. E., Nasonov E. L. Anti-carbamylated protein antibodies in ACP-antibody-negative and ACP-antibody-positive patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – Scientific and practical rheumatology.* 2023;61(6):751-757. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-751-757>
14. Kilani R. T., Maksymowych W. P., Aitken A., Boire G., St-Pierre Y. [et al.]. Detection of high levels of 2 specific isoforms of 14-3-3 proteins in synovial fluid from patients with joint inflammation. *J. Rheumatol.* 2007;34(8):1650-1657.
15. Корой П. В., Саритхала В. Д., Ягода А. В. Растворимые молекулы суперсемейства иммуноглобулинов при ревматоидном артрите. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(3):256-260. [Koroy P. V., Sarithala V. D., Yagoda A. V. Soluble molecules of the immunoglobulin superfamily in rheumatoid arthritis. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2017;12(3):256-260. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12092>
16. Marotta A., Kuijk A. W., Maksymowych W. P., Tak P. P. SAT0309 Serum 14-3-3 ETA: An independent biomarker associated with joint damage in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;71:576.
17. Salman E., Çetiner S., Boral B., Kibar F., Erken E. [et al.]. Importance of 14-3-3eta, anti-CarP, and anti-Sa in the diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis. *Turk. J. Med. Sci.* 2019;49(5):1498-1502. <https://doi.org/10.3906/sag-1812-1>
18. Kilborn S., Bukhari M. AB0302 The role of the biomarker 14-3-3 eta in rheumatoid arthritis: a review. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:1329.
19. Хижа В. В., Козлова Д. И., Королькова А. А., Васильев Д. С., Рыбаков А. В. [и др.]. Новый диагностический индекс активности ревматоидного артрита на основе содержания кальпротектина и белка 14-3-3 η плазмы крови. *Мат. VIII Российского конгресса лабораторной медицины.* 2022:22-23. [Khizha V. V., Kozlova D. I., Korolkova A. A., Vasilev A. S., Rybakov A. V. [et al.]. A new diagnostic index of rheumatoid arthritis activity based on the content of calprotectin and 14-3-3 η protein in blood plasma. *Materials VIII Russian Congress of Laboratory Medicine.* 2022:22-23. (In Russ.)].
20. McGowan J., Peter C., Chattopadhyay S., Chakravarti R. 14-3-3 ζ -A Novel Immunogen Promotes Inflammatory Cytokine Production. *Front. Immunol.* 2019;10:1553. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01553>
21. Ritu C., Jenna M., Cara P., Youjie Zh., Brent V. [et al.]. Antigenic function of 14-3-3 ζ is a novel tool to treat rheumatoid arthritis. *J. Immunol.* 2019;202:182-6.
22. Kim J., Chun K., McGowan J., Zhang Y., Czernik P. J. [et al.]. 14-3-3 ζ : A suppressor of inflammatory arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021;118(34):e2025257118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2025257118>
23. Дибров Д. А. Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):201-207. [Dibrov D. A. New laboratory biomarkers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – Scientific and practical rheumatology.* 2021;59(2):201-207. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-201-207>
24. McGowan J., Peter C., Kim J., Popli S., Veerman B. [et al.]. 14-3-3 ζ -TRAF5 axis governs interleukin-17A signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117(40):25008-25017. <https://doi.org/10.1073/pnas.2008214117>
25. Lee S., Seo J., Kim Y. H., Ju H. J., Kim S. [et al.]. Enhanced intra-articular therapy for rheumatoid arthritis using click-crosslinked hyaluronic acid hydrogels loaded with toll-like receptor antagonizing peptides. *Acta Biomater.* 2023;172:188-205. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.10.023>
26. Neal C. L., Yu D. 14-3-3 ζ as a prognostic marker and therapeutic target for cancer. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2010;14(12):1343-1354. <https://doi.org/10.1517/14728222.2010.531011>
27. Таипов М. А., Левченко Н. Е., Лактионов К. П., Шевченко В. Е. Новые потенциальные биомаркеры рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2014;3:8-13. [Taipov M. A., Levchenko N. E., Laktionov K. P., Shevchenko V. E. New potential biomarkers for breast cancer (review of literature). *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. – Tumors of female reproductive system.* 2014;3:8-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-3-8>
28. Chakravarti R. Immune regulations by 14-3-3: A misty terrain. *Immunobiology.* 2021;226(6):152145. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2021.152145>

29. Radhakrishnan V. M., Martinez J. D. 14-3-3gamma induces oncogenic transformation by stimulating MAP kinase and PI3K signaling. *PLoS One*. 2010;5(7):e11433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011433>
30. Li Y., Inoki K., Yeung R., Guan K. L. Regulation of TSC2 by 14-3-3 binding. *J. Biol. Chem.* 2002;277(47):44593-6. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200510200>

Поступила 07.08.2024

Сведения об авторах:

Вишняк Диана Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней;
тел.: +79292977774; e-mail: Diana100187@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8473-5930>

Юстина Екатерина Эдуардовна, студентка;
тел.: +79825153408; e-mail: yustina.1993@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-9091-734X>

Матвеева Анна Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры;
тел.: +79226544919; e-mail: matveeva_am@surgu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4779-3015>

Фроленкова Людмила Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры;
тел.: +79825198728; e-mail: l-frolenrova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-6895-6006>