

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО		03.09.2025	
Орг.јед.	Број	Датум	Вредност
05	7567		

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса		
Кандидат	Јоцић Јасмина		
Ментор	Проф. др Слађана Павловић		
Коментор	Проф. др Александра Томић Лучић		
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	01.09.2025.		

Докторска дисертација под насловом „ Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса” је оригинално дело и представља резултат докторандовога рада. У наведеној докторској дисертације поштована су академска правила цитирања и навођења извора. Софтвером који је коришћен за проверу оригиналности ове докторске дисертације пронађено је подударање текста у износу од 5%. Подударање текста која нису последица цитата, личних имена и библиографских података о коришћеној литератури, односи се на примену исте или сличне методологије односно упитнике коришћене при прикупљању података у оквиру ове докторске дисертације.

На основу свега наведеног, а у складу са чланом 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може иаставити (позитивна оцена).

Датум

02.09.2025.

ПОТПИС МЕНТОРА

ПОТПИС КОМЕНТОРА

УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТЕРАПИЈСКИХ МОДАЛИТЕТА НА ИСХОД БОЛЕСТИ И СЕРУМСКЕ ВРЕДНОСТИ ИНТЕРЛЕУКИНА 33, 35 И 41 КОД ОБОЛЕЛИХ ОД РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА

Бу Јасмина Јоцић



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Јасмина Б. Јоцић

**УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТЕРАПИЈСКИХ
МОДАЛИТЕТА НА ИСХОД БОЛЕСТИ И
СЕРУМСКЕ ВРЕДНОСТИ ИНТЕРЛЕУКИНА 33, 35
И 41 КОД ОБОЛЕЛИХ ОД РЕУМАТОИДНОГ
АРТРИТИСА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2025.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Jasmina B. Jocić

**UTICAJ RAZLIČITIH TERAPIJSKIH MODALITETA NA
ISHOD BOLESTI I SERUMSKE VREDNOSTI
INTERLEUKINA 33, 35 I 41 KOD OBOLELIH OD
REUMATOIDNOG ARTRITISA**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2025.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Jasmina B. Jocić

**INFLUENCE OF DIFFERENT THERAPEUTIC
MODALITIES ON DISEASE OUTCOME AND
INTERLEUKIN 33, 35 AND 41 SERUM VALUES IN
PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025.

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Јасмина Јоцић
Датум и место рођења: 26.08.1979. Ниш
Садашње запослење: Институт за лечење и рехабилитацију „Нишка Бања“, Ниш
Докторска дисертација
Наслов: УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТЕРАПИЈСКИХ МОДАЛИТЕТА НА ИСХОД БОЛЕСТИ И СЕРУМСКЕ ВРЕДНОСТИ ИНТЕРЛЕУКИНА 33, 35 И 41 КОД ОБОЛЕЛИХ ОД РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА
Број страница: 93
Број слика: 7
Број библиографских података: 280
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: проф. др Слађана Павловић, ванредни професор за ужу научну област Микробиологија и имунологија Универзитета у Крагујевцу. Ко-ментор: проф. др Александра Томић-Лучић, редовни професор за ужу научну област Интерна медицина Универзитета у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-872/25, 20.11.2023.

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

Autor
Ime i prezime: Jasmina Jocić
Datum i mesto rođenja: 26.08.1979. Niš
Sadašnje zaposlenje: Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“, Niš
Doktorska disertacija
Naslov: UTICAJ RAZLIČITIH TERAPIJSKIH MODALITETA NA ISHOD BOLESTI I SERUMSKE VREDNOSTI INTERLEUKINA 33, 35 I 41 KOD OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA
Broj stranica: 93
Broj slika: 7
Broj bibliografskih podataka: 280
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicinske nauke
Mentor: prof. dr Slađana Pavlović, vanredni profesor za užu naučnu oblast Mikrobiologija i imunologija Univerziteta u Kragujevcu. Ko-mentor: prof. dr Aleksandra Tomić-Lučić, redovni profesor za užu naučnu oblast Interna medicina Univerziteta u Kragujevcu
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-872/25, 20.11.2023.

Identification page of doctoral dissertation in English language

Author
Name and surname: Jasmina Jocić
Date and place of birth: 26.08.1979. Niš
Current employment: Institute for treatment and rehabilitation „Niška Banja“, Niš
Doctoral Dissertation
Title: INFLUENCE OF DIFFERENT THERAPEUTIC MODALITIES ON DISEASE OUTCOME AND INTERLEUKIN 33, 35 AND 41 SERUM VALUES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
No. of pages: 93
No. of images: 7
No. of bibliographic data: 280
Institution and place of work: Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Kragujevac
Scientific area (UDK): Medical sciences
Mentor: Prof. Dr. Slađana Pavlović, associate professor, Center for Molecular Medicine and Stem Cell Research, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac
Co-menthor: Prof. dr Aleksandra Tomić-Lučić, full professor, Department of Internal medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac
Topic Application Date: 02.10.2023.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-872/25, 20.11.2023.

ЗАХВАЛНИЦА

Велико хвала проф. др Слађани Павловић, ментору овога рада на искреној подршци, сталној мотивацији, стрпљењу и несебичном ангажовању током свих фаза израде ове дисертације.

Проф. др Александри Томић-Лучић захваљујем на корисним савешима и вредним идејама које су значајно допринеле изради плана и реализације овог истраживања.

Захваљујем проф. др Мирјани Веселиновић, проф. др Ивану Јовановићу и проф. др Бојани Сјаменковић на несебичним савешима, указаном поверењу и ошвореној професионалној сарадњи.

Посебну захвалност дујем мр сци. др Јовану Недовићу на посвећености, знању, времену и пријатељској подршци да истрајем на свом професионалном путу.

Најдубљу захвалност ујујем Алекси, Павлу и Николи — за безрезервну љубав, неиресћану подршку и снагу коју су ми иружали. Њихова ирисућност, стрпљење и разумевање били су мој највећи ослонац и инспирација током целој овој пући.

„Будућност иријада онима који верују у лепоћу својих снова“.

Е. Рузвелт

Сажетак

Увод: Иако је показан штетни ефекат IL-33/ST2 сигналног пута у патогенези реуматоидног артритиса (РА), постоје студије које указују на супротне резултате. IL-35 супримира активност Th17 лимфоцита и значајно побољшава клиничке симптоме болести. Повишене серумске концентрације IL-41 регистроване су код пацијената са РА, али његова улога није разјашњена.

Циљ: Анализирати ефекат различитих терапијских модалитета на концентрацију цитокина у серуму оболелих од РА.

Материјал и методе: Истраживање је спроведено као опсервациона, аналитичка студија пресека. Истраживачку популацију чинили су пацијенти оба пола, старости преко 18 година који су испуњавали класификационе критеријуме за РА. Болесници су подељени у три терапијске групе: пацијенти лечени метотрексатом, пацијенти лечени комбинованом терапијом метотрексатом и TNF- α инхибитором и пацијенти лечени тоцилизумабом. Контролну групу чинили су новодијагностиковани болесници. Нивои цитокина IL-33, IL-35 и IL-41 мерени су ELISA тестовима. Активност болести је процењена композитним индексима DAS28 SE, CDAI и SDAI.

Резултати: Све терапијске опције смањиле су клиничке знаке, симптоме и вредности композитних индекса активности болести. Серумске концентрације сва три цитокина биле су највише у контролној групи. Иако су забележене нумерички ниже вредности IL-35 у серуму у све три терапијске у односу на контролну групу, статистичка значајност није нађена. Највеће смањење концентрације сва три цитокина забележено је у групи лечених TCZ. Конзумирање дувана представља значајан предиктор виших вредности IL-41.

Закључци: IL-41 може бити нови потенцијални биомаркер који може помоћи у процени ефикасности лечења и предвиђању терапијског одговора. Пушачки статус је повезан са већом концентрацијом IL-41 и тежом клиничком сликом пацијената са РА.

Кључне речи: цитокини, реуматоидни артритис, активност болести, биомаркер

Abstract

Introduction: Although the deleterious effect of the IL-33/ST2 signaling pathway in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) has been shown, there are studies that indicate the opposite results. IL-35 suppresses the activity of Th17 lymphocytes and significantly improves the clinical symptoms of the disease. Increased serum concentrations of IL-41 have been registered in patients with RA, but its role has not been clarified.

Objective: To analyze the effect of different therapeutic modalities on the concentration of cytokines in the serum of patients with RA.

Material and methods: The study was conducted as an observational, analytical cross-sectional study. The research population consisted of patients of both sexes, aged over 18 years, who met the classification criteria for RA. Patients were divided into three treatment groups: patients treated with methotrexate, patients treated with combination therapy with methotrexate and TNF- α inhibitor, and patients treated with tocilizumab. The control group consisted of newly diagnosed patients. The levels of cytokines IL-33, IL-35, and IL-41 were measured by ELISA tests. Disease activity was assessed by composite indices DAS28 SE, CDAI, and SDAI.

Results: All treatment options reduced clinical signs, symptoms, and values of composite indices of disease activity. Serum concentrations of all three cytokines were highest in the control group. Although numerically lower serum IL-35 values were recorded in all three treatment groups compared to the control group, statistical significance was not found. The largest decrease in the concentration of all three cytokines was recorded in the TCZ-treated group. Tobacco use is a significant predictor of higher IL-41 levels.

Conclusions: IL-41 may be a new potential biomarker that can help assess treatment efficacy and predict therapeutic response. Smoking status is associated with higher IL-41 concentrations and more severe clinical picture in patients with RA.

Keywords: cytokines, rheumatoid arthritis, disease activity, biomarker

Садржај

1. Увод	1
1.1. Дефиниција реуматоидног артритиса	1
1.2. Епидемиолошке карактеристике реуматоидног артритиса	1
1.3. Етиологија реуматоидног артритиса	2
1.3.1. Полне разлике код пацијената са РА	3
1.3.2. Утицај пушења у РА	3
1.3.3. Утицај микробиома на развој РА	4
1.3.4. Инфективни агенси	4
1.3.5. Имунопатогенеза реуматоидног артритиса	4
1.4. Клиничка слика реуматоидног артритиса	6
1.5. Проинфламацијски цитокини у реуматоидном артритису	7
1.5.1. Интерлеукин 33 (IL-33)	7
1.5.2. IL-33 у реуматоидном артритису	8
1.5.3. Интерлеукин 35 (IL-35)	9
1.5.4. IL-35 у реуматоидном артритису	10
1.5.5. Интерлеукин 41 (IL-41)	11
1.5.6. IL-41 у реуматоидном артритису	12
1.6. Процена активности и исхода болести	13
1.6.1. Композитни индекси активности болести	13
1.7. Терапијски модалитети у РА	14
1.7.1. Традиционални DMARD	17
1.7.2. Биолошки DMARD	17
1.7.2.1. TNF- α инхибитори	18
1.7.2.2. IL-6 инхибитори	18
1.7.2.3. Други циљани биолошки лекови	19
1.7.2.4. DMARD са малим молекулама	19
1.7.2.4.1. JAK инхибитори	19
1.7.2.4.2. Инхибитори фосфодиестеразе-4 (PDE4)	20
1.7.2.5. IL-17 инхибитори	20
2. Предмет и циљ истраживања	21
3. Радне хипотезе истраживања	21
4. Материјал и методе	22
4.1. Дизајн студије и студијски протокол	22

4.1.1. Варијабле укључене у истраживање	23
4.1.1.1. Клинички биомаркери	23
4.1.1.1.1. Број палпаторно осетљивих зглобова.....	23
4.1.1.1.2. Број отечених зглобова	23
4.1.1.1.3. Процена интензитета бола мерена помоћу визуелне аналогне скале	23
4.1.1.1.4. Глобална процена активности болести мерена од стране болесника (VAS глобал болесника).....	24
4.1.1.1.5. Глобална процена активности болести мерена од стране лекара (VAS глобал лекара)	24
4.1.1.2. Лабораторијски биомаркери	24
4.1.1.3. Маркер исхода болести – Health Assessment Questionnaire (HAQ упитник)	25
4.2. Мерење нивоа интерлеукина у серуму.....	28
4.3. Статистичка обрада података	28
5. Резултати.....	29
5.1. Социо-демографске карактеристике испитиване популације.....	29
5.1.1. Дужина трајања болести испитиване популације	31
5.2. Клинички параметри активности болести	32
5.2.1. Број палпаторно осетљивих зглобова испитиване популације	32
5.2.2. Број отечених зглобова испитиване популације	34
5.2.3. Глобална процена активности болести мерена од стране болесника (VAS глобал болесника)	35
5.2.4. Процена интензитета бола мерена помоћу визуелне аналогне скале.....	36
5.2.5. Глобална процена активности болести од стране лекара мерена преко VAS скале (VAS глобал лекара)	37
5.2.6. Јутарња укоченост испитиване популације.....	38
5.2.7. Функцијска способност испитиване популације (HAQ).....	39
5.3. Лабораторијски параметри испитиване популације	39
5.3.1. Инфламацијски маркери испитиване популације у односу на терапијску групу	39
5.3.2. Имуносеролошки параметри испитиване популације у односу на терапијску групу	40
5.4. Активност болести испитиване популације	41
5.5. Цитокински профил испитиване популације.....	44
5.5.1. Анализа серумских вредности цитокина IL-33, IL-35, IL-41 између група....	44
5.5.2. Анализа серумских вредности цитокина Th1 имунског одговора између група	47

5.5.3. Анализа серумских вредности цитокина Th2 имунског одговора између група	48
5.5.4. Анализа серумских вредности цитокина Th17 имунског одговора између група.....	49
5.6. Модели униваријантне и мултиваријантне робусне регресије	51
6. Дискусија	55
6.1. Утицај различитих терапијских модалитета на социо-демографске и клиничке карактеристике испитиване популације	56
6.2. Утицај различитих терапијских модалитета на лабораторијске параметре испитиване популације	58
6.3. Утицај различитих терапијских модалитета на активност болести испитиване популације.....	59
6.4. Утицај различитих терапијских модалитета на серумске концентрације IL-33 код пацијената оболелих од РА	60
6.5. Утицај различитих терапијских модалитета на серумске концентрације IL-35 код пацијената оболелих од РА	61
6.6. Утицај различитих терапијских модалитета на серумске концентрације IL-41 код пацијената оболелих од РА	63
Закључци.....	66
Литература	68
Скраћенице	90
Биографија.....	93
Библиографија	93

1. Увод

1.1. Дефиниција реуматоидног артритиса

Реуматоидни артритис (РА) је хронична инфламацијска болест зглобова која представља етиолошки, патогенетски и терапијски модел за све запаљенске артропатије. Иако први описи и разматрања датирају још из античке Грчке и Рима, сматра се да је болест постојала и пре овог периода. Артралгије су у тим периодима описиване под терминима „реума“ или „реуматизам“ док је ерозивни артритис описан у списима старим преко 6500 година у северној Америци (1–3). Миграцијом становништа болест је дошла и у Европу. Открићем реуматоидног фактора (RF) од стране *Waaler*-а и сарадника 1940. године омогућено је боље разумевање имунских карактеристика реуматоидног артритиса (4). Данас се зна да је РА хронична, системска инфламацијска аутоимунска болест, са локалним и системским манифестацијама, која изазива прогресивно оштећење зглобова и последично води ка инвалидитету (5,6).

Овај облик полиартритиса је најчешћи, са глобалном преваленцијом у општој популацији од 0.06% до 1.27%. Жене су погођене два до три пута чешће од мушкараца (1.16% код жена наспрам 0.44% мушкараца) (7). Болест може настати у било ком узрасту, али је најучесталија у периоду између четврте и шесте деценије живота (8). Карактеристично обележје РА је упорни симетрични полиартритис који погађа шаке и стопала, иако може бити укључен било који зглоб обложен синовијалном мембраном (9). Приближно 80% пацијената је серопозитивно са детектованим RF и антителима на циклични цитрулинисани пептид (anti-CCP At) (10). Бројна истраживања спроведена последњих деценија омогућила су идентификацију нових аутоантитела и јаснији увид у механизме патогенезе болести што је олакшало рано препознавање болести и омогућило успешније лечење (10). Нове терапијске опције допринеле су значајном побољшању свих параметара исхода болести уз поправљање радне способности, функционалног капацитета и квалитета живота (11).

Развој савремених терапијских опција пратио је и развој инструмената за процену активности болести и процену терапијског ефекта, што је за последицу имало бољу прогнозу код већине особа са РА, како у функционалном смислу тако и у успоравању морфолошких промена.

1.2. Епидемиолошке карактеристике реуматоидног артритиса

Анализом бројних епидемиолошких студија примећује се значајна варијабилност резултата па се најтачнији подаци о процени инциденције, преваленције и морталитета могу добити из популационих студија. Процењена преваленција и оптерећење РА значајно варирају између географских региона, са генерално вишим процентима у индустријализованим земљама и урбаним срединама (12,13). Иако у неразвијеним земљама не постоје чврсти докази и добро дизајниране епидемиолошке студије, већина оних из западних земаља дају нам релевантне податке. Преваленција РА у западним земљама креће се у распону од 0.5-1% у популацији беле расе (11).

Смртност од реуматоидног артритиса се глобално смањила у последње три деценије. Међутим, током истог периода, глобална стопа преваленције стандардизована по старости и годинама живота са инвалидитетом је порасла (13). О томе да је РА једна од најчешћих инфламацијских болести говори и забележен пораст инциденције оболелих од 14.1% од 1990. године. Током 2020. године процењено је да је 17.6 милиона

људи широм света боловало од реуматоидног артритиса (14). Научници предвиђају да ће се овај број повећати на 31.7 милиона појединаца (у распону од 25.8 до 39.0 милиона) до 2050. године (15).

Већа заступљеност РА пријављена је у популацији Индијанаца са преваленцијом од 5-6% док је у Кини овај број знатно нижи; бележи се преваленција од 0.3% (11).

Према најновијим подацима Министарства здравља Републике Србије реуматске болести су на трећем месту по броју оболелих, након кардиоваскуларних и респираторних обољења. Просечна инциденција за све мишићно скелетне болести у Републици Србији за период од 2013-2021. године према подацима Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ износи 0.3%, док је инциденција за 2022. годину 0.5%. Преваленција за период од 2013-2022. године износи 3.05%. Недавним истраживањем у склопу Европског пројекта о процени преваленције РА спроведеним уз подршку EULAR групе испитивана је и распрострањеност у Србији. Укупна преваленција била је 0.35% (95% CI 0.18-0.52); у мушкој популацији 0.16% (95% CI 0.01-0.32) док је код жена забележена знатно већа заступљеност од 0.51% (95% CI 0.26-0.76) (16).

1.3. Етиологија реуматоидног артритиса

Познато је да више фактора попут генетских, фактора спољне средине као и пол имају одлучујућу улогу у настанку ове болести. У факторе ризика животне средине спадају изложеност респираторним агенсима, исхрана, микробиом, пушачки статус и гојазност. Генетика игра важну улогу у патогенези реуматоидног артритиса и генетски допринос процењен је на око 60%. Показано је да једнојајчани близанци имају истовремену појаву од 12-15% (17).

Најјача генетска повезаност са осетљивошћу на РА налази се на локусу гена HLA-DRB1 – гену MHC класе II. Важно је напоменути да осим HLA-DRB1 гена, постоје и три друга статистички значајна HLA локуса независно повезана са генетском предиспозицијом за РА: аминокиселинска позиција 9 HLA-DPB1 (18) (гену MHC класе II) и две асоцијације у оквиру гена MHC класе I (аминокиселинска позиција 9 HLA-B) (18) и позиција 77 HLA-A (19).

Иако се HLA гени сматрају најзначајнијим регионом осетљивости, они и даље чине мање од 50% укупног генетског доприноса за ризик од развоја РА (12). Постоје многе генетске варијације ван HLA комплекса повезане са РА укључујући различите варијанте гена за RPTN22, STAT4, TRAF1-C5, CTLA4, PADI4, као и бројне друге (20).

Однедавно постоји и алгоритам за одређивање генетске вероватноће за развој инфламацијског артритиса „G-PROB“ (21). У току је велики број студија које би требало детаљније да приближе разумевање генетске основе при чему је сигурно да је наследна основа РА полигенска.

Епигенетски фактор укључује наследне модификације у експресији гена без промене генетских структура. Епигенетски механизми су подложни утицају спољашњих фактора при чему су епигенетске промене од примарног значаја за развој и диференцијацију имунских ћелија. Две најважније епигенетске промене укључују метилацију DNK (деоксирибонуклеинске киселине) и ацетилацију хистона.

Анализе профила метилације DNK целог генома и профила експресије mRNA (енг. *messenger RNA* – информациона рибонуклеинска киселина) у мононуклеарним ћелијама периферне крви код пацијената са РА показују да је приближно 1046 места метилације DNK блиско повезано са патогенозом РА (22). Метилација DNK обезбеђује механизам преко којих фактори животне средине могу да изазову промене активности имунских ћелија.

У раним фазама активног РА примећена је хиперметилација региона специфичног за Т регулаторне ћелије и хипометилација ROR рецептора. Неравнотежа између Tregs и Th17 лимфоцита је повезана са напредовањем болести, а абнормални обрасци метилације DNK могу играти улогу у развоју РА (23).

Код пушача са присутним antiCCP-At који су носиоци ризичног алела HLA-DRB1 примећени су виши нивои метилације у односу на непушаче (24).

Модификација хистона је друга кључна епигенетска промена и представља пост-транслациону модификацију специфичног места на хистонима у хроматину. Ацетилација, метилација, фосфорилација и убиквитинација су укључени у модификације репова хистона; међу којима је најчешћа ацетилација (25). Ацетилација (HDAC1, SIRT1), метилација (DOTL1, HKDM, JMJD3) или убиквитинација (USP5) протеина повезаних са РА посредује у експресији РА фактора (IL-17, IL-6, AMPK, IL-10, IL-1β, NF-κB, TRAF6, SMAD7 IL-4, CCR6 и др.), чиме утичу на пролиферацију, инвазију и апоптозу ћелија повезаних са РА (26).

1.3.1. Полне разлике код пацијената са РА

Улога коју полни хормони играју у развоју и активацији ћелија, као и покретању имунског одговора код аутоимунских болести још увек је предмет интензивног истраживања. Генерално, доказано је да жене чешће оболевају од аутоимунских болести а њихов однос у односу на мушкарце оболеле од РА је 2-3:1 (27). Поједине студије су оцениле кумулативни животни ризик за развој РА код мушкараца на 1.7% док је у женској популацији тај ризик износио 3.6% (11).

С обзиром на већу преваленцију РА код жена, природно је сумњати да су такве разлике последица полних хормона, посебно естрогена, који су истражени као део патофизиологије, развоја и прогресије болести РА (28). Утврђено је да је естроген снажан модулар имунског одговора (11). Недостатак естрогена изазива неравнотежу између Т регулаторних (Treg) и Th17 лимфоцита праћену активацијом Th17 имунског одговора што за последицу има ослобађање IL-17 и IL-6. Активирани Т лимфоцити на даље стимулишу В лимфоците да производе аутоантитела (29). Дисрегулација естрогена је повезана са тежином болести и убрзањем оштећења лумбалног зглоба код артритиса (30).

1.3.2. Утицај пушења у РА

Пушење дувана двоструко повећава ризик од развоја РА у поређењу са непушачима (31).

Активно пушење је повезано са повишеним нивоима проинфламацијских цитокина који значајно повећавају активност болести (32,33). Повећани ризик је вероватно посредован епигенетским модификацијама које обухватају хипометилације одређених

DNK региона који иду у прилог овој тврдњи (34). Занимљиво је да компоненте дима цигарета које нису удахнуте током процеса пушења повећавају ризик за развој РА а супротно томе компоненте дувана не доводе до пораста ризика (35). Ова тема је и даље недовољно истражена и изискује даља испитивања.

1.3.3. Утицај микробиома на развој РА

Последњих десетак година студије указују да је пародонтопатија повезана са повећаним ризиком за настанак РА. Сматра се да је овај процес повезан са коменсалним бактеријама усне дупље *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter* (36). *Prevotella intermedia* је анаеробна грам-негативна бактерија која чини део субгингивалног микробиома. Она игра улогу у започињању и прогресији пародонтитиса индукујући низ проинфламацијских цитокина као што су IL-8, IL1- β , матрикс металопротеиназе (MMP-13) и инфламацијски протеини макрофага (37). Ове MMP су такође значајно присутне код особа оболелих од РА (38). Бројне студије су нагласиле кључну улогу цревне микрофлоре у патогенези реуматоидног артритиса кроз механизме везане за имунску дисфункцију карактеристичну за РА (39). Штавише, дисбиоза цревне микробиоте доприноси настанку и напредовању болести тако што стимулише продукцију проинфламацијских цитокина, промоцију диференцијације Th17 лимфоцита и модулацију регулаторне функције Т лимфоцита (40,41). Поред тога, додатне студије су идентификовале корелације између раних стадијума РА и недавно откривене врсте бактерија у микробиому црева познате као *Subdoligranulum didoesgii* (42,43). Међутим, прецизни механизми помоћу којих дисбиоза црева доприноси РА остају слабо схваћени.

1.3.4. Инфективни агенси

Улога инфекција у развоју аутоимунских болести предмет је бројних истраживања. Познато је да инфекција патогенима може активирати различите типове имунског одговора и потенцијално покренути аутоимунски процес. Истраживања показују везу између различитих микробних патогена и развоја и прогресије РА (44). Међу различитим патогенима, *Mycobacteria* и *Epstein-Barr* вирус (EBV) се најчешће доводе у везу са повећаним ризиком од развоја РА (45). У недавном истраживању улоге EBV вируса као једног од покретача болести наводи се да су особе са скорашњом инфекцијом имале 5-6 пута веће шансе за развој РА (46). Сумња се да и друге бактерије као што су *Mycoplasma*, *Proteus* и неке врсте *Escherichia coli* могу да изазивају РА код одређених људи (47).

1.3.5. Имунопатогенеза реуматоидног артритиса

РА је полигенски контролисана болест у чијој патогенези централно место играју хронични запаљенски процеси у синовији који настају као резултат пролиферације и активације синовијалних фибробласта, В и Т лимфоцита, неутрофила и моноцита (45). Основну улогу у имунопатогенези играју цитокини које производе активирани Т лимфоцити, што за последицу има развој сложене интеракције ћелија у циркулацији и локално у синовијалној мембрани (48).

Патогенетски процес који води ка развоју клинички манифестног РА започиње више од 10 година пре испољавања симптома болести. Овај преклинички стадијум карактерише присуство релативно специфичних аутоантитела, што се дефинише као фаза системске аутоимуности (49). Кључна аутоантитела која учествују у патогенези РА

укључују реуматоидни фактор (RF) и антитела на посттранслационо модификоване антигене (AMPA). У ову групу спадају анти-цитрулинска протеинска антитела (anti-CCP At), антитела на карбамилисане пептиде (anti-CarP), као и антитела на лизин-ацетиловане пептиде (KAc) (50).

Најранији патогенетски догађај који је везан за покретање аутоимунског одговора је цитрулинизација (модификација аргинина при чему настаје цитрулин) и формирање анти-цитрулинираних протеинских антитела anti-CCP At (51).

Губитак имунске толеранције код пацијената са реуматоидним артритисом (РА) делимично се објашњава цитрулинизацијом протеина, процесом који катализује ензим пептидил-аргинин-деиминаза (PAD). Овај ензим има пет изоформних облика (PAD1–PAD4 и PAD6), при чему су PAD2 и PAD4 најизраженији у синовији пацијената са РА (51). У синовијалној течности пацијената са РА идентификован је цитрулинизовани фибрин, док је у синовијалним макрофагима детектован цитрулинизовани виментин. Цитрулинизовани протеини показују повећан афинитет за везивање за МНС молекул, што их чини значајно имуногенијим у односу на природне протеине (52).

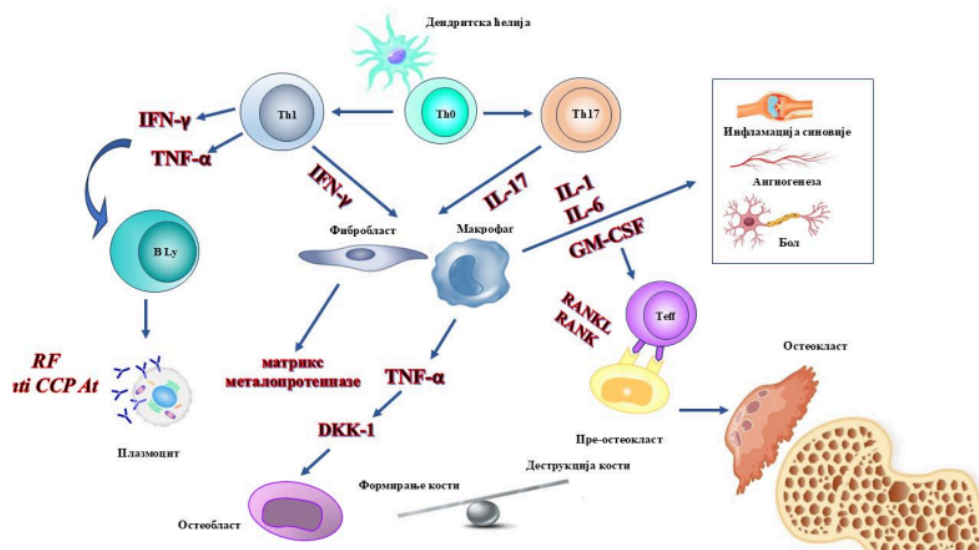
Синовиоцити слични фибробластима (од енг. *Fibroblast-like synoviocytes*, FLS) ступају у интеракцију са дендритским ћелијама, макрофагима, мастоцитима и Т и В лимфоцитима (53).

Ове антигене везују антиген презентујуће ћелије и односе их до лимфних чворова. У лимфним чворовима антиген презентујуће ћелије приказују пептидне антигене, у склопу МНС молекула II класе, наивним CD4⁺ Т лимфоцитима које пролиферишу и диференцирају се у Th1 и Th17 ефекторске лимфоците који затим одлазе на место инфекције (54).

CD4⁺ Т лимфоцити секретују интерферон гама (IFN- γ), TNF- α и лимфотоксин бета (LT- β) који активирају В лимфоците, што за последицу има диференцирање В лимфоцита у плазма ћелије које производе аутоантитела – RF и anti-CCP At (55). Ефекторски Т лимфоцити заједно са аутоантителима улазе у циркулацију и долазе до зглобова. RF представља антитело класе IgM које је усмерено на Fc фрагмент измењеног IgG са којим формира имунске комплексе (56). Антицитрулинска антитела су усмерена према цитрулисаним протеинима при чему након формирања имунског комплекса долази до активирања система комплемента са последичном инфламацијском реакцијом која узрокује локално оштећење ткива (57). Са друге стране, ефекторски Т лимфоцити стимулишу синовијалне макрофаге да секретују проинфламацијске цитокине TNF- α , IL-1, IL-6, GM-CSF (55). TNF- α усходно регулише адхезију молекула на ендотелним ћелијама и стимулише улазак леукоцита у зглоб. Такође стимулише продукцију других инфламацијских медијатора као што су IL-1, IL-6, GM-CSF (58). Сви продуктовани инфламацијски цитокини одговорни су за синовијалну инфламацију. Удруженом интеракцијом ови цитокини стимулишу ангиогенезу што за последицу има повећан прилив инфламацијских ћелија у зглоб (55). Са друге стране, промовишу путеве сензибилизације рецептора бола. Инфламацијски цитокини повећавају експресију протеина на површини Т лимфоцита – рецепторски активатор за нуклеарни фактор κ B лиганд (од енг. *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* - RANKL). RANKL омогућава Т лимфоцитима да вежу RANK протеин на површину преостеокласта и конвертује их у активне остеокласте (59). Ови активирани остеокласти су одговорни за разградњу костију.

Инфламацијски цитокини такође активирају и синовијалне ћелије. Оне секретују протеазе као што је матрикс металопротеиназа које оштећују хрскавицу (60). TNF- α има

важну улогу у регулацији баланса између деструкције и формирања кости. Он регулише експресију DKK-1 (енг. *Dickkopf-1 protein*) који се везује на Wnt рецепторе на прекурсорима остеобласта (61). Wnt је растворљиви медијатор који стимулише остеобластогенезу. Формирање кости у РА је инхибирано Wnt сигналним путем због повећане активности DKK-1 (62).



Слика 1. Имунопатогенеза реуматоидног артритиса

1.4. Клиничка слика реуматоидног артритиса

Клиничка слика реуматоидног артритиса може бити врло различита. Обично почиње подмукло и првенствено се карактерише болом, укоченошћу и отоком малих зглобова (48). У око 25% пацијената, болест почиње акутно или субакутно, у почетку може имати атипичну клиничку презентацију попут палиндромске болести, моноартикуларног артритиса, тендовагинитиса а код старијих особа такође у почетку болести може се презентовати и као реуматична полимијалгија (63,64). Осећај укочености у једном или више зглобова је најизраженији у јутарњим сатима и праћен је отежаном покретљивошћу. Рана болест обично погађа метакарпофалангеалне и проксималне интерфалангеалне зглобове, палчеве, ручни зглоб и метатарзофалангеалне зглобове прстију. Може прогресивно захватити и друге синовијалне зглобове, утичући на свакодневне животне активности (65).

Екстраартикуларне манифестације су такође једна од одлика ове болести и њихово постојање чини РА системском болешћу везивног ткива. Од системских промена најважније су кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести, плућна интерстицијална фиброза, васкулитис, нешто ређе очне, оралне и бубрежне манифестације болести (66). Посебну групу екстраартикуларних промена чине васкулитиси, најчешће лоцирани субкутано, али је могућа појава нодуса и у висцералним органима (плућа, миокард) (67).

Нови приступ у развоју разумевања реуматоидног артритиса укључује идентификацију асимптоматског периода аутоимуности, познатог као „пре-РА“, који претходи клинички испољеној болести (49). Природни ток РА доводи до прогресивног

оштећења зглобова, што резултује значајним функционалним ограничењима, док озбиљне ванзглобне манифестације (интерстицијска болест плућа, повећан ризик од кардиоваскуларних болести) као и чешћа појава онколошких болести и депресије, могу бити узрок превременог морталитета (68–70). Пацијенти са РА просечно живе 7 година краће у односу на општу популацију (71)

1.5. Проинфламацијски цитокини у реуматоидном артритису

1.5.1. Интерлеукин 33 (IL-33)

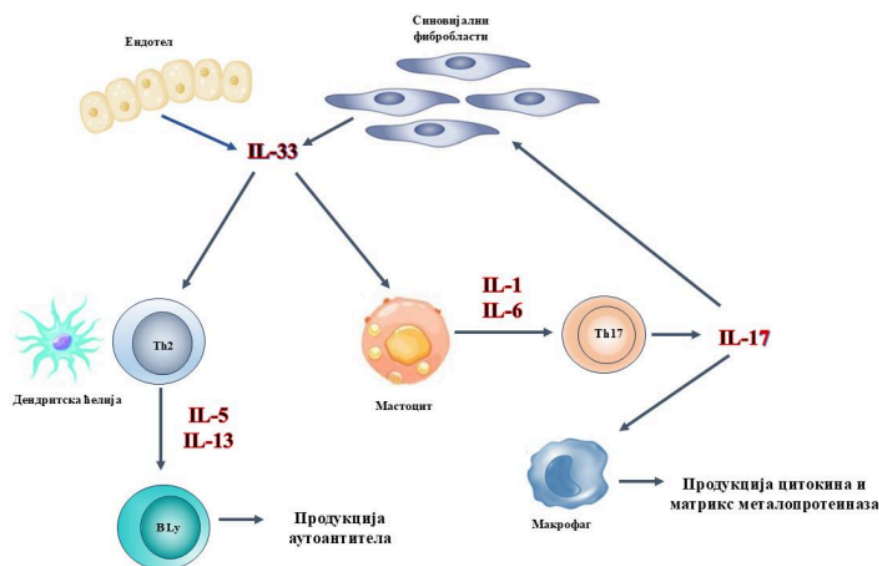
Породица цитокина IL-1 повезана је са бројним хроничним инфламацијским болестима, укључујући и реуматске болести. Интерлеукин 33 (IL-33), који припада овој породици, идентификован је 2005. године (72). Првобитно је описан као нуклеарни фактор венула са високим ендотелом (HF-HEV), а касније је потврђена његова улога као цитокина. IL-33 има кључну функцију у имунској регулацији и инфламацијским одговорима (73).

Ген који кодира IL-33 састоји се од осам егзона и локализован је на кратком краку хромозома 9 (73). Његова молекуларна маса износи 30 kDa и састоји се од 270 аминокиселинских остатака (74). N-терминални домен IL-33 има способност везивања за хроматин, што му омогућава интеракцију са хистонима и његову локализацију у ћелијском језгру, где функционише као нуклеарни регулатор (75–77). У физиолошким условима, експресија IL-33 је присутна у различитим ткивима код мишева и људи (78–80). Због своје способности брзог складиштења и ослобађања у одговору на ћелијско оштећење или повреду ткива IL-33 је класификован као „алармин“, који игра кључну улогу у инфламацијским процесима (81,82).

Примарни извори IL-33 су ендотелне и епителне ћелије, ћелије глатких мишића, кератиноцити и фибробласти (83–85). Он се везује за ST2 рецептор, који је конститутивно експримиран на различитим ћелијама имунског система, укључујући Th2 лимфоците (86), урођене лимфоидне ћелије типа 2 (ILC2) (87), регулаторне Т лимфоците (Tregs) (88), M2 поларизоване макрофаге (89), еозинофиле (90), мастоците (91), базофиле, неутрофиле (92), као и (NK) и NK Т (iNKT) ћелије (93). Поред тога, након активације, IL-33 делује и на Th1 лимфоците и CD8+ Т ћелије (94,95). За разлику од осталих чланова породице IL-1, IL-33 се углавном описује као цитокин који подстиче Th2 тип имунског одговора (96,97).

Истраживања су показала да IL-33, поред своје примарне улоге у индукцији Th2 имунског одговора, може покренути и Th1 имунски одговор (93,98,99). Његов специфичан рецептор, ST2, у организму постоји у два главна облика: трансмембрански ST2 (mST2) и растворљиви ST2 (sST2). Трансмембрански облик је широко експримиран на површини различитих ћелија, док се sST2 у серуму углавном излучује из фибробласта и мастоцита *in vivo*. Повећана експресија sST2 има дуалну улогу, може бити повезана са погоршањем реуматоидног артритиса (РА), али и са смањењем активности болести.

Везивањем IL-33 за ST2 рецептор активира се сложен сигнални пут, који резултује пролиферацијом ћелија, њиховим преживљавањем и секрецијом цитокина (100). Улога IL-33 у различитим болестима је двострука и зависи од основних имунопатогенетских механизма. У експерименталним моделима, попут мишијег модела дијабетеса типа 2 (об/об) (101) и Кронове болести (102) која је повезана са Th1 имунским одговором, IL-33 промовише Th2 имунски одговор, испољавајући тако заштитни ефекат и смањујући ризик од развоја болести (103).



Слика 2. Шематски приказ улоге IL-33 у РА. IL-33 стимулише диференцијацију наивних Т лимфоцита у Th2 лимфоците који продукују IL-5 и IL-13. Излучени цитокини потом стимулишу В лимфоците да продукују аутоантитела. Са друге стране IL-33 активира мастоците који започињу лучење IL-1 и IL-6 и на тај начин помажу развој Th17 лимфоцита. Th17 лимфоцити секретују IL-17 који стимулише макрофаге да продукују инфламацијске цитокине и матрикс металопротеиназе

1.5.2. IL-33 у реуматоидном артритису

Испитивање улоге IL-33 и његовог ST2 рецептора у патогенези РА све чешће је предмет дискусије у научним круговима последњих година (104,105). Претходна истраживања су показала да је IL-33 кључан за одржавање хомеостазе и редукцију запаљеног одговора, деловањем на поларизацију M2 макрофага и активацију имуносупресивних ћелија (106). Макрофаги могу бити поларизовани под утицајем различитих цитокина, при чему се формирају две функционално различите групе: класично активирани M1 макрофаги и алтернативно активирани M2 макрофаги, који имају регулаторну улогу у имунском одговору. M1 макрофаги су кључни медијатори Th1 имунског одговора, док M2 макрофаги регулишу Th2 имунски одговор и имају антиинфламацијска својства (107). Сматра се да неравнотежа у поларизацији макрофага доводи до дисрегулације цитокиноског окружења, што додатно погоршава имунски дисбаланс и може представљати један од молекуларних механизма у патогенези реуматоидног артритиса (103).

Бројна истраживања су показала да инхибиција функције IL-33, било путем блокаде sST2 (108), делецијом гена за ST2 (109) или применом ST2-специфичних антитела ублажава тежину болести у моделима реуматоидног артритиса код мишева. Сматра се да IL-33 доприноси патогенези РА кроз индукцију проинфламацијских цитокина, укључујући IFN- γ , TNF- α и интерлеукин-17 (IL-17) (103). Поред тога, IL-33

учествује у активацији мастоцита, њиховој дегранулацији, као и у мобилизацији неутрофила у зглобовима, што доприноси упалном процесу и оштећењу ткива (110).

Ипак, улога IL-33 у патогенези реуматоидног артритиса остаје нејасна, с обзиром на то да нека истраживања указују на његову проинфламацијску улогу, док друга сугеришу да он може имати и имуносупресивне ефекте (111).

Једно од збуњујућих запажања јесте да се повишени нивои IL-33 у серуму или синовијалној течности могу детектовати код само једне трећине до половине пацијената са РА, што указује на значајну варијабилност његове експресије у оквиру ове популације (72,112,113). Додатно, велики број пацијената са РА има ниске нивое IL-33 у серуму, али упркос томе показује високу активност болести, што додатно компликује разумевање његове улоге у патогенези РА (112).

1.5.3. Интерлеукин 35 (IL-35)

Интерлеукин 35 (IL-35), заједно са IL-12, IL-23, IL-27 и IL-39, припада породици IL-12 цитокина (114). Први подаци о овом цитокину потичу из 1997. године, када је описан као нови хетеродимерни хематопоедин (115). Званично је 2007. године идентификован и именован као IL-35 (114,116). Слично другим члановима IL-12 фамилије, IL-35 се састоји од α ланца (p35/IL-12 α) који такође може да димеризује са p40 да би формирао IL-12, и β ланца (EBI3/IL-27 β) који дели партнерство са p28 подјединицом IL-27. Ген p35 и EBI3 се налазе на различитим хромозомима: 3p12-k13.2 за p35 и 19p13.3 за EBI3 код људи (117). Као и ланци цитокина, и подјединице IL-35 рецептора се деле међу члановима породице IL-12. IL-35 рецептор се састоји од IL-12R β 2 (компонента рецептора IL-12) и gp130 (компонента рецептора IL-27) који затим активирају сигналне путеве STAT1 и STAT4 (117,118). Рецептори цитокина из породице IL-12 су димерне структуре које активирају JAK-STAT сигнални пут који укључује молекуле JAK1, JAK2, STAT1 и STAT4. Везивањем IL-35 за своје рецепторе, сигнализација се одвија преко специфичног хетеродимера STAT1 и STAT4 што резултује експресијом одређених гена. Ови гени, кроз механизам повратне спреге, додатно регулишу експресију IL-35 (117).

Иако се сматра да су регулаторни Т лимфоцити основни извор IL-35, њега могу такође продуковати и CD4⁺, CD8⁺ као и В регулаторни лимфоцити (119).

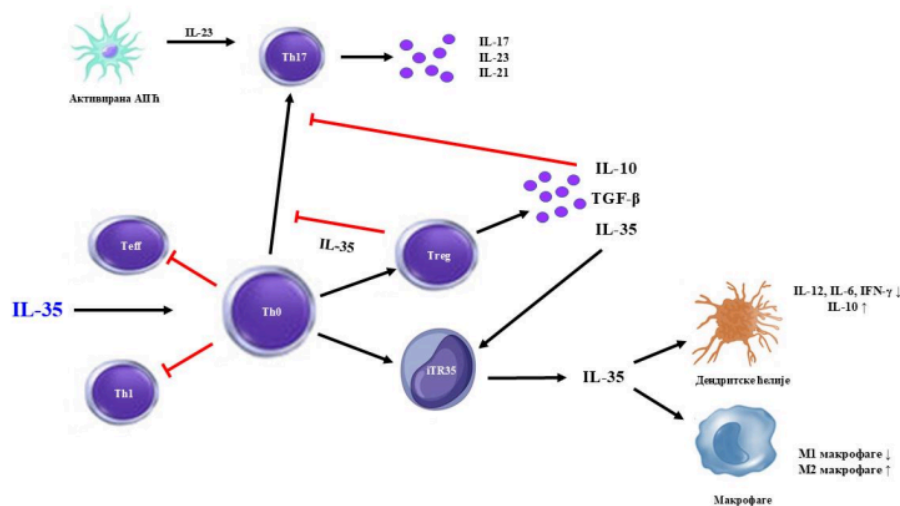
Иако IL-35 припада породици IL-12 цитокина и дели структурне и молекуларне карактеристике са њеним осталим члановима, његова функционална улога је суштински различита. За разлику од других чланова ове породице, који углавном имају проинфламацијску улогу, IL-35 испољава имуносупресивна својства (118). Овај цитокин подстиче пролиферацију регулаторних Т (Treg) и В лимфоцита, док истовремено сузбија ширење ефекторских субпопулација Т лимфоцита, укључујући Th17 ћелије. На тај начин, IL-35 има значајан антиинфламацијски ефекат, који га разликује од осталих чланова IL-12 фамилије (120).

Утврђено је да су Tregs миша у мировању/нестимулисани способни да луче IL-35, док нестимулисани хумани Tregs нису способни за то (114,121). Ово је навело на чињеницу да је IL-35 индуцибилан и да га људи не експримирају у хомеостазу, што су даље поткрепили Li и сарадници (122) који су показали присуство IL-35 mRNA у моноцитима, ћелијама глатких мишића као и ендотелним ћелијама тек након стимулације са липополисахаридом или инфламацијским цитокинима. Узети заједно, ови подаци описују улогу IL-35 као одговорног цитокина који се лучи само као реакција

на инфламацијске стимулусе (122). Насупрот томе, резултати касније студије Мао-а и сарадника показали су да је IL-35 интринзично експримиран у ћелијама трофобласта хумане плаценте (123). Обе подјединице показују високу експресију код мишева, при чему је p35 подјединица детектована у јетри, тимусу, крви и костној сржи (122).

Од самог открића, IL-35, представљен је као важан инхибиторни цитокин, који игра протективну улогу у разним аутоимунским болестима као што су дијабетес типа 1, реуматидни артритис, мултипла склероза, системски еритемски лупус, инфламацијске болести црева, примарни Сјегренов синдром и атеросклероза (124).

Истраживања су указала да подјединица IL-35, конкретно IL-12p35, може пружити заштиту од увеитиса и енцефалитиса код експерименталних животињских модела. Овај ефекат се остварује кроз индукцију В регулаторних лимфоцита који продукују антиинфламацијске цитокине, укључујући IL-10 и IL-35, уз истовремену супресију Th17 и Th1 имунских одговора (125). Ови налази указују на потенцијалну терапијску примену IL-12p35 у модулацији аутоимунских обољења праћених прекомерном активацијом проинфламацијских Т ћелијских подскупова.



Слика 3. Шематски приказ улоге IL-35 у РА. IL-35 стимулише диференцијацију наивних Т лимфоцита у Treg и iTR35. Treg лучи IL-10 и TGF-β, док оба подскупа регулаторних лимфоцита продукују IL-35 који додатно инхибира диференцијацију наивних Т лимфоцита у друге субсетове помоћничких Т лимфоцита, посебно Th17

1.5.4. IL-35 у реуматидном артритису

Иако се на испитивањима серумских концентрација IL-35 код пацијената са реуматидним артритисом (РА) доста радило, његова тачна улога у овом обољењу остаје нејасна због контрадикторних налаза. Док одређене студије у мишем моделу РА наводе да IL-35 може допринети хроничној инфламацији (126), други подаци указују на његов имуносупресивни ефекат кроз инхибицију диференцијације Th17 ћелија (127). Недавни

експериментални докази добијени у моделу индукованог артритиса код мишева показали су да системска примена IL-35 доводи до значајног смањења патолошких промена у зглобовима, укључујући редукцију броја захваћених шапа, ерозију костију и оштећење хрскавице што је и потврђено хистолошким анализама (116).

Анализа доступне литературе указује на конзистентан став у погледу улоге регулаторних Т (Treg) и Th17 ћелија у патогенези реуматоидног артритиса (РА) (128). Према овим налазима, IL-35 може имати имunosупресивно дејство у РА, доприносећи експанзији Treg популације и истовремено инхибирајући Th17 лимфоците. Након инфилтрације у синовијално ткиво, ове две подгрупе Т-лимфоцита учествују у запаљенским процесима који доводе до оштећења зглобова (129). Сматра се да IL-35 одржава динамичку равнотежу између ових ћелијских субпопулација, што указује на његову потенцијалну улогу у патогенези болести. Такође је показано да стимулација мононуклеарних ћелија периферне крви IL-35 доводи до супресије Th17 ћелијске диференцијације и функције, што се постиже редукцијом експресије транскрипционог фактора ROR γ t, кључног регулатора Th17 имунског одговора (130). Повишени нивои IL-35 у серуму пацијената са РА повезани су са смањеном активношћу болести (129). Егзогена примена IL-35 путем интраперитонеалне инјекције значајно ублажава све параметре активности болести код CIA мишева (131). Важно је напоменути да је утврђено да IL-35 смањује локалну антиген-специфичну инфламацију као и развој реуматоидног артритиса код CIA мишева. Ова открића сугеришу да IL-35 може потенцијално имати протективни или терапијски ефекат у лечењу аутоимунских болести, посебно реуматоидног артритиса.

Иако је његова улога у остеокластогенези још увек недовољно истражена, показано је да IL-35 инхибира остеокластогенезу смањењем експресије RANKL и повећањем нивоа остеопротегерина у фибробластима код мишева (131). Такође рекомбинантни IL-35 (rhIL-35) инхибира диференцијацију и активацију хуманих остеокласта изазвану sRANKL, који потичу од моноцита. Верује се да овај инхибиторни ефекат проистиче из смањења RANK експресије, истичући потенцијал IL-35 као терапијског циља у клиничким ентитетима повезаним са остеокластима. Даља истраживања су потребна како би се у потпуности разјаснили његови механизми у хуманим моделима.

1.5.5. Интерлеукин 41 (IL-41)

Интерлеукин 41 (IL-41) је у фокусу све већег броја истраживања последњих година. Идентификован је 2004. године и познат под бројним називима попут METRNL, метеорин- β или метеорин, кометин и субфатин (132). Овај имуномодулаторни цитокин дели 40% хомологије са METRN и сматран је неуротрофним фактором (132) доприносећи регулацији имунског одговора и потенцијално утичући на различите патолошке услове. Утврђено је да се METRN експримира у централном нервном систему а одавно се показало да је IL-41 високо експримиран у баријерним ткивима (кожа, респираторни и дигестивни тракт) (133). Поврх тога, он показује и високу експресију у појединим имунским ћелијама попут активираних макрофага и фибробласта. Због појачане експресије фибробласта у кожи забележени су и повишени нивои код пацијената са псоријазом (134). У експерименталним моделима мишева, експресија METRNL у макрофагима је индукована липополисахаридом (LPS) и његова концентрација утиче на ослобађање цитокина и инфламацијски одговор *in vivo* (134). Овај протеин је изграђен од 311 аминокиселина док N-терминални сигнални пептид садржи 45 аминокиселина. Циљне ћелије и сигнални путеви још увек нису довољно разјашњени (133).

Неколико скорашњих студија је показало повезаност овог цитокина са инсулинском резистенцијом и гојазношћу (135). Он је у великој мери експримиран у белом масном ткиву, где игра значајну улогу у диференцијацији адипоцита и на тај начин доприноси повећаној осетљивости на инсулин. Поједини аутори га последњих година сматрају кључним антиинфламацијским цитокином и до сада је описан код појединих реуматских болести попут реуматоидног артритиса (136), псоријазног артритиса (133), анкилозирајућег спондилитиса (137) као и у инфламацијској болести црева (138).

Такође, постоје докази да игра значајну улогу и у индукцији инфламацијског одговора код сепсе у мишијим моделима (132).

У недавним студијама је пријављено да овај имуномодулаторни цитокин поред тога што инхибира инфламацију побољшава и метаболизам. Описана је и његова улога у стеченој имуности, али се и даље не може са сигурношћу сврстати ни у један Th1, Th2 и Th17 имунски одговор (139).

1.5.6. IL-41 у реуматоидном артритису

Интерлеукин 41 (IL-41) своју експресију на хипертрофичне хондроците и остеобласте врши на површини коштаних трабекула. Његово присуство може да утиче на диференцијацију остеобласта и да потенцијално спречи ове процесе. Ово сугерише да IL-41 има значајну улогу у ремоделовању костију код РА, што може допринети даљем истраживању механизма болести и развоју нових терапијских стратегија (132).

Повезаност IL-41 и реуматоидног артритиса описало је тек неколико студија. Кроз два рада истакнуте су две чињенице: докази указују да су концентрације IL-41 повећане у серуму пацијената оболелих од реуматоидног артритиса и да су у директној вези са активношћу болести (140). Однос између серумских концентрација овог цитокина код болесника са реуматоидним артритисом и здравим контролама показана је у студији у којој су пацијенти са РА имали већу концентрацију IL-41 а та вредност је била у позитивној корелацији са брзином седиментације еритроцита (SE), Ц-реактивним протеином (CRP) и активношћу болести мереном DAS28 индексом (132).

Предложено је да се овај нови имуномодулаторни цитокин размотри као нови потенцијални биомаркер у РА. Супротно томе, друга недавна студија са РА болесницима и контролном групом здравих особа показала је да су средње концентрације IL-41 (интерквартилни опсег) биле значајно ниже код пацијената са РА (140).

Група аутора је описала значајно већу експресију IL-41 у синовијалној течности пацијената са реуматоидним артритисом и псоријазом поредећи их са групом оболелих од гихта и остеоартритиса (133). Бољем разумевању ове теме свакако је допринело и креирање базе података о експресији гена код пацијената са реуматоидним артритисом (РА) (141). Њихова анализа је показала значајно повећану експресију овог цитокина, што указује на његову потенцијалну улогу у развоју болести.

Сви ови налази указују на то да је питање улоге IL-41 у реуматоидном артритису и даље предмет бројних научних расправа. Иако су нека истраживања показала повећану експресију овог цитокина код пацијената са РА, и даље не постоји општи консензус међу стручњацима о његовој директној повезаности са развојем и напредовањем болести. Различити резултати и недоследности у досадашњим студијама указују на сложеност механизма који регулишу ову болест, што оставља простор за даља истраживања и продубљивање сазнања у овој области.

1.6. Процена активности и исхода болести

Рано дефинисање болести и промодно лечење РА су од посебног значаја нарочито за пацијенте са факторима ризика за лош исход, попут присуства аутоантитела, раног оштећења зглобова и високе активности болести (142). У поређењу са другим реуматским болестима лечење РА је последњих тридесет година значајно еволуирало. Успешност лечења се заснива на постизању терапијског циља у смислу ремисије и/или ниске активности болести. Највећи допринос за бољи исход болести припада биолошким лековима и малим молекулима који мењају ток болести али не сме се заборавити ни ефикасност која се постиже применом конвенционалних лекова (пре свега Метотрексата) (143,144). Одређивање концентрације лека у крви значајно може помоћи у процени терапијског одговора. Индекси за процену активности болести су у стању да боље окарактеришу активност и у снажној су корелацији са исходом болести што нам може омогућити и боље праћење ових болесника.

Деведесетих година 20. века Амерички колеџ за реуматологију (од енг. *American College of Rheumatology-ACR*) и Европска лига за борбу против реуматизма (од енг. *European Alliance of Associations for Rheumatology-EULAR*) консензусом су дефинисали активност болести у РА (145).

Обзиром на хетерогеност клиничког испољавања један појединачни параметар не може одразити активност болести па се у свакодневној клиничкој пракси користе сложени композитни индекси. Ови индекси су добијени комбинацијом субјективних и објективних параметара. Варијабле које су укључене за процену активности су број палпаторно осетљивих зглобова, број отечених зглобова, глобална процена лекара, процена активности болести болесника и маркери инфламацијског одговора (SE, CRP).

Најзначајнији композитни индекси активности болести су: *Disease activity score* (DAS28 SE, DAS28 CRP) (146), клинички индекс активности болести – *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) (147) и поједностављени индекс активности болести – *Symplified Disease Activity Index* (SDAI) (147). Исход болести (функцијску неспособност) процењујемо уз помоћ *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) упитника (148).

1.6.1. Композитни индекси активности болести:

DAS28 SE се састоји из: броја болних зглобова, броја отечених зглобова, визуелне аналогне скале (VAS) болесника и седиментације еритроцита.

Формула за израчунавање индекса:

$$DAS28 = 0.56 \sqrt{\text{број болних зглобова}} + 0.28 \sqrt{\text{број отечених зглобова}} + 0.70 \ln(SE) + 0.014 * VAS$$

- Вредност ≤ 2.6 означава ремисију болести
- Вредности од 2.61 до 3.2 означавају ниску активност болести
- Вредности од 3.21 до 5.1 означавају умерену активност болести
- Вредности > 5.1 означавају високу активност болести

CDAI садржи: број болних зглобова, број отечених зглобова, VAS скалу болесника, VAS лекара.

Формула за израчунавање индекса:

$$CDAI = \text{болни зглобови} + \text{отечени зглобови} + VAS \text{ болесника (cm)} \\ + VAS \text{ лекара (cm)}$$

- Ремисија означава вредност ≤ 2.8
- Ниска активност болести 2.81-10
- Умерена активност болести 10.1-22
- Висока активност болести > 22

SDAI садржи све параметре као и CDAI с тим што је придодата серумска вредност CRP-а.

- Ремисија означава вредност ≤ 3.3
- Ниска активност болести 3.3-11
- Умерена активност болести 11-26
- Висока активност болести > 26

Поред активности болести и квалитета живота од великог значаја је и исход болести а посебно функционални капацитет, радна способност и инвалидитет који се процењују применом различитих упитника, док се морфолошке промене процењују на основу радиографског налаза.

1.7. Терапијски модалитети у РА

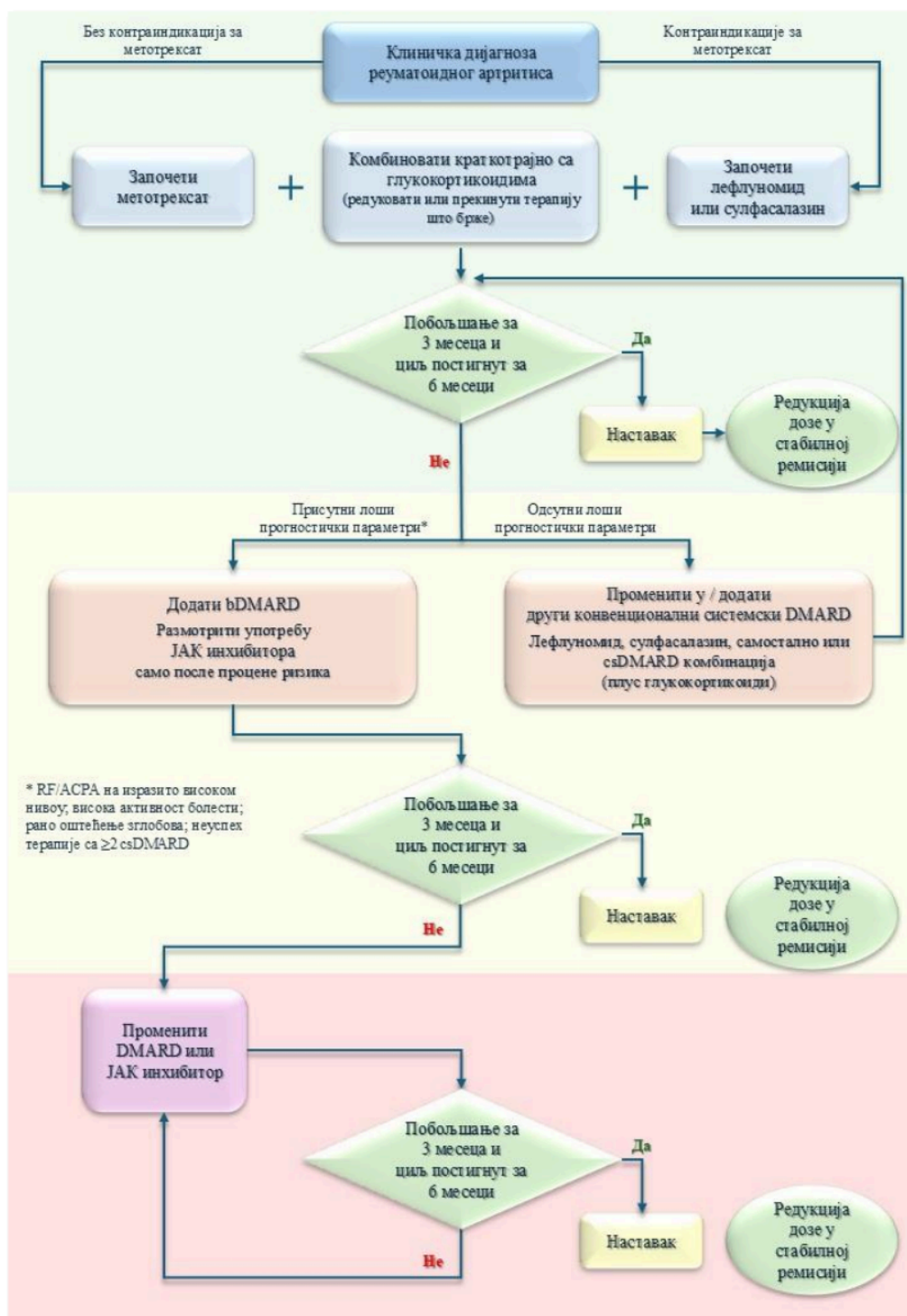
Упркос доброј ефикасности у ублажавању болова и отока, нестероидни антиинфламаторни лекови и кортикостероиди немају утицај на успоравање радиографске прогресије. Лекови који модификују ток болести (*Disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARD) попут конвенционалних синтетских csDMARD, биолошких bDMARD и циљаних синтетских tsDMARD спречавају даље напредовање и представљају камен темељац у лечењу.

Последњих година са напретком разумевања патогенезе РА дошло је до развоја великог броја иновативних терапијских опција које су омогућиле смањење инфламације уз успоравање коштане деструкције што доводи до бољег терапијског исхода. EULAR група је издала препоруке за лечење РА антиреуматским лековима који модификују ток болести 2010. године (149). Од тог периода препоруке су на основу нових терапијских ставова ажуриране на сваке три године, а актуелно важеће препоруке објављене су 2022. године. Промовише се активно и агресивно лечење у раној фази болести (150).

Актуелне препоруке дају 11. главних смерница:

1. Започети лечење конвенционалним лековима одмах по постављању дијагнозе.
2. Лечење усмерити ка постизању терапијског циља ремисија/ниска активност болести.
3. Високо активне болеснике у почетку пратити на свака 1-3 месеца и прилагодити терапију у случају непостизања циља.

4. Уколико не постоје контраиндикације лечење започети метотрексатом (MTX).
5. Уколико лечење није могуће започети овим леком, алтернатива у првој терапијској линији су лефлуномид или сулфасалазин.
6. На почетку лечења, уз конвенционалне синтетске лекове треба размотрити и краткотрајно увођење глукокортикоида.
7. У случају непостизања терапијског циља првим csDMARD, треба размотрити друге csDMARD уколико не постоје лоши прогностички фактори.
8. У случају присуства лоших прогностичких фактора а уколико није постигнут циљ са првом csDMARD стратегијом, треба додати bDMARD; У овој фази могу се размотрити и *инхибитори Јанус киназе* (ЈАК-инхибитори), али се морају узети у обзир релевантни фактори ризика.
9. bDMARD i tsDMARD треба дати у комбинацији са csDMARD; код пацијената код којих ова стратегија није могућа даје се предност инхибиторима IL-6 пута и tsDMARD.
10. Ако bDMARD или tsDMARD нису довели до терапијског циља, размотрити лечење другим bDMARD или tsDMARD; уколико терапија инхибитором TNF или IL-6 рецептора није успела може се дати лек са другим механизмом дејства.
11. Након укидања глукокортикоида и постизања трајне ремисије може се размотрити смањење дозе DMARDs.



Слика 4. Препоруке за лечење реуматоидног артритиса – модификовано и адаптирано (150)

1.7.1. Традиционални DMARD

Конвенционални синтетски DMARD редукују прогресију зглобног оштећења и успоравају даљи напредак болести. То су лекови прве линије и важно је укључити их одмах по постављању дијагнозе. Ову групу лекова чине метотрексат, сулфасалазин и лефлуномид.

Метотрексат (MTX) је златни стандард у лечењу и представља лек прве линије. Он свој антиинфламацијски ефекат постиже повећањем аденозина и инхибицијом реакције метилације (151). ACR/EULAR група је дала препоруку да сви пацијенти, уколико не постоје контраиндикације, треба да добију овај лек у почетној дози од 15 мг/недељно са постепеним повећањем од 5 мг/месечно до максималне дозе од 25-30 мг/недељно или до максимално толерантне дозе.

Сулфасалазин (SSZ) се примењује у почетку болести такође, уколико се не може применити MTX, и често се користи у комбинацији са другим болест модификујућим лековима. Састоји се из 5-аминосалицилне киселине која испољава антиинфламацијске ефекте и сулфапиримидина који делује имуномодулаторно (152).

Лефлуномид (LEF) је један од лекова који се такође примењује у првој линији, у случају немогућности примене MTX. Инхибира дејство митохондријалног ензима-дихидрооротат дехидрогеназе који је неопходан за синтезу пиримидина и на тај начин супримира активацију и пролиферацију Т лимфоцита. Такође, инхибира фосфорилацију тирозин киназе, блокира активацију NF-κB и тако повећава експресију TGF-β (153).

Хидроксихлорокин (HCQ) је антimalарик са имуномодулаторним и антиинфламацијским дејством који се користи у комбинованој терапији или код благог облика болести. И поред евентуалне ретиналне токсичности код старијих и болесника на дуготрајној терапији, он спада у лекове са добрим безбедоносним профилем. Постоје докази да ово слабо алкално једињење може да промени рН лизозома што за последицу има смањену дигестију протеина и смањену способност презентације антигена од стране моноцита и макрофага (154).

1.7.2. Биолошки DMARD

Конвенционални третмани за аутоимунске болести нису се показали као довољни и потпуно успешни. Главни проблем је повећана подложност инфекцији услед неселективне супресије имунских ћелија (155).

Да би се превазишло ово ограничење, нови третмани имају за циљ да инхибирају инфламацијске сигнале селективније, истовремено изазивајући минималну штету хомеостатским имунским реакцијама. Протеклих деценија, открићем биолошких лекова, дошло је до великог напретка у лечењу болесника са РА (156). Примена ових лекова који су макромолекули је базирана на чињеници да постоји неравнотежа проинфламацијских и антиинфламацијских цитокина како у серуму тако и у локалном ткиву. Њих синтетишу ћелије строме и имунске ћелије при чему биолошки лек испољава свој ефекат преко директне блокаде проинфламацијског цитокина или преко блокаде њихових рецептора како солубилних тако и оних на површини ћелије (157). У лечењу активне форме РА примењује се више класа биолошких лекова који су усмерени према: TNF-α, IL-6, CD20, IL-1 и CTLA-4 (158).

1.7.2.1. TNF- α инхибитори

TNF- α игра важну улогу у многим патолошким стањима. Првенствено га продукују макрофаги и моноцити. Међутим, и друге ћелије као што су неке подгрупе Т лимфоцита, NK-ћелије, дендритске ћелије, В лимфоцити, фибробласти и астроцити су такође произвођачи овог цитокина на ниском нивоу (159). Добро је познато да TNF има плејотропну улогу у зависности од везивања TNF рецептора (160). Биолошка ера почиње TNF- α инхибиторима при чему они и даље представљају најпримењенију терапију (161). TNF- α инхибитори су кључни у патогенези РА, поред трансмембранске форме која је одговорна за одбрану од инфекција постоји и солубилна форма која је одговорна за развој инфламације (162). TNF- α инхибитори примарно делују тако што смањују концентрацију TNF- α или блокирају рецептор и тиме не дозвољавају трансмембрански пренос сигнала (163). Индиректно такође доводе до редукције проинфламацијских цитокина IL-1, IL-6, IL-8, васкуларног ендотелног фактора раста (од енг. *Vascular endothelial growth factor* – VEGF) одговорног за ангиогенезу MMP редукујући на тај начин миграцију лимфоцита и макрофага на место инфламације у зглобовима (164,165). TNF- α је један од кључних проинфламацијских цитокина а његова улога у смањењу симптома болести је доказана бројним студијама (161,166). Његов најважнији ефекат је одлагање зглобних ерозија што се постиже дуготрајном употребом. До сада је за свакодневну клиничку праксу одобрено 5 лекова из ове групе, са делимично различитим карактеристикама, и то:

- **Етанерцепт** – Fc фузионисани рекомбинантни облик природног TNF инхибитора који је први пут описан 1988. године. Он је био први биолошки лек за лечење РА
- **Инфликсимаб** – Моноклонско химерно хумано мишје анти-TNF антитело које је одобрено 1998. године, прво за лечење тешке Кронове болести а касније и за РА
- **Адалимумаб** – Хумано моноклонско антитело против TNF- α одобрено 2002. године
- **Цертолизумаб** – Рекомбинантни хуманизовани Fab фрагмент против TNF- α и конјугован с полиетиленгликолом (PEG)
- **Голимумаб** – Хумано моноклонско антитело против TNF- α .

1.7.2.2. IL-6 инхибитори

IL-6 је плејотропни цитокин који има значајну улогу у инфламацији и имунском одговору.

Физиолошки, IL-6 је одговоран за диференцијацију макрофага, остеокластогенезу и синтезу протеина акутне фазе инфламацијског одговора (167).

Патофизиолошки, IL-6 је укључен у диференцијацију Th17 лимфоцита, сазревање В лимфоцита као и у развој фоликуларних помоћничких Т лимфоцита (168).

Тоцилизумаб је хуманизовано моноклонско антитело које блокира рецептор за IL-6 (169). Он утиче на активност В и Т лимфоцита, фибробласта, хепатоцита, остеокласта и других ћелија. Више клиничких студија показало је значајну ефикасност тоцилизумаба како на зглобне тако и на системске манифестације РА. Доказана је и његова ефикасност у смањењу радиолошке прогресије мерене модификованим *total Sharp* скором (mTSS) (170). За разлику од TNF инхибитора он се може примењивати и као монотерапија. Уколико се примењује у комбинацији са MTX постоји повећана учесталост нежељених ефеката попут леукопеније, неутропеније, пораста трансаминаза и повећане учесталости инфекција (171). Поред тоцилизумаба, у MOBILITY студији је доказана ефикасност још

два моноклонска антитела – сарилумаба (IL-6R блокатор) и сирукумаба (IL-6 блокатор) (172).

1.7.2.3. Други циљани биолошки лекови

В лимфоцити имају важну улогу у патогенези РА кроз презентацију антигена, продукцију инфламацијских цитокина, производњу аутоантитела и костимулацију Т хелија (173).

Ритуксимаб је моноклонско антитело произведено генетским инжењерингом које циља и везује се за CD20 молекула на периферним В лимфоцитима. Три главна независна механизма се налазе у основи механизма деловања ритуксимаба: (1) ћелијска цитотоксичност зависна од антитела (ADCC), (2) цитотоксичност посредована комплементом (СМЦ) и (3) апоптоза. Цитотоксични Т лимфоцити након препознавања антитела промовишу апоптозу В лимфоцита (174). Ритуксимаб се углавном користи за лечење РА пацијената који су имали неадекватан одговор на терапију TNF- α инхибиторима као и код пацијената са васкулитисом и криоглобулинемијом (175). Безбедност овог лека је упитна због пријављених озбиљних инфекција и леукоенцефалопатије (176). Клиничка испитивања за друга два лека из исте групе, окрелизумаб и офатумумаб, прекинута су због пријављених нежељених ефеката (177).

CD4⁺ Т лимфоцити су кључне ћелије које покрећу инфламацију синовије у РА. **Абатацепт** је фузиони протеин екстрацелуларног домена хуманог CTLA-4 и Fc региона хуманог IgG1, који блокира активацију Т лимфоцита на тај начин превенира продукцију цитокина и испољава своје антиинфламацијске ефекте (178,179). Бољу ефикасност је показао у пацијаната са тешким имунским абнормалностима, а постоје и докази да утиче на побољшање интерстицијске пнеумоније. У поређењу са другим биолошким агенсима примећена је знатно нижа стопа тешких инфекција. Још увек трају истраживања за цлазакизумаб и олокизумаб, а будуће студије ће нам показати њихову ефикасност (180).

1.7.2.4. DMARD са малим молекулима

Главни механизам трансдукције сигнала је фосфорилација протеина тирозин киназама и фосфатазама које доводе до везивања лиганд-рецептор са регулацијом калцијума, преуређењем цитоскелета, транскрипцијом гена и активацијом лимфоцита (181). Постоје четири протеина из породице Јанус киназе (ЈАК) која су укључена у патогенезу аутоимунских болести, заједно са седам транскрипционих фактора за активацију STAT молекула (од енгл. *signal transducer and activator of transcription* – STAT). STAT молекули посредују у трансдукцији интрацелуларног сигнала са цитокинских рецептора директно у језгро (182).

ЈАК инхибитори су лекови који инхибирају активност једног или више ензима ЈАК породице (ЈАК1, ЈАК2, ЈАК3, ТIK2), чиме блокирају ЈАК-STAT сигнални пут (183).

У групу DMARD са малим молекулима спадају ЈАК инхибитори и инхибитори фосфодиестеразе-4.

1.7.2.4.1. ЈАК инхибитори

Бољим разумевањем ЈАК-STAT сигналног пута пронађене су нове терапијске опције. Тренутно одобрени ЈАК инхибитори у Србији су **тофацитиниб**, **барицитиниб** и

упадацитиниб. Развојем циљане терапије малим молекулима промењена је парадигма лечења различитих болести. Ови лекови потискују интрацелуларну сигнализацију посредовану бројним цитокинима укљученим у патолошке процесе РА и циљају више аспеката болести (184). У литератури се налаже и посебан опрез у примени ових лекова код пацијената са тромбоемболијом и другим кардиоваскуларним и цереброваскуларним болестима као и код онколошких болесника, а већи су и ризици повезани са херпес зоостером и туберкулозом (185). У различитим фазама клиничког испитивања су и JAK инхибитори попут JAK1 – GLPG0634 и ABT-494, као и селективни инхибитори JAK1/3 – VKS-509 и ASP015K (186).

1.7.2.4.2. Инхибитори фосфодиестеразе-4 (PDE4)

Фосфодиестераза-4 (PDE4) учествује у разградњи цикличног аденозин монофосфата (сАМР), најважнијег медијатора у процесу преноса сигнала током аутоимуности и инфламације. сАМР поред тога што подстиче регулацију антиинфламацијских фактора сузбија и секрецију TNF- α зависну од NF- κ B (187). За више једињења инхибитора PDE4 постоје клиничка испитивања за РА. Иако апремиласт није показао ефикасност код болесника са РА насупротив болесника са псоријазним артритисом, постоје обећавајући резултати клиничког испитивања за GRC4039 (188).

1.7.2.5. IL-17 инхибитори

Интерлеукин 17, проинфламацијски цитокин, један од представника Th17 имунског одговора, био је предмет испитивања у пацијената са реуматоидним артритисом. Углавном га производе Th17 лимфоцити. Бројни радови су утврдили повишену концентрацију овог цитокина у серуму пацијената са РА и његову повезаност са активношћу болести (189,190). Тренутни анти-IL-17 третмани укључују секукинумаб и иксекизумаб, моноклонална антитела за IL-17A и бродалумаб – моноклонско антитело за IL-17 рецептор. Међутим, иако је РА Th17-зависна болест, ови лекови нису имали значајну клиничку ефикасност код ових пацијената, вероватно због различите патогенетске улоге IL-17A која зависи од стадијума болести. Студије фазе 2 и 3 показале су само скромно побољшање клиничког аспекта болести у односу на плацебо (191,192). Иако се нису показали као успешни у лечењу РА, IL-17 инхибитори се успешно користе у лечењу псоријазе, псоријазног артритиса и аксијалног спондилоартритиса (193). Европска агенција за лекове, ЕМА (од енгл. European Medicines Agency), америчка Администрација за храну и лекове, FDA (од енгл. Food and Drug Administration) као и наша Агенција за лекове и медицинска средства Републике Србије (АЛИМС) одобриле су употребу ових лекова у ове две индикације.

2. Предмет и циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је да се испита повезаност различитих терапијских модалитета са активношћу болести и терапијским исходом и системским вредностима имуномодулаторних цитокина IL-33, IL-35, IL-41 код пацијената са реуматоидним артритисом.

У складу са основним циљем истраживања дефинисани су конкретни задаци:

1. Анализирати системске вредности цитокина IL-33, IL-35, IL-41 у претходно дефинисаним групама.
2. Анализирати утицај различитих терапијских опција на параметре активности болести (клиничку слику, лабораторијске налазе и композитне индексе) и системске вредности цитокина од интереса;
3. Испитати повезаност системских вредности цитокина IL-33, IL-35, IL-41 са тежином клиничке слике и модалитетом примењене терапије;
4. Анализирати повезаност системских вредности цитокина IL-33, IL-35, IL-41 са вредностима других цитокина Th1/Th2/Th17 имунског одговора.

3. Радне хипотезе истраживања

1. Вредности IL-33 и IL-41 су више а вредности IL-35 ниже у серуму РА болесника са тежом клиничком сликом
2. Различити терапијски приступи утичу на параметре активности болести и на нивое имунорегулаторних цитокина у серуму ових болесника
3. Нивои имунорегулаторних цитокина зависе од клиничке слике и модалитета примењене терапије
4. Постоји међусобна корелација са другим цитокинима Th1/Th2/Th17 имунског одговора.

4. Материјал и методе

4.1. Дизајн студије и студијски протокол

Ова студија је замишљена као проспективна опсервацијско-аналитичка студија. Обухватила је укупно 189 узастопних пацијената са РА у Центру за реуматологију, алергологију и клиничку имунологију Клиничког центра Крагујевац од 1. априла 2021. године до 1. априла 2024. године. Спроведена је у складу са Хелсиншком декларацијом и одобрена од стране локалне Етичке комисије: број одлуке 01/21-139; од 29.03.2021. Критеријуми за укључивање су били следећи:

- Болесници старости од 18 до 80 година којима је дијагноза РА постављена према важећим ACR/EULAR критеријумима
- Потписана информисана сагласност пацијента.

Величина узорка за ову студију израчуната је на основу почетних параметара студијске моћи од 80% и величине прве грешке типа од 5% ($\alpha=0.05$), као и претпостављене величине ефекта средњег нивоа (делимична $\eta^2=0.06$) између посматраних група од 0.25 (величина ефекта f). На основу ових критеријума коришћењем софтвера G * снаге (f тестови породица), израчунато је да ће за ово истраживање бити потребно најмање 159 испитаника распоређених у четири групе. С обзиром на то да се може очекивати "дисперзија" пацијената, укупан број испитаника ће бити повећан за 15% и укупно ће износити 183. Пацијенти су уписани методом погодног узастопног узорковања. Сви пацијенти су испунили критеријуме за класификацију ACR/EULAR 2010 (194) и потписали информисани пристанак.

Критеријуми за искључивање:

- Пацијенти испод 18 година или старији од 80 година, труднице, дојиље и особе са смањеним когнитивним способностима
- Инфекција и инфективни синдроми две недеље пре и у тренутку истраживања
- Малигнитети било које локализације
- Пацијенти са познатом историјом хематолошких и психијатријских болести
- Пацијенти са бубрежном инсуфицијенцијом, инсуфицијенцијом јетре
- Пацијент који одбија сарадњу
- Друге форме артритиса (изузев реуматоидног артритиса), аутоимунске болести (псоријаза, мултипла склероза и остале).

Према врсти терапије, болесници су подељени у три групе:

- **Група 1:** пацијенти лечени монотерапијом – метотрексатом (MTX)
- **Група 2:** пацијенти лечени комбинованом терапијом – метотрексатом и TNF- α инхибитором (MTX+TNFi)
- **Група 3:** пацијенти лечени монотерапијом – тоцилизумабом (TCZ)
- **Група 4:** новодијагностиковани болесници без базичне болест модификујуће терапије.

Због мале величине узорка, пацијенти лечени ритуксимабом и ЈАК инхибиторима нису били укључени у истраживање.

4.1.1. Варијабле укључене у истраживање

- **Клинички биомаркери** (број болних зглобова – TJC (од енг. *Tender joint count*); број отечених зглобова – SJC (од енг. *Swollen joint count*), процена интензитета бола мерена помоћу визуелне аналогне скале, глобална процена од стране лекара и глобална процена активности болести од стране пацијента)
- **Лабораторијски биомаркери** (седиментација еритроцита – SE; Ц реактивни протеин – CRP, RF, anti-CCP At)
- **Маркер исхода болести** (HAQ упитник – од енг. *Health Assessment Questionnaire*)
- **Концентрације IL-33, IL-35 и IL-41** као потенцијални биомаркери активности болести, као и потенцијални биомаркери терапијског одговора.

Према принципима добре клиничке праксе, исти реуматолог је прегледао пацијента и дефинисао број болних и отечених зглобова, након што су узети узорци крви. Комбиновањем ових параметара, израчуната је активност болести у 28 зглобова на основу седиментације еритроцита – DAS28 SE (вредност ≤ 2.6 означава ремисију болести; вредности 2.61-3.2 означавају ниску активност; вредности између 3.21-5.1 означавају умерену активност; вредност > 5.1 указује на високу активност болести) и индекс клиничке активности болести (CDAI), ремисија означава вредност ≤ 2.8 ; ниска активност болести 2.81-10; умерена активност болести 10.1-22, висока активност болести > 22). Укључени су и подаци о њиховој старости, медицинској историји и статусу пушења.

4.1.1.1. Клинички биомаркери

4.1.1.1.1. Број палпаторно осетљивих зглобова

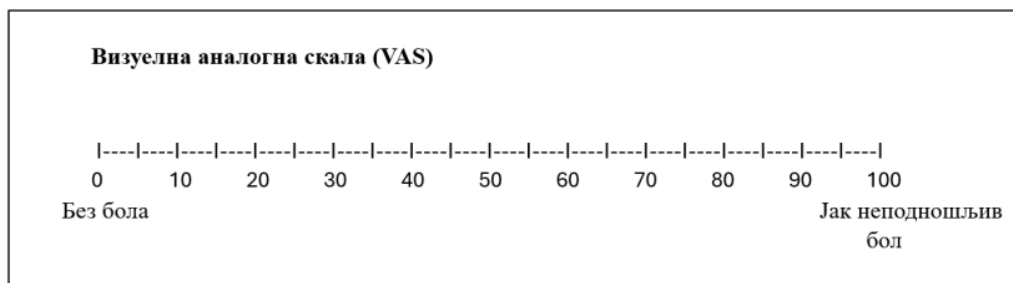
Све испитанике је прегледао исти реуматолог ради обезбеђивања конзистентности у интерпретацији налаза. Детаљним физикалним прегледом добијен је број палпаторно осетљивих зглобова испитаника.

4.1.1.1.2. Број отечених зглобова

Физикални преглед подразумева детаљну процену зглобова. Посебан значај се придаје процени инфламацијских промена у зглобовима које се најчешће манифестују отоком и редукованом функцијом.

4.1.1.1.3. Процена интензитета бола мерена помоћу визуелне аналогне скале

Субјективна мера болесника која процењује бол у периферним зглобовима приказује се помоћу визуелне аналогне скале (VAS). Болесници на линији од 0–100 mm бележе свој ниво бола који представља континуум између „без бола“ и „највећег могућег бола“, где виши резултати представљају већу болну осетљивост (Слика 5).



Слика 5. Визуелна аналогна скала бола

4.1.1.1.4. Глобална процена активности болести мерена од стране болесника (VAS глобал болесника)

Глобална процена активности болести мерена од стране болесника се вршила анализом одговора на постављено питање „С обзиром на све начине на које је артритис утицао на вас, како се осећате данас?“ Примењује се помоћу визуелне аналогне скале у виду хоризонталне линије са граничницима на свакој страни на којој пацијент означава своје тренутно стање између „без активне болести“ (налази се на левој страни и бележи се као 0) и „највеће могуће активности болести“ (на крају десне стране и бележи се као 100) (195).

4.1.1.1.5. Глобална процена активности болести мерена од стране лекара (VAS глобал лекара)

Глобална процена активности болести мерена од стране лекара се израчунава према истим критеријумима (0–100 mm или 0–10 cm), с тим што процену врши лекар.

Ове три процене стања болесника изражене визуелном аналогном скалом ушле су у критеријуме терапијског одговора EULAR групе као и у критеријуме за ремисију ACR/EULAR групе 2011. године (196).

4.1.1.2. Лабораторијски биомаркери

Одређивање биохемијских анализа извршено је у Централној биохемијској лабораторији Универзитетског клиничког центра Крагујевац стандардним методама – Beckman Coulter AU 400 Unic DXC 800 Synchron Clinical System: CRP (Ц-реактивни протеин) одређен је имунотурбидиметријским тестом за квантитативно одређивање CRP у људском серуму и плазми израженом у mg/L (референтна вредност 0-5). SE (седиментација еритроцита) одређена је методом Westergren, изражена у mm/h (референтна вредност за мушкарце <50 година: ≤15 mm/h; жене <50 година: ≤20 mm/h; мушкарци >50 година ≤20 mm/h, жене >50 година ≤30 mm/h). Нивои RF (IgM реуматоидни фактор) мерени су методом имунотурбидиметрије; резултат је сматран позитивним када је добијена вредност била изнад референтне вредности од 14 IU/ml. Anti-CCP At су одређивана коришћењем ECLIA методе на Cobas C601 уређају (референтне вредности за мушкарце и жене 7-17 IU/ml).

4.1.1.3. Маркер исхода болести – Health Assessment Questionnaire (HAQ упитник)

Најчешће коришћен упитник за процену функцијске способности је *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) кога испитаници самостално попуњавају. Он представља меру исхода болести.

Питања су подељена у осам категорија: облачење и лична нега, устајање, храњење, ходање, лична хигијена, дохватање предмета, хватање и уобичајене дневне активности. Сваки одељак чине 2-3 питања а бодовање се градира оценом од 0-3 с тим што нула представља извођење неке радње без потешкоћа (без ограничења у функционалном смислу) док оцена 3 представља потпуну немогућност извођења радње. У свакој категорији узима се одговор са највећом оценом а израчунава се средња вредност (сумира се 8 оцена из сваког одељка и деле се са 8).

Градирање HAQ индекса се изражава нумеричким вредностима од 0 до 3 где се бројем од 0-1.0 означавају болесници без ограничења, од 1.01-2.0 су болесници са тежом функцијском неспособношћу, а бројем од 2.01-3.0 означавају се болесници са потпуном онеспособљеношћу (148).

УПИТНИК О ПРОЦЕНИ ЗДРАВСТВЕНОГ СТАЊА / HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE – HAQ

ИМЕ И ПРЕЗИМЕ: _____ ДАТУМ: _____

У овом одељку смо заинтересовани да сазнамо колико вас ваша болест омета у свакодневним активностима. Молимо вас да, ако је потребно, додате Ваше коментаре на крају ове стране. Заокружите један од понуђених одговора који најбоље описује вашу способност да обављате одређене активности у току протекле недеље.

• **Облачење и лична нега:** без потешкоћа са потешкоћама са много потешкоћа не могу да обавим

Можете ли да:

се сами обучете укључујући и везивање перли и закопчавање дугмади? ☐ ☐ ☐ ☐

сами оперете косу? ☐ ☐ ☐ ☐

• **Устајање:**

Можете ли да:

устанете са столице без наслона за руке? ☐ ☐ ☐ ☐

легнете или устанете из кревета? ☐ ☐ ☐ ☐

• **Исхрана**

Можете ли да:

сечете месо? ☐ ☐ ☐ ☐

подигнете пуну шољу или чашу до уста? ☐ ☐ ☐ ☐

отворите ново паковање млека? ☐ ☐ ☐ ☐

• **Хођење:**

Можете ли да:

ходате напољу по равној подлози? ☐ ☐ ☐ ☐

се попнете уз 5 степеника? ☐ ☐ ☐ ☐

• **Обележите било које од помагала које обично користите за наведене активности:**

☐ Штап	☐ Помагала за облачење (кукица за закопчавање дугмади, кукица за затварање рајсфершлуса, продужена кашика за чипеле и сл.)
☐ Рам за хођење	☐ Посебна или за Вас направљена помагала (на пример за исхрану или кување)
☐ Штаке	☐ Посебна или за Вас направљена столица
☐ Инвалидска колица	☐ Друго (Опишите: _____)

• **Обележите радње у којима Вам обично помажу друге особе:**

☐ Облачење и лична нега	☐ Исхрана
☐ Устајање	☐ Хођење

Слика 6. Health Assessment Questionnaire HAQ упитник, страна 1

Заокружите један од понуђених одговора који најбоље описује вашу способност да обављате одређене активности у току протекле недеље:

- **Лична хигијена:** без потешкоћа са потешкоћама са много потешкоћа не могу да обавим

Можете ли да:

оперете и обришете цело тело?	☐	☐	☐	☐
се сами окупате?	☐	☐	☐	☐
седнете и устанете са WC шоље?	☐	☐	☐	☐

- **Дохватање предмета:**

Можете ли да:

Дохватите и спустите предмет тежине 2,5кг који је непосредно изнад Ваше главе?	☐	☐	☐	☐
се сагнете и дохватите одећу са пода?	☐	☐	☐	☐

- **Хватање**

Можете ли да:

отворите врата од аутомобила?	☐	☐	☐	☐
отворите већ отворене тегле?	☐	☐	☐	☐
одврћете и заврћете славине?	☐	☐	☐	☐

- **Активности**

Можете ли да:

обавите ситне обавезе ван куће и идете у куповину?	☐	☐	☐	☐
улазите и излазите из аутомобила?	☐	☐	☐	☐
бавите се кућним пословима, усисавате или радите у башти?	☐	☐	☐	☐

- **Обележите било које од помагала које обично користите за наведене активности:**

- | | |
|--|--|
| ☐ Издигнуто седиште WC шоље | ☐ Помагала за дохватање предмета са продуженом дршком |
| ☐ Седиште за калу | ☐ Помагала са продуженом дршком за купатило (нпр. четка са продуженом дршком) |
| ☐ Отварач за тегле (које су већ отворене) | ☐ Друго (Опишите: _____) |
| ☐ Шипка за придржавање у кади | |

- **Обележите радње у којима Вам обично помажу друге особе:**

- | | |
|---|--|
| ☐ Лична хигијена | ☐ Хватање и отварање предмета |
| ☐ Дохватање предмета | ☐ Завшавање ситних обавеза и домаћи послови |

Заинтересовани смо да сазнамо да ли на Вас утиче бол који осећате због Ваше болести.

Колико је јак бол који сте осећали протекле недеље?

Означите вертикалну линију (|) на месту које најбоље означава јачину бола.

Нема бола 0 | _____ | 100 Јак бол

Слика 7. Health Assessment Questionnaire HAQ упитник, страна 2

4.2. Мерење нивоа интерлеукина у серуму

Серуми пацијената су прикупљени венепункцијом. Крв је центрифугирана на 3000 обртаја током 10 минута, са *ROTOFIX 32A* машином, *Hettich*. Након центрифугирања, серум је одвојен у епрувете и чуван на -20°C до извођења анализе.

Концентрације цитокина IL-33, IL-35, IL-41, IL-12, IFN- γ , IL-17, IL-23, IL-4 и IL-10 и IL-10 мерене су помоћу високоосетљивих ELISA тестова од *R&D Systems (Minneapolis, MN, USA)* у складу са упутством произвођача. Сваки узорак је прошао дупло тестирање.

Мишје *Anti-Human Capture* антителио специфично за одређени цитокин је адсорбовано у микротитар плоче са 96 бунарчића инкубацијом преко ноћи на собној температури. Стандарди и узорци за тестирање су додати у бунаре. Након тога, додато је биотинизовано мишје анти-хумано *Detection* антителио специфично за одређени цитокин, а затим је процес настављен прањем са *PBS-Tween 20* пуфером, pH 7.4. Затим је додато 100 μl конјугата стрептавидин-HRP, који се везује за анти-хумано антителио конјуговано биотином. Плоче су опране након инкубације како би се уклонио невезани стрептавидин-HRP и додато је 100 μl 3',3',5',5'-тетрамилбензидина (*TMB; Sigma-Aldrich*) у сваки бунар. HRP супстрат *TMB* је коришћен за визуализацију HRP ензимске реакције. Количина испитиваних цитокина присутних у узорку или стандарду била је пропорционална формирању обојеног производа. Реакција је прекинута додавањем 100 μl *3M Stop Solution* и апсорбација је мерена на 450 nm.

4.3. Статистичка обрада података

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза, методе за анализу повезаности и методе за моделовање односа исхода и потенцијалних предиктора. Зависно од типа варијабли и нормалности расподеле, дескрипција података је приказана као n (%), аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација или медијана (мин-макс). Од метода за тестирање статистичких хипотеза користили смо: *t-test*, *Mann-Whitney* тест, χ -kvadrat тест, *Fisher*-ов тест тачне вероватноће, *ANOVA*, *Kruskal-Wallis* тест. За мултипле компарације података примењен је *Tukey post hoc* тест или процедура по *Bonferroni*-ју.

Од метода за анализу повезаности применили смо *Pearson*-ов коефицијент линеарне корелације или *Spearman*-ов коефицијент корелације рангова. За моделовање односа зависне варијабле (вредности цитокина, DAS28 SE, CDAI) са потенцијалним предикторима коришћене су линеарна или робусна регресија. У мултиваријантне регресионе моделе укључени су предиктори из униваријантних анализа који су били статистички значајни на нивоу значајности од 0.05.

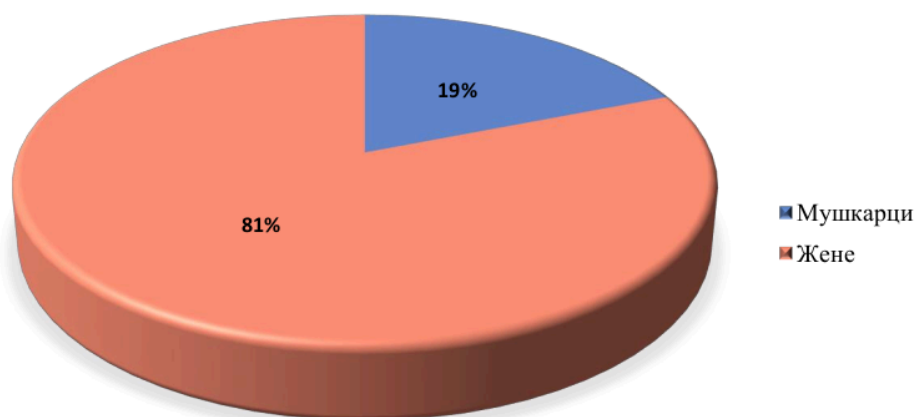
Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0.05. Резултати су приказани табеларно и графички. Сви подаци су обрађени у *IBM SPSS Statistics 22* (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA*) софтверском пакету или *R* програмском окружењу (*R Core Team, 2019*).

5. Резултати

5.1. Социо-демографске карактеристике испитиване популације

Ова студија обухватила је испитивање укупно 189 болесника са дијагностикованим РА. Од укупног броја испитаника било је 35 (18.5%) мушкараца и 154 (81.5%) жена који су испунили ACR/EULAR 2010. класификационе критеријуме (Графикон 1) и потписали информисани пристајак. Просечна старост свих испитаника у истраживању износила је 57.9 ± 12.6 година. Студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом и одобрена је од стране локалне Етичке комисије: број одлуке 01/21-139; од 29.03.2021. године.

Графикон 1. Дистрибуција укупног испитиваног узорка према полу



Од укупног броја, 144 (76.2%) пацијената били су РА болесници који су подвргнути различитим терапијским модалитетима. У односу на врсту терапије испитаници су подељени у три групе:

I група – пацијенти лечени монотерапијом – метотрексатом (MTX). Ову групу чинио је 31 испитаник, што износи 16.4% од укупног броја испитаника.

II група – пацијенти лечени комбинованом терапијом – метотрексатом и TNF- α инхибитором (MTX+TNFi). У овој групи је било 70 испитаника, што чини 37% од укупног броја испитаника. У оквиру групе лечене TNF- α инхибитором на терапији етанерцептом било је 22 испитаника (19.5%), адалимумабом 23 испитаника (20.4%), док је голимумабом лечено 25 испитаника (22.1%).

III група – пацијенти лечени монотерапијом – тоцилизумабом (TCZ). Ову групу чинило је 43 испитаника, што износи 22.75% од укупног броја испитаника.

Контролну групу чинили су новодијагностиковани РА болесници код којих још није започета имуномодулаторна терапија и било их је укупно 45 (23.8%).

Дистрибуција испитаника према полу и врсти терапије испитивана је коришћењем χ -kvadrat теста. У односу на пол, постојала је хомогеност у терапијским групама. Није уочена статистички значајна разлика у учесталости мушког и женског пола у испитиваним групама у односу на терапију (χ -kvadrat test=5.730; p=0.126; Табела 1).

Табела 1. Дистрибуција испитаника према полу и врсти терапије

	MTX		MTX+TNFi		TCZ		Контролна група	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мушкарци	6	19.4	12	17.1	4	9.3	13	28.9
Жене	25	80.6	58	82.9	39	90.7	32	71.1
Укупно	31	100.0	70	100.0	43	100.0	45	100.0

Испитивањем старости испитаника у односу на врсту терапије показано је да су испитаници на терапији MTX+TNFi (55.1±13.3 год.) као и испитаници лечени монотерапијом TCZ (56.1±10.0 год.) били статистички значајно млађи у односу на испитанике лечене MTX (61.4±10.9 год.) и испитанике контролне групе без DMARD терапије (61.6±13.5 год.; p=0.014; Табела 2).

Табела 2. Старост испитаника у односу на врсту терапије

	X (god.)	SD	Med	Min	Max	p
MTX	61.4	10.9	63.0	36.0	77.0	0.014
MTX+TNFi	55.1	13.3	57.5	21.0	75.0	
TCZ	56.1	10.0	57.0	33.0	73.0	
Контролна група	61.6	13.5	67.0	36.0	81.0	

Поређењем старости испитаника без терапије који су чинили контролну групу показано је да су ови пацијенти били значајно старији у односу на испитанике који су добијали MTX+TNFi (p=0.033; Табела 3).

Табела 3. Статистичке значајности разлика у старости у односу на врсту терапије

	Контролна група	MTX	MTX+TNFi
MTX	1.000		
MTX+TNFi	0.033	0.093	
TCZ	0.163	0.277	0.975

5.1.1. Дужина трајања болести испитиване популације

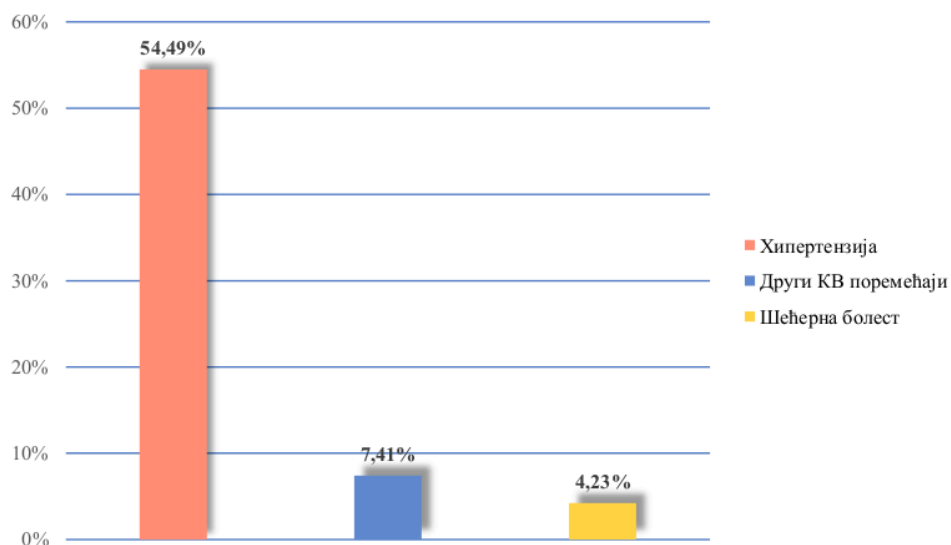
Постоји статистички значајна разлика дужине трајања болести у односу на врсту терапије. Контролна група испитаника има значајно краће трајање болести у односу на испитанике у све три терапијске групе ($p < 0.001$) што је и очекивано обзиром да су то новодијагностиковани пацијенти.

Табела 4. Вредности дужине трајања болести у односу на врсту терапије

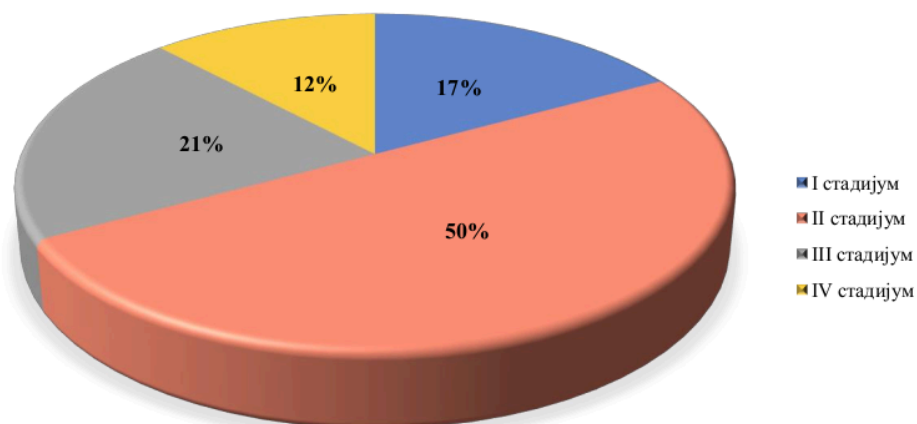
	Дужина трајања болести (у месецима)	SD	p
MTX	141.9	83.8	<0.001
MTX+TNFi	131.7	86.5	<0.001
TCZ	162.6	92.3	<0.001
Контролна група	6.79	10.14	

Од најчешћих неревматских коморбидитета хипертензија је била заступљена код 103 (54.49%) болесника, остале кардиоваскуларне поремећаје имало је 14 (7.41%) док је шећерна болест била заступљена у 8 (4.23%) испитаника. (Графикон 2). У испитиваној популацији 61 (35.1%) испитаника је имало навику пушења.

Графикон 2. Дистрибуција испитаника према врсти коморбидитета



Од укупно 189 болесника, налаз радиографије шака и стопала био је доступан код 181 испитаника. Анализом анатомских стадијума према *Steinbrocker*-у установљено је да од 181 испитаника њих 30 (16.6%) имало први стадијум, 91 (50.3%) је припадало другом анатомском стадијуму, 38 (21%) болесника је припадало трећем стадијуму док је 22 испитаника (12.2%) имало четврти анатомски стадијум болести (Графикон 3).

Графикон 3. Анализа анатомских стадијума према *Steinbrocker*-у

5.2. Клинички параметри активности болести

Од клиничких параметара активности болести анализирани су следећи параметри: број палпаторно осетљивих зглобова, број отечених зглобова, глобална процена активности болести мерена од стране болесника преко VAS скале, процена интензитета бола мерена преко VAS скале, глобална процена активности болести од стране лекара мерена преко VAS скале. Такође, анализирали смо и дужину трајања јутарње укочености као и функцијску способност испитиване популације (HAQ).

5.2.1. Број палпаторно осетљивих зглобова испитиване популације

Физикалним прегледом испитаника добијен је број палпаторно осетљивих зглобова. Испитаници у све три терапијске групе су имали нумерички мањи број палпаторно осетљивих зглобова (MTX: 5.9 ± 3.8 ; MTX+TNFi: 3.7 ± 3.0 ; TCZ: 3.0 ± 1.8) у поређењу са контролном групом (6.1 ± 4.2). при чему су групе MTX+TNFi и група испитаника на терапији TCZ достизале статистичку значајност (Табела 6). У тренутку испитивања најмањи број палпаторно осетљивих зглобова био је у групи болесника лечених тоцилизумабом (просечне вредности износе 3.0 ± 1.8), док је највећи број осетљивих зглобова био у контролној групи са просечним вредностима 6.1 ± 4.2 (Табела 5).

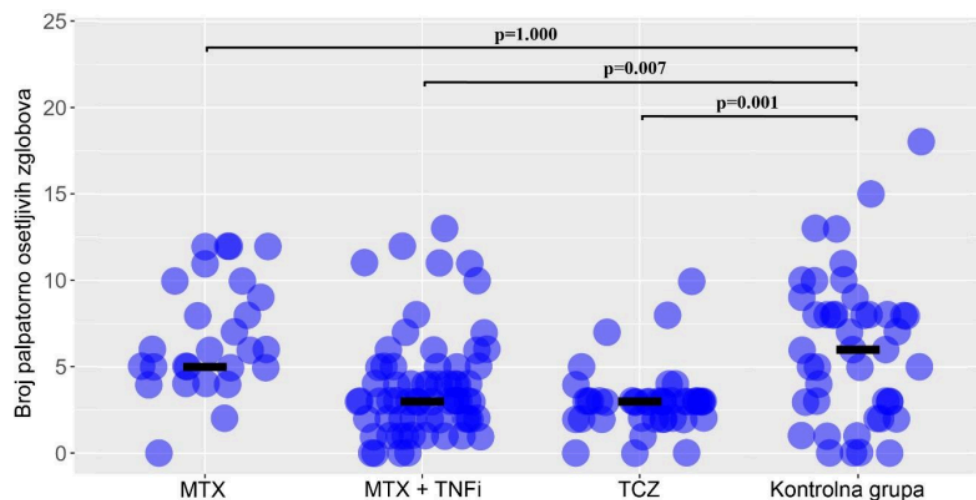
Табела 5. Просечан број палпаторно осетљивих зглобова у односу на врсту терапије

	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Max	p
MTX	5.9	3.8	5.0	0.0	12.0	ns
MTX+TNFi	3.7	3.0	3.0	0.0	13.0	0.007
TCZ	3.0	1.8	3.0	0.0	10.0	0.001
Контролна група	6.1	4.2	6.0	0.0	18.0	

Даљом анализом статистичке значајности разлика у вредностима броја палпаторно осетљивих зглобова у односу на врсту терапије показано је да су испитаници на терапији TCZ имали високо статистички значајно мањи број болних зглобова у односу на контролну групу (3.0 ± 1.8 vs 6.1 ± 4.2 ; $p=0.001$) као и у односу на групу испитаника који су примали само MTX (3.0 ± 1.8 vs 5.9 ± 3.8 ; $p=0.002$). Сличне резултате добили смо и анализом података добијених у групи испитаника који су били на комбинованој терапији MTX+TNFi. Ови пацијенти су такође имали значајно мањи број болних зглобова у односу на испитанике који су били без терапије (3.7 ± 3.0 vs 6.1 ± 4.2 ; $p=0.007$) као и у односу на групу испитаника која је третирана монотерапијом MTX (3.7 ± 3.0 vs 5.9 ± 3.8 ; $p=0.011$). Није било значајне разлике у броју палпаторно осетљивих зглобова у групи испитаника лечених MTX у односу на контролну групу. (5.9 ± 3.8 vs 6.1 ± 4.2 ; $p=1.000$) (Табела 6, Графикон 4).

Табела 6. Статистичке значајности разлика у вредностима броја палпаторно осетљивих зглобова у односу на врсту терапије

	Контролна група	MTX	MTX+TNFi
MTX	1.000		
MTX+TNFi	0.007	0.011	
TCZ	0.001	0.002	1.000

Графикон 4. Број палпаторно осетљивих зглобова у односу на врсту терапије**5.2.2. Број отечених зглобова испитиване популације**

Вредности броја отечених зглобова добијени су на основу физикалног прегледа испитаника. Испитаници у свим терапијским групама имали су значајно мањи број отечених зглобова у односу на пацијенте из контролне групе (MTX: 3.8 ± 3.2 ; MTX+TNFi: 2.1 ± 2.3 ; TCZ: 1.3 ± 1.6 vs контролна група: 4.9 ± 3.4 ; $p < 0.001$). У тренутку испитивања најмањи број отечених зглобова био је у групи болесника лечених TCZ где су просечне вредности износиле 1.3 ± 1.6 , док је највећи број отечених зглобова био у контролној групи са просечним вредностима 4.9 ± 3.4 (Табела 7).

Табела 7. Вредности броја отечених зглобова у односу на врсту терапије

	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Max	p
MTX	3.8	3.2	4.0	0.0	10.0	ns
MTX+TNFi	2.1	2.3	2.0	0.0	9.0	<0.001
TCZ	1.3	1.6	0.0	0.0	6.0	<0.001
Контролна група	4.9	3.4	5.5	0.0	11.0	

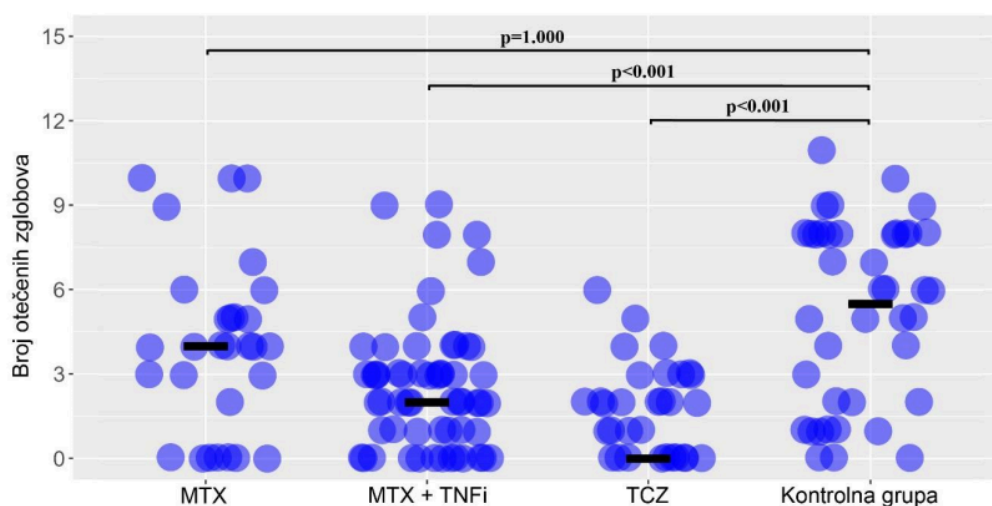
На даље, анализом статистичке значајности разлика у вредностима броја отечених зглобова у односу на врсту терапије показано је да испитаници на терапији тоцилизумабом имају високо статистички значајно мањи број отечених зглобова у односу на испитанике контролне групе (1.3 ± 1.6 vs 4.9 ± 3.4 ; $p < 0.001$) као и у односу на групу која је примала само MTX (1.3 ± 1.6 vs 3.8 ± 3.2 ; $p = 0.002$). Висока статистичка значајност уочена је и између групе испитаника третиране комбинованом терапијом MTX+TNFi у односу на контролну групу (2.1 ± 2.3 vs 4.9 ± 3.4 ; $p < 0.001$). Није нађена

значајна разлика у просечним вредностима у групи испитаника лечених метотрексатом у односу на контролну групу (3.8 ± 3.2 vs 4.9 ± 3.4 ; $p=1.000$) (Табела 8, Графикон 5).

Табела 8. Статистичке значајности разлика у вредностима броја отечених зглобова у односу на врсту терапије

	Контролна група	MTX	MTX+TNFi
MTX	1.000		
MTX+TNFi	<0.001	0.099	
TCZ	<0.001	0.002	0.523

Графикон 5. Број отечених зглобова у односу на врсту терапије



5.2.3. Глобална процена активности болести мерена од стране болесника (VAS глобал болесника)

Кључна компонента и једна од мера активности болести оболелих од РА је глобална процена активности болести мерена од стране болесника. Испитаници у свим терапијским групама имали су значајно ниже вредности глобалне процене активности болести мерене визуелном аналогном скалом у односу на пацијенте из контролне групе (MTX: 40.0 ± 21.3 ; MTX+TNFi: 34.4 ± 16.4 ; TCZ: 31.8 ± 12.1 vs контролна група: 54.3 ± 27.9 ; $p<0.001$). У тренутку испитивања најниже вредности глобалне процене активности болести биле су у групи болесника лечених TCZ где су просечне вредности износиле 31.8 ± 12.1 , док су највише биле у контролној групи са просечним вредностима 54.3 ± 27.9 (Табела 9).

Табела 9. Вредности глобалне процене активности болести испитаника у односу на врсту терапије

	$\bar{x}$	SD	Med	Min	Max	p
MTX	40.0	21.3	40.0	10.0	80.0	ns
MTX+TNFi	34.4	16.4	30.0	0.0	80.0	0.002
TCZ	31.8	12.1	30.0	10.0	75.0	0.001
Контролна група	54.3	27.9	60.0	0.0	100.0	

Даљом анализом статистичке значајности разлика у вредностима глобалне процене активности болести у односу на врсту терапије показано је да испитаници на терапији тоцилизумабом имају статистички значајно ниже вредности у односу на испитанике контролне групе (31.8 ± 12.1 vs 54.3 ± 27.9 ; $p < 0.001$). Висока статистичка значајност уочена је и између групе испитаника третиране комбинованом терапијом MTX+TNFi у односу контролну групу (34.4 ± 16.4 vs 54.3 ± 27.9 ; $p < 0.002$). Није нађена значајна разлика у просечним вредностима у групи испитаника лечених метотрексатом у односу на контролну групу (40.0 ± 21.3 vs 54.3 ± 27.9 ; $p = 0.196$) (Табела 10).

Табела 10. Статистичке значајности разлика у вредностима VAS глобал у односу на врсту терапије

	Контролна група	MTX	MTX+TNFi
MTX	0.196		
MTX+TNFi	0.002	1.000	
TCZ	0.001	1.000	1.000

5.2.4. Процена интензитета бола мерена помоћу визуелне аналогне скале

Субјективна мера болесника која процењује бол у зглобовима приказана је помоћу визуелне аналогне скале (VAS). Испитаници у све три терапијске групе су имале нумерички ниже вредности VAS бола у односу на контролну испитивану групу (MTX: 39.13 ± 22.42 ; MTX+TNFi: 36.36 ± 14.11 ; TCZ: 35.70 ± 8.83 vs контролна група: 55.09 ± 28.04 ; Табела 11).

Табела 11. Вредности VAS бола испитаника свих испитиваних група у односу на врсту терапије

	VAS бола	SD	Med.	Min.	Max.	p
MTX	39.13	22.417	30.00	10	80	0.004
MTX+TNFi	36.36	14.114	35.00	0	70	0.001
TCZ	35.70	8.836	30.00	20	70	0.002
Контролна група	55.09	28.047	60.00	0	100	

Анализом статистичке значајности разлика у вредностима VAS бола у односу на врсту терапије показано је да испитаници у све три терапијске групе имају статистички значајно ниже вредности VAS бола у односу на контролну испитивану групу (MTX: 39.13 ± 22.42 vs 55.09 ± 28.04 $p=0.004$; MTX+TNFi: 36.36 ± 14.11 vs 55.09 ± 28.04 ; $p=0.001$; TCZ: 35.70 ± 8.83 vs 55.09 ± 28.04 $p=0.002$; Табела 12).

Табела 12. Статистичке значајности разлика у вредностима VAS бола болесника у односу на врсту терапије

	Контролна група	MTX	MTX+TNFi
MTX	0.004		
MTX+TNFi	0.001	0.773	
TCZ	0.002	0.983	0.769

5.2.5. Глобална процена активности болести од стране лекара мерена преко VAS скале (VAS глобал лекара)

Након физикалног прегледа лекар процењује активност болести помоћу своје визуелне аналогне скале. Испитаници у све три терапијске групе су имали нумерички ниже вредности VAS глобал лекара (MTX: 39.03 ± 21.464 ; MTX+TNFi: 33.36 ± 17.125 ; TCZ: 30.81 ± 12.768) у поређењу са контролном групом (54.77 ± 28.345). У тренутку испитивања најмање вредности бола приказане кроз визуелну аналогну скалу мерену од стране лекара биле су у групи болесника лечених тоцилизумабом (просечне вредности износе 30.81 ± 12.768), док су највеће вредности забележене у контролној групи са просечним вредностима 54.77 ± 28.345 (Табела 13).

Табела 13. Вредности глобалне процене активности болести процењене од стране лекара – VAS лекара у односу на врсту терапије

	$\bar{x}$	SD	Med.	Min.	Max.	p
MTX	39.03	21.464	30.00	10	80	0.017
MTX+TNFi	33.36	17.125	30.00	0	80	0.000
TCZ	30.81	12.768	30.00	10	75	0.000
Контролна група	54.77	28.345	60.00	0	100	

Даљом анализом статистичке значајности разлика у вредностима VAS лекара у односу на врсту терапије показано је да су вредности у све три терапијске групе статистички значајно ниже у поређењу са контролном групом (MTX: 39.03±21.46 vs 54.77±28.34; p=0.017; MTX+TNFi: 33.36±17.12 vs 54.77±28.34; p=0.000; TCZ: 30.81±12.77 vs 54.77±28.34; p=0.000; Табела 14).

Табела 14. Статистичке значајности разлика у вредностима VAS лекара у односу на врсту терапије

	Контролна група	MTX	MTX+TNFi
MTX	0.017		
MTX+TNFi	0.000	0.374	
TCZ	0.000	0.252	0.686

5.2.6. Јутарња укоченост испитиване популације

Постоји разлика у дужини трајања јутарње укочености мерене у минутима између испитиваних група. Иако све три терапијске групе имају нумерички краћу дужину трајања јутарње укочености (MTX: 39.35±31.191; MTX+TNFi: 39.86±33.242; TCZ: 35.35±35.210) у односу на испитанике контролне групе (56.11±43.339), статистичка значајност није уочена (p=0.053) (Табела 15).

Табела 15. Јутарња укоченост испитиваних група у минутима у односу на врсту терапије

	$\bar{x}$	SD	Med.	Min.	Max.	p
MTX	39.35	31.191	30.00	0	120	ns
MTX+ TNFi	39.86	33.242	30.00	0	150	ns
TCZ	35.35	35.210	30.00	0	120	ns
Контролна група	56.11	43.339	45.00	10	180	

5.2.7. Функцијска способност испитиване популације (HAQ)

Процена функцијске способности испитиване популације мерена је упитником *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* кога су испитаници самостално попуњавали. Према HAQ индексу сви болесници у тренутку испитивања имали су тежу функцијску неспособност (градус 2: 1.01-2).

Испитаници лечени комбинованом терапијом MTX+TNFi као и они лечени TCZ имали су нумерички више вредности HAQ индекса (MTX+TNFi: 1.44 ± 0.685 ; TCZ: 1.509 ± 0.686) у поређењу са контролном групом (1.262 ± 0.430). У тренутку испитивања најниже вредности HAQ индекса биле су у групи болесника лечених метотрексатом (просечне вредности износе 1.162 ± 0.518), док су највеће вредности забележене у групи леченој TCZ са просечним вредностима 1.509 ± 0.686 (Табела 16). Не постоји значајна разлика у вредностима овог упитника између испитиваних група у односу на контролну групу на нивоу $p < 0.05$.

Табела 16. HAQ вредности испитаника у односу на врсту терапије

	$\bar{x}$	SD	Med.	Min.	Max.	p
MTX	1.16	0.52	1.12	0.00	2.30	ns
MTX+ TNFi	1.44	0.68	1.38	0.00	2.50	ns
TCZ	1.51	0.68	1.50	0.00	3.00	ns
Контролна група	1.26	0.43	1.20	0.37	2.12	

5.3. Лабораторијски параметри испитиване популације

Од лабораторијских параметара анализирали су маркери инфламације: брзина седиментације еритроцита (SE), Ц-реактивни протеин (CRP) и имуносеролошки параметри: реуматоидни фактор (RF) и антитела на циклични цитрулинисани пептид (anti-CCP).

5.3.1. Инфламацијски маркери испитиване популације у односу на терапијску групу

Испитаници у све три терапијске групе имали су значајно ниже вредности седиментације еритроцита у односу на испитанике контролне групе MTX: 22.0 (2.0-74.0); MTX+TNFi: 17.0 (2.0-85.0); TCZ: 5.0 (1.0-32.0) vs контролна група: 30.0 (6.0-135.0); $p < 0.001$. У тренутку испитивања најниже вредности седиментације еритроцита биле су у групи болесника лечених TCZ 5.0 (1.0-32.0), док су највише вредности забележене у контролној групи 30.0 (6.0-135.0). Статистички значајна разлика је била присутна и у вредностима CRP у све три терапијске у односу на контролну групу ($p < 0.001$) (Табела 17).

Табела 17. Вредности инфламацијских маркера у односу на врсту терапије

	MTX (n=31)	MTX+TNFi (n=70)	TCZ (n=43)	Контролна група (n=45)	p
SE mm/h, медијана (ранг)	22.0 (2.0-74.0)	17.0 (2.0-85.0)	5.0 (1.0-32.0)	30.0 (6.0-135.0)	< 0.001
CRP mg/l, медијана (ранг)	3.0 (0.0-91.0)	2.9 (0.0-40.1)	0.4 (0.0- 8.0)	8.2 (0.0-101.8)	< 0.001

5.3.2. Имуносеролошки параметри испитиване популације у односу на терапијску групу

Кључну улогу у дијагнози и прогнози РА болесника има присуство или одсуство као и концентрација RF. Дистрибуција испитаника према вредностима RF и врсти терапије испитивана је коришћењем *Fisher*-овог теста. У односу на вредности реуматоидног фактора, постојала је хомогеност у терапијским групама. Није уочена статистички значајна разлика у учесталости RF у испитиваним групама (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће; $p=0.326$) (Табела 18).

Табела 18. Дистрибуција испитаника према вредностима RF и врсти терапије

	MTX		MTX+TNFi		TCZ		Контролна група	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Негативан	1	3.2	9	12.9	3	7.0	2	4.4
Позитиван	30	96.8	61	87.1	40	93.0	43	95.6
Укупно	31	100.0	70	100.0	43	100.0	45	100.0

Anti-CCP At су високо специфична и предиктивна антитела и представљају главну серолошку подршку поред RF како за постављање дијагнозе тако и за прогнозу ових болесника. Дистрибуција испитаника према вредностима antiCCP At и врсти терапије испитивана је коришћењем *Fisher*-овог теста. Није уочена статистички значајна разлика у учесталости antiCCP At у испитиваним групама (*Fisher*-ов тест тачне вероватноће; $p=0.607$) (Табела 19).

Табела 19. Дистрибуција испитаника према вредностима antiCCP At и врсти терапије

	MTX		MTX+TNFi		TCZ		Контролна група	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Негативан	2	6.5	10	14.3	3	7.0	4	8.9
Позитиван	29	93.5	60	85.7	40	93.0	41	91.1
Укупно	31	100.0	70	100.0	43	100.0	45	100.0

5.4. Активност болести испитиване популације

Вредности композитних индекса DAS28 SE, CDAI и SDAI су били значајно нижи у испитиваним групама лечених TCZ и групи на комбинованој терапији MTX+TNFi у поређењу са контролном групом на истом нивоу вероватноће $p < 0.001$ (Табела 20). Резултати нису показали значајну разлику између испитаника лечених монотерапијом MTX и контролне групе.

Табела 20. Композитни индекси активности болести испитиване популације у односу на терапијску групу

	MTX (n=31)	MTX+TNFi (n=70)	TCZ (n=43)	Контролна група (n=45)	p
DAS28 SE (X±SD)	4.4±1.3 p=0.128	3.6±1.1 *p<0.001	2.7±0.7 *p<0.001	5.0±1.5	<0.001
CDAI, медијана (опсег)	16.0 (2.0-38.0) p=0.828	11.5 (1.5-42.0) *p<0.001	10.5 (6.0-26.0) *p<0.001	24.0 (2.0-45.8)	<0.001
SDAI, медијана (опсег)	16.3 (2.0-45.1) p=0.640	12.0 (2.0-35.6) *p=0.001	9.9 (3.0-27.0) *p<0.001	24.1 (2.0-47.4)	<0.001

Вредности за DAS28SE у односу на групе не одступају од нормалности, па су анализиране ANOVA. Вредности за CDAI и SDAI су одступиле од нормалне дистрибуције и пријављене су као медијана (опсег).

*Све разлике између група биле су високо статистички значајне.

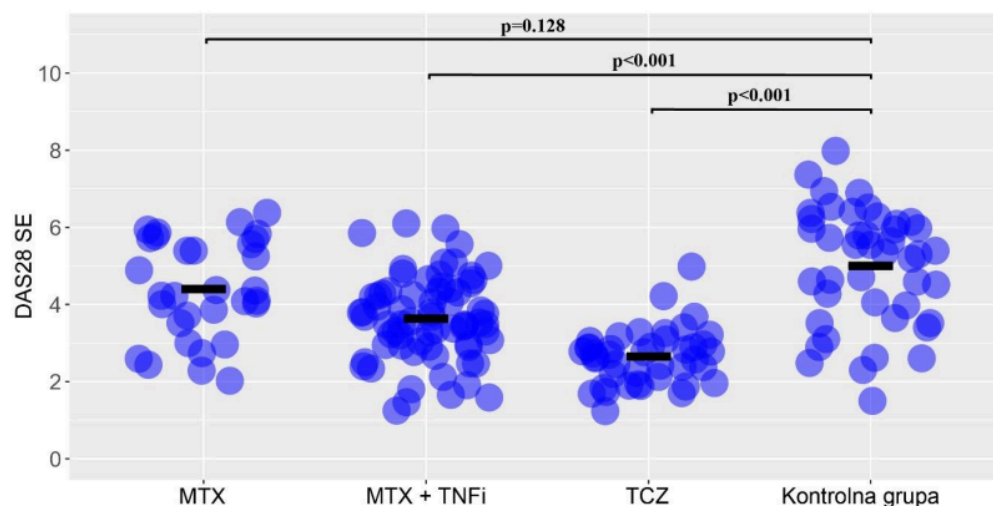
Анализом статистичке значајности разлика у вредностима DAS28 SE скорa у односу на врсту терапије показано је да испитаници на терапији тоцилизумабом имају високо статистички значајно ниже вредности DAS28 SE у односу на испитанике контролне групе (2.7±0.7 vs 5.0±1.5; $p < 0.001$) као и у односу на групу која је примала

само MTX (2.7 ± 0.7 vs 4.4 ± 1.3 ; $p < 0.001$). Висока статистичка значајност уочена је и између групе испитаника третираној комбинованом терапијом MTX+TNFi у односу контролну групу (3.6 ± 1.1 vs 5.0 ± 1.5 ; $p < 0.001$). Није нађена значајна разлика у просечним вредностима у групи испитаника лечених метотрексатом у односу на контролну групу. (4.4 ± 1.3 vs 5.0 ± 1.5 ; $p = 0.128$) (Табела 21, Графикон 6).

Табела 21. Статистичке значајности разлика у вредностима DAS28 SE у односу на врсту терапије

	Контролна група	MTX	MTX+TNFi
MTX	0.128		
MTX + TNF	<0.001	0.014	
TCZ	<0.001	<0.001	<0.001

Графикон 6. Вредности DAS28 SE у односу на врсту терапије

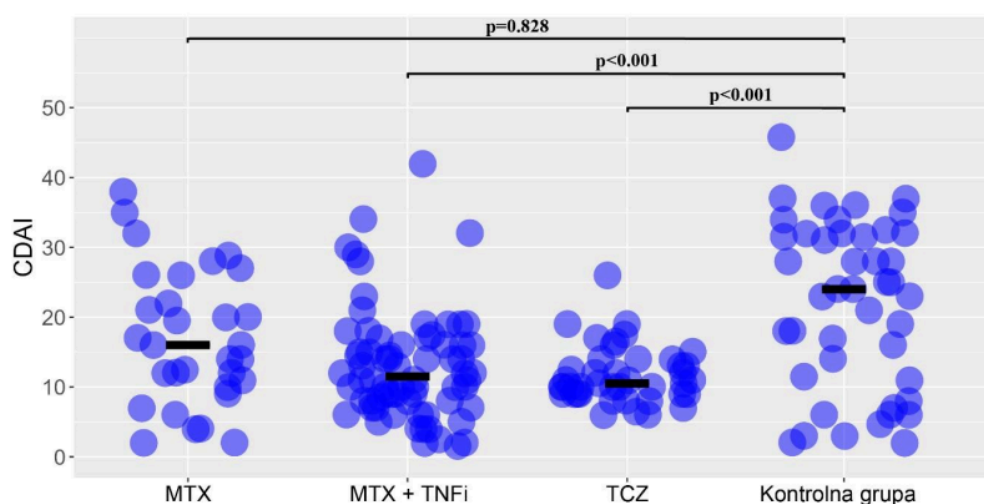


Анализом статистичке значајности разлика у вредностима CDAI скова у односу на врсту терапије показано је да су испитаници на терапији TCZ имали високо статистички значајно ниже вредности CDAI скова у односу на испитанике контролне групе 10.5 ($6.0-26.0$) vs 24.0 ($2.0-45.8$); $p < 0.001$, као и у односу на групу испитаника који су примали само MTX 10.5 ($6.0-26.0$) vs 16.0 ($2.0-38.0$); $p = 0.029$.

Сличне резултате добили смо и анализом података добијених у групи испитаника који су били на комбинованој терапији MTX+TNFi. Ови пацијенти су такође имали значајно ниже вредности CDAI скова у односу на испитанике који су били без терапије 11.5 ($1.5-42.0$) vs 24.0 ($2.0-45.8$); $p < 0.001$. Није било значајне разлике вредности CDAI скова у групи испитаника лечених MTX у односу на контролну групу 16.0 ($2.0-38.0$) vs 24.0 ($2.0-45.8$); $p = 0.828$ (Табела 22, Графикон 7).

Табела 22. Статистичке значајности разлика у вредностима CDAI у односу на врсту терапије

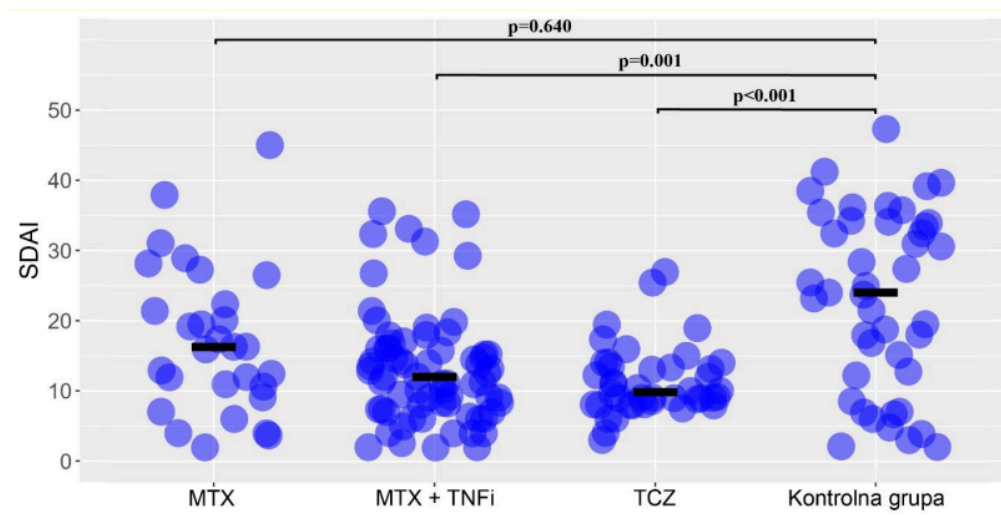
	Контролна група	MTX	MTX+TNFi
MTX	0.828		
MTX+TNFi	<0.001	0.327	
TCZ	<0.001	0.029	1.000

Графикон 7. Вредности CDAI у односу на врсту терапије

Постоји разлика у вредностима SDAI композитног индекса између испитиваних група. Показано је да су испитаници на терапији TCZ имали високо статистички значајно ниже вредности SDAI индекса у односу на испитанике контролне групе 9.9 (3.0-27.0) vs 24.1 (2.0-47.4); $p<0.001$. Испитаници лечени комбинованом терапијом MTX+TNFi имали су значајно ниже вредности SDAI индекса 12.0 (2.0-35.6) у поређењу са контролном групом 24.1 (2.0-47.4); $p=0.001$, док значајна разлика није виђена између групе лечене метотрексатом и контролне групе без DMARD терапије ($p=0.640$) (Табела 23, Графикон 8).

Табела 23. Статистичке значајности разлика у вредностима SDAI у односу на врсту терапије

	Контролна група	MTX	MTX+TNFi
MTX	0.640		
MTX+TNFi	0.001	0.557	
TCZ	<0.001	0.128	1.000

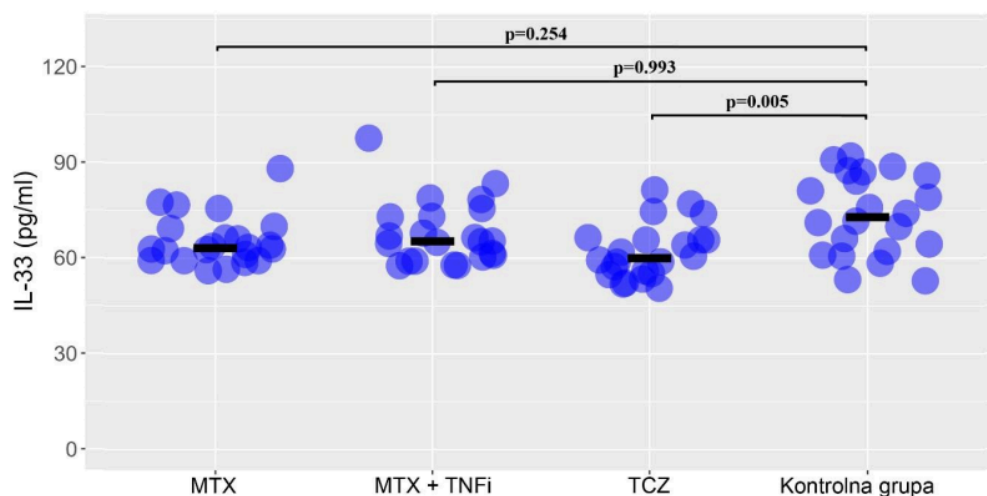
Графикон 8. Вредности SDAI у односу на врсту терапије

5.5. Цитокински профил испитиване популације

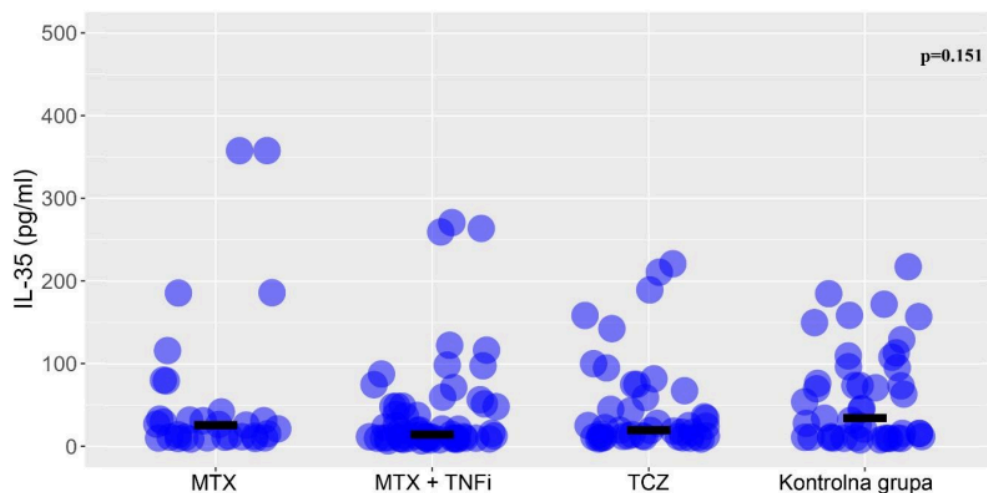
У оквиру даље анализе, испитане су серумске вредности IL-33, IL-35 и IL-41 и њихова потенцијална повезаност са различитим терапијским модалитетима и степеном активности болести.

5.5.1. Анализа серумских вредности цитокина IL-33, IL-35, IL-41 између група

Све испитиване групе показале су ниже серумске вредности IL-33 у поређењу са контролном групом. Најзначајнија разлика у вредностима IL-33 у серуму забележена је између групе испитаника лечене TCZ 60.1 pg/ml (50.6-81.5) и контролне групе без DMARD терапије 72.9 pg/ml (52.9-92.2); $p=0.005$ (Графикон 9, Табела 24).

Графикон 9. Вредности IL-33 у односу на врсту терапије

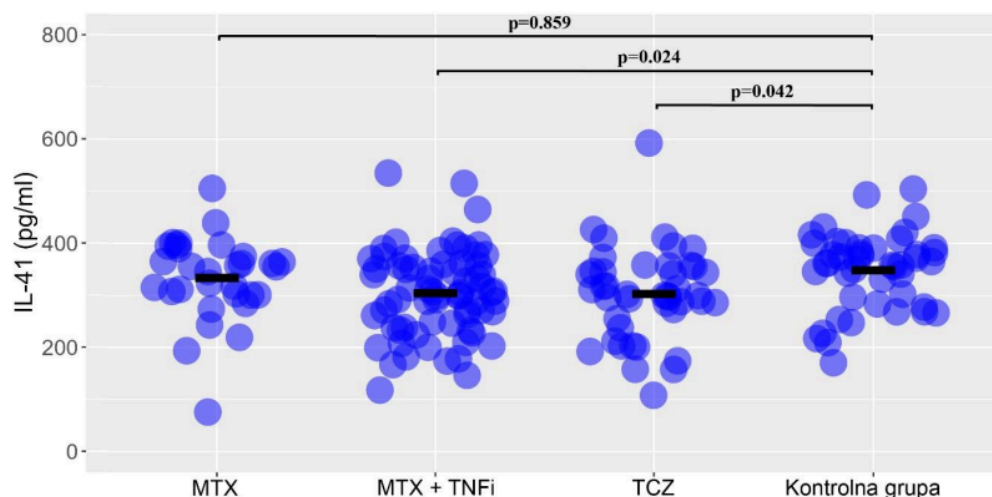
Иако су забележене нумерички ниже вредности IL-35 у серуму у све три терапијске групе – MTX: 26.0 pg/ml (9.0-358.0); MTX+TNFi: 14.5 pg/ml (7.0-271.0); TCZ: 19.9 pg/ml (9.1-221.2) у односу на контролну групу 34.5 pg/ml (8.0-217.6), статистичка значајност није нађена ($p=0.151$). С обзиром на то да не постоји статистички значајна разлика у серумским вредностима IL-35 у односу на врсту терапије даља статистика између група није рађена (Графикон 10, Табела 24).

Графикон 10. Вредности IL-35 у односу на врсту терапије

Постоји статистички значајна разлика у серумским вредностима IL-41 у односу на врсту терапије ($p=0.013$). Анализом статистичке значајности разлика у вредностима IL-41 у односу на врсту терапије показано је да испитаници на терапији тоцилизумабом

имају статистички значајно ниже вредности IL-41 у односу на испитанике контролне групе 302.6 ± 87.3 pg/ml vs 348.3 ± 72.8 pg/ml; $p=0.042$. Слични резултати забележени су и између групе лечене комбинованом терапијом MTX+TNFi: 304.1 ± 81.4 pg/ml и контролне групе без DMARD терапије 348.3 ± 72.8 pg/ml; $p=0.024$ (Графикон 11, Табела 24).

Графикон 11. Вредности IL-41 у односу на врсту терапије



Табела 24. Вредности цитокина у односу на врсту терапије

	MTX (n=31)	MTX+TNFi (n=70)	TCZ (n=43)	Контролна група (n=45)
IL-33 (pg/ml), медијана (опсег)	63.2 (56.1-88.1) $p=0.254$	65.3 (57.6-97.7) $p=0.993$	60.1 (50.6-81.5) $\ddagger p=0.005$	72.9 (52.9-92.2)
IL-35 (pg/ml) медијана (опсег)	26.0 (9.0-358.0)	14.5 (7.0-271.0)	19.9 (9.1-221.2)	34.5 (8.0-217.6) $p=0.151$
IL-41 (pg/ml) ($\bar{X} \pm SD$)	333.4 ± 79.5 $p=0.859$	304.1 ± 81.4 $\dagger p=0.024$	302.6 ± 87.3 $*p=0.042$	348.3 ± 72.8

Вредности за IL-41 у односу на групе не одступају од нормалности, па су анализирани ANOVA. Вредности за IL-33 и IL-35 су одступиле од нормалне дистрибуције и пријављене су као медијана (опсег) и анализирани као *Kruskal-Wallis* тест.

$\ddagger$ Односи се на статистички значајне разлике анализирани *Kruskal-Wallis* тестом ($p=0,005$) између групе на терапији TCZ и контролне групе.

*Односи се на статистички значајне разлике анализирани путем ANOVA ($p=0,042$) између групе на терапији тоцилизумабом и пацијената без DMARD терапије.

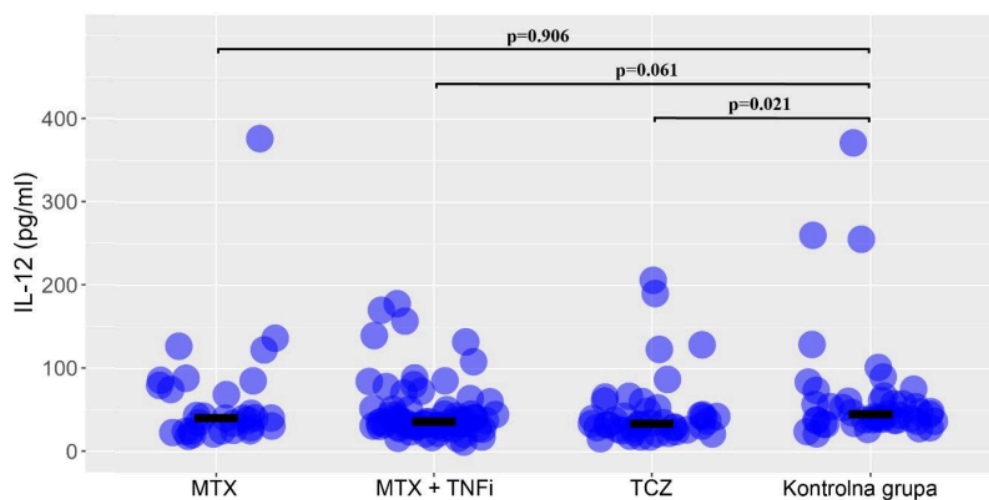
$\dagger$ Односи се на статистички значајне разлике анализирани путем ANOVA ($p=0,024$) између групе на терапији MTX+TNFi и контролне групе без DMARD терапије.

Ради графичке илустрације идентичне вредности приказујемо и у облику графикана.

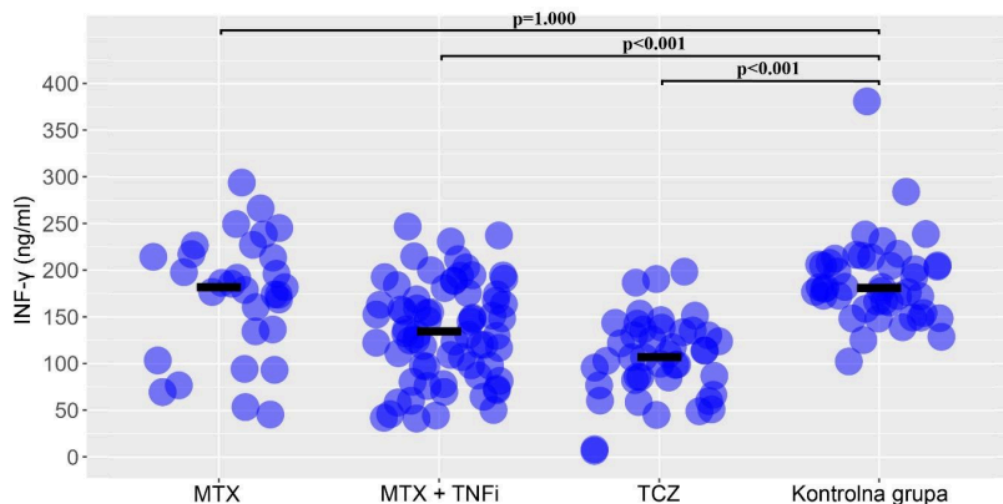
5.5.2. Анализа серумских вредности цитокина Th1 имунског одговора између група

Као најзначајнији представници Th1 имунског одговора анализирани су IL-12 и IFN- γ . Постоји статистички значајна разлика у вредностима IL-12 у односу на врсту терапије (χ -kvadrat=9.788; DF=3; $p=0.020$). Испитаници контролне групе имају значајно више вредности IL-12 у односу на испитанике лечене тоцилизумабом (66.2 ± 66.9 pg/ml vs 48.0 ± 41.4 pg/ml; $p=0.024$) (Графикон 12).

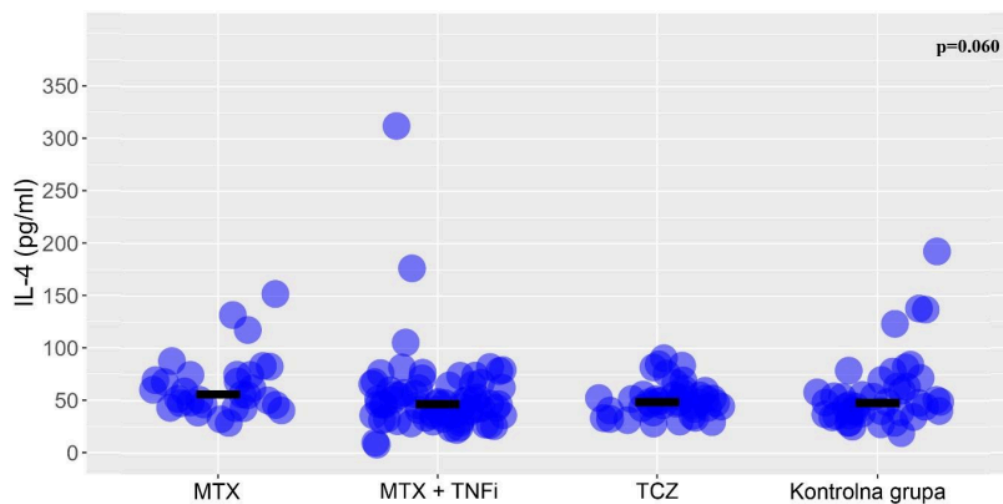
Графикон 12. Вредности IL-12 у односу на врсту терапије



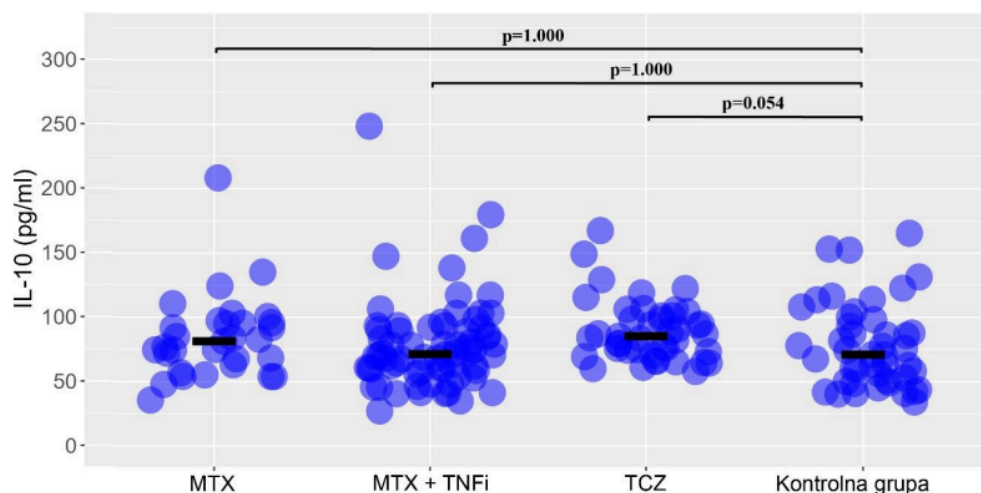
Постоји статистички значајна разлика у вредностима IFN- γ у односу на врсту терапије (χ -kvadrat=54.692; DF=3; $p<0.001$). Испитаници лечени комбинованом терапијом MTX+TNFi имали су значајно ниже вредности IFN- γ у односу на испитанике без болест модификујуће терапије (135.4 ± 51.7 ng/ml vs 188.1 ± 45.0 ng/ml; $p<0.001$) као и у односу на испитанике лечене TCZ (135.4 ± 51.7 ng/ml vs 106.4 ± 43.0 ng/ml; $p=0.012$). Испитаници на терапији TCZ имали су високо статистички значајно ниже вредности IFN- γ у односу на испитанике контролне групе (106.4 ± 43.0 ng/ml vs 188.1 ± 45.0 ng/ml; $p<0.001$) и групе лечене MTX (106.4 ± 43.0 ng/ml vs 173.5 ± 64.0 ng/ml; $p<0.001$). Статистичка значајност забележена је и у односу на болеснике лечене комбинованом терапијом MTX+TNFi (106.4 ± 43.0 ng/ml vs 135.4 ± 51.7 ng/ml; $p=0.046$) (Графикон 13).

Графикон 13. Вредности серумских концентрација INF- γ у односу на врсту терапије**5.5.3. Анализа серумских вредности цитокина Th2 имунског одговора између група**

Као најзначајнији представници Th2 имунског одговора анализирани су IL-4 и IL-10. Не постоји статистички значајна разлика у вредностима IL-4 у односу на врсту терапије (χ -kvadrat test=7.394; DF=3; $p=0.060$) (Графикон 14).

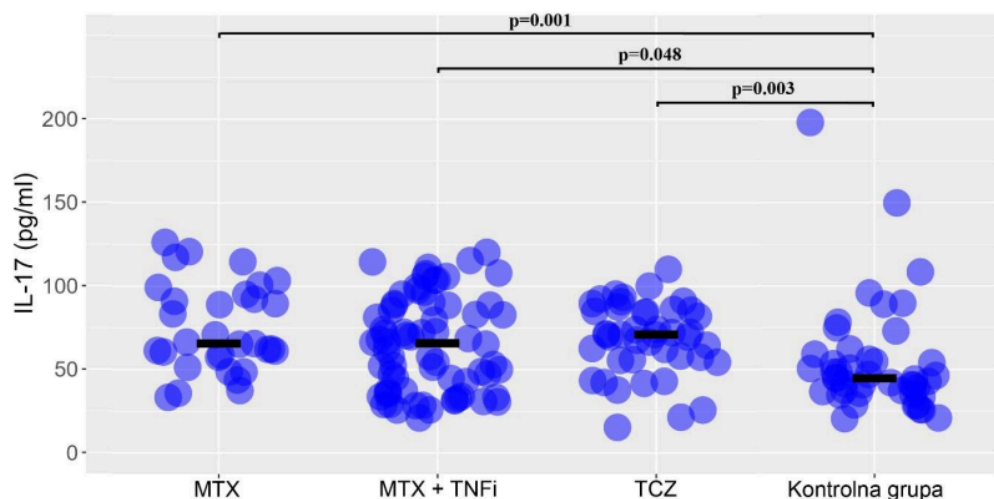
Графикон 14. Вредности серумских концентрација IL-4 у односу на врсту терапије

Показана је статистички значајна разлика у вредностима IL-10 између испитиваних група (χ -kvadrat test=10.141; DF=3; $p=0.017$). Уочено је повећање серумских вредности IL-10 код испитаника на терапији TCZ у поређењу са контролном групом (89.6 ± 23.6 pg/ml vs 78.2 ± 33.0 pg/ml); при чему је уочена разлика била на граници статистичке значајности ($p=0.054$) (Графикон 15).

Графикон 15. Вредности серумских концентрација IL-10 у односу на врсту терапије

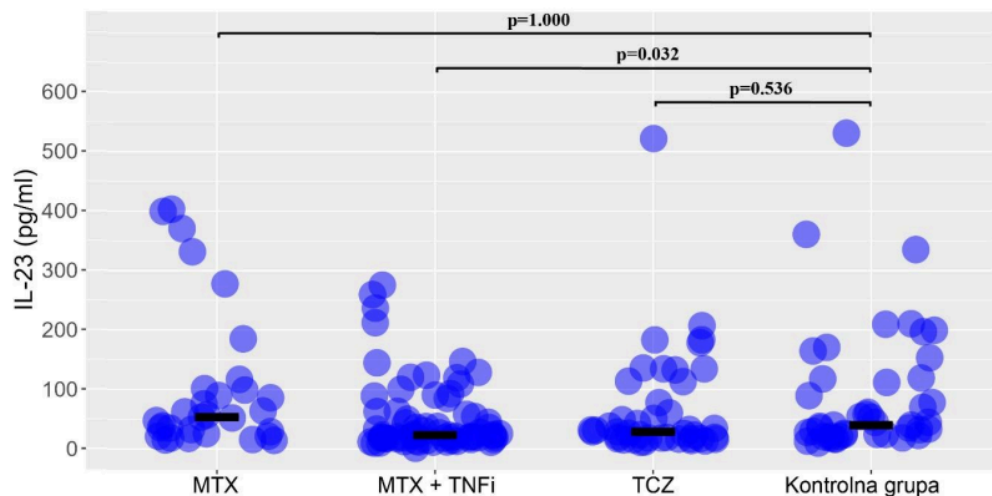
5.5.4. Анализа серумских вредности цитокина Th17 имунског одговора између група

Као најзначајнији представници Th17 имунског одговора анализирани су IL-17 и IL-23. Постоји статистички значајна разлика у вредностима IL-17 у зависности од врсте терапије (χ -kvadrat=17.874; DF=3; $p<0.001$). Утврђене су статистички значајно ниже вредности IL-17 код новодијагностикованих испитаника у поређењу са испитаницима леченим MTX (54.1 ± 33.1 pg/ml vs 74.7 ± 26.4 pg/ml; $p=0.001$). MTX+TNFi (54.1 ± 33.1 pg/ml vs 64.9 ± 28.1 pg/ml; $p=0.048$) и тоцилизумабом (54.1 ± 33.1 pg/ml vs 68.6 ± 21.5 pg/ml; $p=0.003$) (Графикон 16).

Графикон 16. Вредности серумских концентрација IL-17 у односу на врсту терапије

Постоји статистички значајна разлика у вредностима IL-23 у зависности од врсте терапије (χ -kvadrat=12.152; DF=3; $p=0.007$). Испитаници лечени комбинованом терапијом MTX+TNFi имају значајно ниже вредности IL-23 у односу на испитанике који су били без терапије (52.3 ± 60.6 pg/ml vs 89.6 ± 107.1 pg/ml; $p=0.032$). Статистички значајна разлика није утврђена између преостале две терапијске групе у поређењу са контролном групом која није примала DMARD терапију MTX (103.1 ± 120.3 pg/ml vs 89.6 ± 107.1 pg/ml; $p=1.000$); TCZ (67.8 ± 90.8 pg/ml vs 89.6 ± 107.1 pg/ml; $p=0.536$) (Графикон 17).

Графикон 17. Вредности серумских концентрација IL-23 у односу на врсту терапије



5.6. Модели униваријантне и мултиваријантне робусне регресије

Коришћењем модела униваријантне робусне регресије показана је зависност између MTX и TCZ са концентрацијама IL-33 у серуму код пацијената са РА. И MTX ($p=0.029$) и TCZ ($p=0.004$) доводе до снижења вредности IL-33. У униваријантним моделима робусне регресије са вишим вредностима IL-33 повезане су више вредности DAS28 SE ($B=2.068$; $p=0.008$) и више вредности CDAI ($B=0.238$; $p=0.036$).

Даљим поступком урађена је мултиваријантна робусна регресија.

У модел мултиваријантне робусне регресије са вредностима IL-33 као зависном варијаблом укључене су оне варијабле које су у униваријантним моделима биле статистички значајне на нивоу значајности 0.05. Због мултиколинеарности са варијаблом „терапија“, варијабле DAS28 SE и CDAI нису укључене у мултиваријантни модел.

У мултиваријантном моделу није потврђена статистичка значајност, јер ниједна од анализираних варијабли није издвојена као значајан предиктор (Табела 25).

Табела 25. Робусна регресија са вредностим IL-33 као зависном варијаблом

Варијабла	Униваријантна		Мултиваријантна	
	B	p	B	p
Терапија				
Контролна група				
MTX	-9.023	0.029	-6.871	0.088
MTX+TNFi	-7.308	0.095	-3.293	0.497
TCZ	-12.306	0.004	-7.302	0.184
Пол	-2.082	0.616		
Старост	0.148	0.203		
Дужина трајања болести (месеци)	-0.028	0.034	-0.006	0.673
RF	-1.130	0.780		
Anti CCP at	1.698	0.573		
SE	0.169	<0.001	0.082	0.519
CRP	0.189	0.004	0.043	0.730
Број отечених зглобова	0.530	0.206		
VAS болесника	0.058	0.250		
HAQ	0.934	0.627		
RTG стадијум	-1.467	0.352		
Пушење	2.444	0.308		
Коморбидитети	3.693	0.121		
DAS28 SE	2.068	0.008		
CDAI	0.238	0.036		

⁶ У модел мултиваријантне робусне регресије са вредностима IL-35 као зависном варијаблом укључене су оне варијабле које су у униваријантним моделима биле статистички значајне на нивоу значајности 0.05. Због мултиколинеарности са варијаблом „терапија“, варијабле DAS28 SE и CDAI нису укључене у мултиваријантни модел.

У мултиваријантном моделу ниједна варијабла није статистички значајан предиктор (Табела 26).

Табела 26. Робусна регресија са вредностим IL-35 као зависном варијаблом

Варијабла	Униваријантна		Мултиваријантна	
	B	p	B	p
Терапија				
Контролна група				
MTX	-1.260	0.857		
MTX+TNFi	-2.729	0.657		
TCZ	-0.831	0.891		
Пол	-5.601	0.247		
Старост	0.021	0.818		
Дужина трајања болести (месеци)	-0.023	0.296		
RF	8.127	0.018	7.084	0.077
Anti CCP at	6.779	0.048	1.376	0.760
SE	0.100	0.770		
CRP	0.099	0.413		
Број отечених зглобова	0.519	0.482		
VAS болесника	0.077	0.548		
HAQ	-0.451	0.800		
RTG стадијум	-1.703	0.381		
Пушење	5.073	0.144		
Коморбидитети	3.627	0.144		
DAS28 SE	0.620	0.709		
CDAI	0.151	0.570		

Модел униваријантне робусне регресије указао је на постојање зависности између примене MTX+TNFi и TCZ и вредности IL-41 у серуму пацијената са РА. MTX+TNFi је смањио концентрацију IL-41 у серуму ($p=0.05$), што је показао и TCZ ($p=0.009$). У униваријантним моделима робусне регресије са вишим вредностима IL-41 повезане су више вредности DAS28 SE ($B=14.717$; $p<0.001$) и више вредности CDAI ($B=1.494$; $p=0.017$).

Након тога, спровели смо и мултиваријантну робусну регресију.

У модел мултиваријантне робусне регресије са вредностима IL-41 као зависном варијаблом укључене су оне варијабле које су у униваријантним моделима биле статистички значајне на нивоу значајности 0.05. Због мултиколинеарности са варијаблом „терапија“, варијабле DAS28 SE и CDAI нису укључене у мултиваријантни модел.

Статистички значајан предиктор виших вредности IL-41 била је варијабла пушење ($B=33.635$; $p=0.009$) (Табела 27).

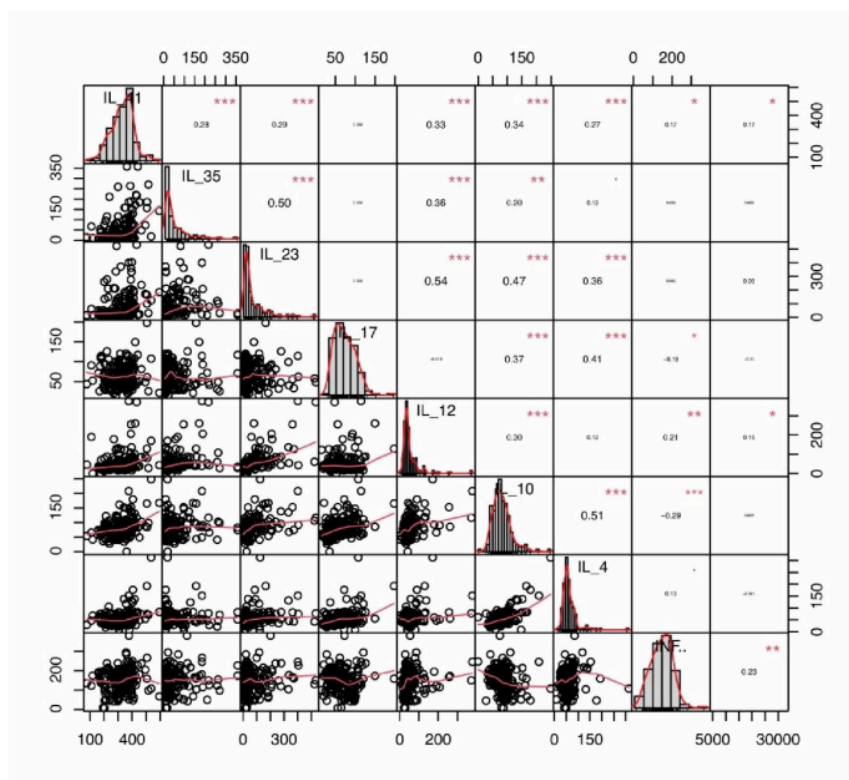
Табела 27. Линеарна регресија са вредностима IL-41 као зависном варијаблом

Варијабла	Униваријантна		Мултиваријантна	
	B	p	B	p
Терапија				
Контролна група				
MTX	-14.850	0.431	-5.121	0.802
MTX+TNFi	-44.148	0.005	-36.350	0.051
TCZ	-45.635	0.009	-30.593	0.180
Пол	-26.710	0.083		
Старост	0.502	0.295		
Дужина трајања болести (месеци)	-0.037	0.553		
RF	-7.660	0.730		
Anti CCP at	-0.953	0.962		
SE	0.758	0.005	0.440	0.180
CRP	0.541	0.176		
Број отечених зглобова	5.275	0.009	1.826	0.455
VAS болесника	0.388	0.187		
HAQ	-12.350	0.221		
RTG стадијум	-4.561	0.512		
Пушење	33.073	0.012	33.635	0.009
Коморбидитети	5.109	0.676		
DAS28 SE	14.717	<0.001		
CDAI	1.494	0.017		

Постоји статистички значајна осредња позитивна повезаност вредности IL-41 и IL-10 ($\rho=0.33$; $p<0.001$). Више вредности IL-41 повезане су са вишим вредностима IL-10 (Графикон 18).

Постоји статистички значајна слаба позитивна повезаност вредности IL-41 и IL-35 ($\rho=0.28$; $p<0.001$), IL-23 ($\rho=0.27$; $p<0.001$), IL-12 ($\rho=0.29$; $p<0.001$), IL-4 ($\rho=0.28$; $p<0.001$) и INF- γ ($\rho=0.18$; $p=0.013$). Више вредности IL-41 повезане су са вишим вредностима наведених варијабли (Графикон 18).

Графикон 18. Корелациона матрица цитокина



6. Дискусија

У овој студији, по први пут смо показали да IL-33 и IL-41 могу бити показатељи терапијског одговора и прогностички фактори којима би се могла предвидети успешност различитих терапијских опција за лечење пацијената који болују од реуматоидног артритиса.

Анализом резултата показали смо да третман пацијената оболелих од РА имуномодулаторним лековима значајно ублажава све клиничке параметре активности болести:

- Показано је да монотерапија TCZ и комбинована терапија MTX+TNFi значајно смањују број болних као и број отечених зглобова код пацијената у односу на конвенционалну терапију.
- Такође смо уочили да пацијенти који су били на терапији TCZ као и комбинованој терапији MTX+TNFi имају значајно ниже вредности глобалне процене активности болести мерене визуелном аналогном скалом.
- Анализом процена интензитета бола мерених преко VAS скале показано је да испитаници у све три терапијске групе имају статистички значајно ниже вредности VAS бола у односу на контролну групу.
- На основу резултата глобалне процене активности болести од стране лекара мерених преко VAS скале утврђено је да све три терапијске групе имају значајно ниже показатеље активности болести у поређењу са контролном групом.
- Испитаници лечени комбинованом терапијом MTX+TNFi као и они лечени TCZ имали су нумерички више вредности HAQ индекса који детерминише функцијску способност испитиване популације.

Даљим проучавањем нивоа IL-33 у серуму пацијената са РА примећено је да TCZ највише смањује концентрације овог цитокина, док комбинована терапија MTX+TNFi као и монотерапија MTX такође смањују ниво IL-33, али без значаја у поређењу са контролном групом пацијената без DMARD терапије.

Занимљиво је да ниједан од терапијских модалитета није показао никакав утицај на концентрацију IL-35 у нашем истраживању иако су бројне студије указале на његову улогу у патогенези ове болести.

Показали смо значајну повезаност серумске концентрације IL-41 са појединим терапијским опцијама. Третман пацијената TCZ и третман комбинованом терапијом MTX+TNFi значајно снижавају концентрације серумског IL-41 код пацијената оболелих од РА.

Примарни значај овог истраживања огледа се у потенцијалној верификацији да различити терапијски приступи утичу на параметре активности болести и на нивое имунорегулаторних цитокина у серуму болесника са реуматоидним артритисом чиме би се потврдила њихова улога у патогенези ове болести.

6.1. Утицај различитих терапијских модалитета на социо-демографске и клиничке карактеристике испитиване популације

У овом истраживању учествовало је укупно 189 испитаника којима је дијагностикован РА. У складу са претходним истраживањима (197) и у нашој кохорти показана је већа учесталост жена у односу на мушкарце (Графикон 1) што је и очекивано узимајући у обзир значај полних хормона у етиологији ове болести. У односу на заступљеност полова постојала је хомогеност у терапијским групама.

Литературни подаци показују да се РА често развија у четвртој и петој деценији живота и да његова инциденција расте са старењем (198). Просечна старост испитаника у нашем истраживању била је 57.9 ± 12.6 година.

Испитивањем старости испитаника у односу на врсту терапије показано је да су испитаници на терапији MTX+TNFi као и испитаници лечени монотерапијом TCZ били значајно млађи у односу на испитанике лечене MTX и испитанике контролне групе без DMARD терапије (Табела 2). Разлика у старосној граници код испитиваних група може се објаснити неопходном селекцијом пацијената са мање коморбидитета која представља услов за терапију биолошким лековима.

Показана је и значајна разлика дужине трајања болести у односу на врсту терапије. Контролна група испитаника има значајно краће трајање болести у односу на испитанике у све три терапијске групе (Табела 4) што је и очекивано обзиром да су то у већини случајева новодијагностиковани пацијенти.

Бројни подаци из литературе указују на високу учесталост коморбидитета код пацијената са РА, најчешћи су кардиоваскуларни поремећаји, нарочито артеријска хипертензија, болести бубрега, плућа (199) као и шећерна болест. У нашој кохорти (Графикон 2) хипертензија је била заступљена код 54% болесника што представља нешто већи проценат у односу на друга истраживања (200). Остале кардиоваскуларне поремећаје имало је 7%, док је шећерна болест била заступљена у око 4% испитаника што је у корелацији са другим истраживањима (201).

Међу променљивим факторима ризика, конзумирање дувана представља најзначајнији еколошки фактор за настанак РА. Дужина временског интервала активног пушачког стажа је директно повезана са развојем РА и удвостручује ризик након 20 година код особа оба пола (202). У нашој испитиваној популацији 35% испитаника је имало навику пушења.

Налаз радиографије шака и стопала био је доступан код 181 испитаника. Анализом анатомских стадијума према *Steinbrocker*-у установљено је да највећи број испитаника, њих 50.3%, припада другом анатомском стадијуму болести (Графикон 3).

Разматрајући клиничке карактеристике болесника показали смо да све три терапијске опције доводе до редукције броја болних зглобова која је највише била изражена у групи болесника лечених TCZ у монотерапији (Табела 5).

Недавна мета-анализа је показала ефикасност лечења реуматоидног артритиса TCZ у односу на плацебо групу (203). Пацијенти лечени TCZ имали су статистички значајно мањи број болних и отечених зглобова и нижу активност болести што су показале и друге добро дизајниране клиничке студије (204–207).

Ова мета-анализа је указала и на статистички значајно већи број пацијената који су достигли ремисију болести у групи са TCZ (208,209).

У нашем истраживању, испитаници у свим терапијским групама имали су значајно мањи број отечених зглобова у односу на испитанике контролне групе. У односу на врсту терапије показано је да испитаници на терапији TCZ и испитаници лечени комбинованом терапијом MTX+TNFi имају високо статистички значајно мањи број отечених зглобова у односу на испитанике контролне групе (Табела 7). Недавна студија (210) која је поредила ефикасност TNF инхибитора и инхибитора рецептора за IL-6 код пацијената са РА показала је упоредиву ефикасност оба лека. Нису забележене статистички значајне разлике у броју отечених и болних зглобова, визуелне аналогне скале бола као и HAQ индекса за инхибиторе рецептора за IL-6 у односу на TNF инхибиторе.

Субјективна мера болесника која процењује бол у зглобовима приказана је помоћу визуелне аналогне скале (VAS). У складу са претходним студијама (211,212) забележили смо сличне просечне вредности VAS бола у нашим испитиваним групама (Табела 11). Показали смо да испитаници лечени различитим терапијским модалитетима имају ниже вредности процене бола у односу на контролну групу без имуномодулаторне терапије (Табела 12). У нашој кохорти најниже просечне вредности бола биле су у групи испитаника лечених тоцилизумабом, 35.70 ± 8.83 mm. Поједине студије су доказале постојање упорног бола упркос достигнутој ремисији болести (213) што представља клинички изазов. Подаци корејског реуматолошког регистра KOBIO (енг. *Korean College of Rheumatology Biologics and Targeted Therapy*) (214) указују да чак 21.5% болесника има упоран бол и поред лечења биолошком или циљаном синтетском терапијом. У овом случају неопходно је извршити детаљну процену клиничких и лабораторијских параметара као и присуства коморбидитета (присуства секундарне фибромијалгије) како би се идентификовали могући други механизми настанка бола. Још увек је непознат тачан механизам модулације бола којим би се објаснила разлика у ефикасности различитих имуномодулаторних лекова.

Последњих година, посебна пажња је посвећена процени здравственог стања мерењем исхода болести. Важну улогу у процени активности болести и одлуци о даљем лечењу имају глобална процена активности болести из перспективе болесника, као и глобална процена активности из перспективе лекара преко визуелне аналогне скале. Поједина клиничка истраживања (215) су указала на неслагања у процени активности болести између пацијената и лекара што је чест пример и у клиничкој пракси. Пристрасност и субјективан осећај су чести узроци неусаглашености са објективним мерама инфламације. Иако су бројне студије показале неслагања, у нашој студији није уочена значајна разлика између глобалне процене активности болести мерене од стране болесника и од стране лекара. Слично нашим, резултати једне мултинационалне неинтервентне студије (216) су показали смањење параметара исхода болести мерених помоћу VAS од стране болесника и лекара у групи болесника на терапији MTX, групи на комбинованој терапији и групи болесника лечених монотерапијом тоцилизумабом. Насупрот томе, њихови резултати указују да не постоји разлика у групи болесника са биолошком терапијом и групи која није третирана биолошком терапијом, што није у складу са нашим резултатима где смо показали да је највећи успех лечења забележен у групи испитаника лечених TCZ а најмањи у групи лечених MTX (Табеле 9 и 13). Ово можемо објаснити различитом селекцијом болесника, краћим трајањем болести и бољом доступности биолошке терапије у свету.

Процена функцијске способности мерена је упитником *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*. Према HAQ индексу сви болесници у тренутку испитивања имали

су тежу функцијску неспособност (градус 2: 1.01-2) што се може објаснити дужином трајања болести која је у тренутку испитивања просечно износила 10.5 година. Испитаници лечени комбинованом терапијом MTX+TNFi као и они лечени TCZ имали су нумерички више вредности HAQ индекса (MTX+TNFi: 1.44 ± 0.68 ; TCZ: 1.51 ± 0.68) у поређењу са контролном групом (1.26 ± 0.43) (Табела 16). Ова разлика може се објаснити чињеницом да се за примену биолошке терапије бирају пацијенти са тежим обликом болести и вишим степеном активности, у складу са критеријумима Листе лекова и надлежне Комисије за одобравање иновативних лекова Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО).

Недавна студија спроведена у Јапану указала је на то да лечење TCZ доводи до значајног побољшања функцијске способности код пацијената са реуматоидним артритисом (217). Међутим, резултати нашег истраживања нису у сагласности са овим налазима, будући да су највеће вредности HAQ индекса забележене управо у групи пацијената лечених TCZ (просечна вредност 1.509 ± 0.686) (Табела 16). Ова несагласност може се делимично објаснити разликама у клиничким карактеристикама испитаника, пре свега краћом дужином трајања болести и бржим увођењем биолошке терапије у њиховој популацији.

6.2. Утицај различитих терапијских модалитета на лабораторијске параметре испитиване популације

Брзина седиментације еритроцита (SE) и серумски ниво Ц-реактивног протеина (CRP) сматрају се објективним маркерима инфламације и саставни су део композитних индекса активности болести DAS28 SE, DAS28 CRP, SDAI, ACR/EULAR ремисија (218).

CRP је инфламацијски протеин акутне фазе и члан породице протеина пентраксина. Синтезише се у јетри и има више функција, као што је активирање комплемента класичним путем и регулисање функције фагоцита (219). CRP је један од најчешће коришћених маркера инфекције и рутински се одређује као маркер системске инфламације у РА (220). Овај протеин акутне фазе инфламације се везује за Fc γ рецепторе и стимулише производњу проинфламаторних цитокина, што за последицу има развој инфламацијског одговора (221). Специфичност CRP је ниска, и пожељно га је користити у комбинацији са другим серумским биомаркерима.

Виши нивои SE и CRP-а повезани су са већом активношћу болести мерену композитним индексима (222), док за CRP постоје докази који указују на његову повезаност са радиографском прогресијом и зглобним оштећењем (223,224).

Испитаници нашег истраживања у свим терапијским групама имали су значајно ниже вредности седиментације еритроцита и CRP у односу на испитанике контролне групе (Табела 17) што је у складу са раније објављеном тајванском студијом (225). Различите терапијске опције редукују системску инфламацију у РА, нивои SE и CRP се смањују током лечења у зависности од класе и механизма дејства лека (226). Познато је да CRP има главну улогу у инфламацијском одговору (227) и да његову производњу подстиче IL-6 (228,229).

У ранијим истраживањима је показано да болесници на терапији TCZ могу имати ниске серумске нивое CRP-а који некада нису у корелацији са степеном инфламације (230). Имајући у виду да је вредност CRP само један од многих параметара за процену активности болести, потребно је узети у обзир да пацијенти могу имати ниске вредности CRP, а истовремено показивати високе вредности других индикатора активности

болести. У таквим случајевима, већи дијагностички значај треба дати клиничким параметрима. У нашем истраживању најниже вредности седиментације еритроцита и серумског нивоа CRP биле су у групи болесника лечених TCZ (Табела 17) што је у складу са већином истраживања (231).

Интеракције између фактора животне средине и генетских ризика одговорне су за асимптоматску и претклиничку аутоимуност коју карактерише рано откривање аутоантитела повезаних са РА, код осетљивих особа, као што су RF и Anti-CCP At (10). Истраживања су показала да позитивност на аутоантитела може претходити годинама пре развоја клинички очигледног РА (232).

Anti-CCP At и RF представљају главне серумске биомаркере; високо су специфична и предиктивна антитела за постављање дијагнозе РА. Поред високих маркера инфламације, позитивни RF и Anti-CCP At, нарочито у високом титру, сматрају се факторима лоше прогнозе (233). У нашој студији испитаници су имали у 95.6% случајева позитиван RF (Табела 18), док су позитивна Anti-CCP At била присутна код 93% (Табела 19) при чему је постојала хомогеност у терапијским групама у односу на ова два имуносеролошка параметра.

6.3. Утицај различитих терапијских модалитета на активност болести испитиване популације

Основни циљеви лечења РА су постизање добре контроле болести, превенција структурних оштећења и нормализација функцијског статуса (234). Потенцира се важност T2T стратегије тј. принципа лечења до постизања циља тј. ремисије или ниске активности болести. Званичне смернице EULAR и ACR групе подржале су овај концепт лечења од оснивања 2010. године и оне су актуелне и у својим најновијим верзијама (150,235).

Ранијих година лечење се заснивало на глукокортикоидима и класичним синтетским лековима који модификују болест попут метотрексата (236). Парадигма лечења је значајно промењена доласком биолошких лекова (150) који су кроз кључне студије показали своју ефикасност и безбедност код пацијената са незадовољавајућим одговором на синтетску терапију (237). Смернице за лечење укључују конвенционалне DMARD, биолошке DMARD или њихову комбинацију. Препоруке националних друштава су да се лечење започне MTX уколико не постоје контраиндикације (238). Препрека прописивању биолошких лекова је и висока цена (239). У случају неефикасности MTX потребно је размотрити различите опције биолошких DMARD (240). Мета-анализа *Hazlewood* и сарадника показала је супериорност комбиноване терапије MTX и већине биолошких лекова у односу на монотерапију MTX (241). И даље остаје дилема међу научницима да ли је боље одмах почети са агресивним, биолошким DMARD као монотерапијом или у комбинацији са метотрексатом, а не самим метотрексатом. Верује се да би овај приступ повећао број пацијената који постижу и остају у ремисији болести (242).

Један од најчешће коришћених композитних индекса мерења активности болести је DAS28 заснован на брзини седиментације еритроцита (DAS28 SE). Ниво активности процењује се на основу броја болних и отечених зглобова, глобалне процене мерене од стране болесника и брзине седиментације еритроцита. Комбинација субјективних и објективних параметара активности болести подједнако даје изbalансирану процену активности болести. У нашем истраживању вредност DAS28 SE била је значајно нижа у

групи лечених TCZ и групи на комбинованој терапији MTX+TNFi у поређењу са контролном групом на истом нивоу значајности $p < 0.001$ (Табела 20). Резултати нису показали значајну разлику између испитаника лечених монотерапијом MTX и контролне групе (Табела 20, Графикон 6).

Доступна литература (243,244) показала је значајну ефикасност монотерапије TCZ у односу на MTX у различитим мерама исхода болести. Готово двоструко већи број болесника лечених TCZ постигао је ремисију болести у 24. недељи мерену DAS28 SE и CDAI индексом, а показана је и значајна ефикасност у смислу постизања доброг EULAR одговора.

Резултати рандомизованих контролисаних студија *HIT-HARD* (245), *GUEPAR* (246), и *OPERA* (247) показали су значајну ефикасност комбиноване терапије адалимумаба и MTX у поређењу са MTX као монотерапијом у смислу постизања терапијског циља мереног DAS28 SE индексом. Сличне резултате пријављују и бројна друга истраживања (248) у којима је поређена ефикасност комбиноване терапије MTX+TNFi у односу на MTX.

Индекси активности болести који су најпре развијени у западним земљама, CDAI и SDAI показују значајну корелацију са DAS28 SE индексом (249,250). CDAI се израчунава на основу броја болних и отечених зглобова, глобалне процене активности мерене од стране болесника и опште процене активности болести од стране лекара док је за израчунавање SDAI уз све ове параметре неопходна и вредност CRP. Поједина истраживања су показала теже постизање CDAI и SDAI ремисије у поређењу са DAS28 SE (235). Наша евалуација индекса активности болести потврђује претходне извештаје о строжим критеријумима ремисије за CDAI и SDAI композитне индексе. Поредишва сва три индекса активности ремисију болести достигло је 4.9% мерену SDAI, 4.3% мерену CDAI и 20.3% мерену DAS28 SE индексом. Вредности сва три композитна индекса биле су упоредиво значајно ниже у групи лечених TCZ и групи на комбинованој терапији MTX+TNFi у поређењу са контролном групом ($p < 0.001$) (Табела 20).

6.4. Утицај различитих терапијских модалитета на серумске концентрације IL-33 код пацијената оболелих од РА

Давне 2008. године, прва студија која је проучавала повезаност IL-33 са инфламацијом зглобова на животињским моделима артритиса била је студија *Damo Xu* и сарадника, који су показали да IL-33 повећава инфламацијски одговор у CIA моделу активирањем мастоцита који производе инфламацијске цитокине IL-6 и IL-1, као и стимулацијом Th2 лимфоцита да производе IL-5 и IL-13 (109). Овај последњи механизам би повећао активацију В лимфоцита и производњу имуноглобулина, погоршавајући процес упале зглобова и стимулисао дегранулацију мастоцита и формирање имунских комплекса са колагеном.

Анализа наших резултата показала је да је најзначајнија разлика у вредностима IL-33 у серуму забележена између групе испитаника лечене TCZ и контролне групе (Табела 24, Графикон 9).

Matsuyama и сарадници (251) су пружили доказе који објашњавају везу између IL-33 и развоја РА код људи. Повишене концентрације IL-33 у серуму и синовијалној течности пацијената са РА, показују позитивну корелацију са активношћу болести.

У нашем истраживању, група испитаника која није примала болест-модификујућу терапију (DMARD) имала је највише серумске концентрације IL-33, при чему је утврђена позитивна корелација између нивоа IL-33 и активности болести. Такође, показали смо да је лечење тоцилизумабом (TCZ) довело до значајног смањења серумског нивоа IL-33 у поређењу са контролном групом која није примала DMARD терапију (Табела 24).

IL-33 се експримира у синовијалној течности пацијената са РА и ослобађају га синовиоцити слични фибробластима након стимулације проинфламацијским цитокинима, TNF- α и IL-1 β (252). Стимулише ослобађање IL-8 код пацијената са РА и на тај начин активира хумане мастоците (110). Недавна истраживања су показала експресију IL-33 у серуму, синовијалној течности и синовији пацијената са РА, као и присуство IL-33 рецептора ST2 код неких пацијената са РА, што додатно указује на потенцијално важну улогу IL-33 у развоју инфламацијских процеса у РА (253).

Међутим, његова функција остаје контроверзна. Многе студије сугеришу да IL-33 подстиче инфламацију зглобова у K/BkN мишјем моделу артритиса са трансфером серума (254), док друге указују да може имати инхибиторни ефекат код истог модела миша (255). Ови контрадикторни резултати могу произаћи из различитих доза примењеног IL-33. Сходно томе, чини се да укупан ефекат IL-33, било да је проинфламацијски или инхибиторни, зависи од његове концентрације.

Неколико студија је доказало да IL-33, у присуству IL-12, може повећати лучење IFN- γ од стране NK ћелија, Т лимфоцита природних убица (NKT ћелија), ILC1 ћелија и Th1 лимфоцита (256–258). Стога, у напредовању реуматске болести, IL-33 може повећати производњу IFN- γ и може појачати имунске ефекте.

6.5. Утицај различитих терапијских модалитета на серумске концентрације IL-35 код пацијената оболелих од РА

Познато је да чланови породице IL-12 цитокина имају кључну улогу у регулисању урођене и адаптивне имуности, као и у лечењу инфламацијских болести (118).

Стога, одржавањем равнотеже између Th17 и Tregs лимфоцита, IL-35 је један од значајнијих цитокина чија концентрација одређује исход РА (117).

Анализа наших резултата показала је да не постоји статистички значајна разлика у вредностима IL-35 у односу на врсту терапије (Табела 24, Графикон 10). Супротно очекиваном, добили смо ниже вредности концентрације IL-35 у све три експерименталне групе које су примале различите терапијске модалитете у поређењу са контролном групом. Узимајући у обзир да TNF- α стимулација побољшава производњу IL-35 у реуматоидним синовијалним фибробластима (енг. *Rheumatoid synovial fibroblasts*, RASF) и да концентрација IL-35 у синовијалној течности/серуму може бити модулисана анти-TNF- α терапијом (259) не изненађује резултат да је концентрација овог цитокина најнижа у групи пацијената који су добијали MTX+TNFi.

Функционална анализа је показала да IL-35 може имати бифункционална својства односно проинфламацијску и антиинфламацијску улогу у развоју реуматских болести (130,260).

Коришћењем имунохистохемијских техника, показано је да IL-35 појачава експресију обе подјединице IL-35 рецептора, p35 and EBI3, као и gp130 ланца у синовијалном ткиву пацијената оболелих од РА. IL-35 подјединице су откривене углавном у моноклеарним инфламацијским ћелијама синовије (261). Ови подаци указују на проинфламацијска својства IL-35 код људи и потенцијалну улогу IL-35 у патогенези РА.

Такође, група аутора описује погоршавајући ефекат трансфера гена IL-35 у аутоимунском и инфламацијском моделу РА (126). Аутори претпостављају да IL-35 активира Tregs кроз регулацију експресије CD39 на овим ћелијама, али да истовремена усходна регулација CD62L спречава њихову миграцију на место инфекције задржавајући их у секундарним лимфоидним органима, чиме онемогућава њихову имunosупресивну улогу.

Насупрот томе, бројна истраживања показују његову антиинфламацијску улогу. Системска примена IL-35 у мишјем моделу РА значајно је смањила клиничке карактеристике артритиса (ерозија костију, оштећење зглобне хрскавице, број артритичних шапа) што је потврђено и смањењем хистолошког оштећења зглобова (127,131). У до сада објављеним студијама, основни имунорегулаторни механизам IL-35 у РА се заснива на инхибицији диференцијације наивних лимфоцита у правцу Th17 и стимулацији Treg лимфоцита (128).

Познато је да Th17 и Treg лимфоцити заузимају значајно место у патогенези РА. Након доласка до синовије зглоба, Th17 лимфоцити започињу лучење IL-17 који у значајној мери доприноси развоју инфламације и последичном уништењу зглоба (262).

IL-17 стимулише макрофаге да производе TNF- α и остеобласте да производе RANKL, који синергистички индукују остеокластогенезу. Поред тога, IL-17 индукује остеокластогенезу само из моноцита у одсуству остеобласта или RANKL (263). Насупрот томе, Treg лимфоцити имају протективну улогу и смањују инфламацију унутар зглоба (264).

IL-35 одржава равнотежу између ових ћелија што индиректно показује његову имунорегулаторну улогу у патогенези РА (129). Једна студија је показала да моноклеарне ћелије периферне крви стимулисане IL-35 инаktivирају диференцијацију Th17 лимфоцита смањењем релативне експресије ROR γ t (нуклеарног рецептора γ t) (130).

Протективна улога IL-35 назначена је и у студији коју су спровели Li и сарадници (128) где је показано да повишене концентрације IL-35 у серуму пацијената оболелих од РА смањују клиничке (број болних и отечених зглобова) и параметаре биохуморалне активности (SE) болести. Са друге стране студије на анималним моделима такође показују да IL-35 појачава експресију остеопротегерина и инхибира експресију RANKL, чиме се смањује прогресија губитка кости у мишјем моделу артритиса изазваног колагеном. Штавише, IL-35 инхибира пролиферацију и промовише апоптозу фибробласта CIA мишева (131). Такође је описан и ефекат IL-35 на остеокластогенезу мишева који се заснива на инхибицији експресије RANKL и повећању експресије OPG (фактор инхибитора остеокластогенезе) у култивисаним фибробластима.

IL-35 дозно зависно смањује ниво експресије RANKL mRNA у хуманим моноцитима (265).

6.6. Утицај различитих терапијских модалитета на серумске концентрације IL-41 код пацијената оболелих од РА

Мали број студија је покушао да утврди потенцијалну улогу IL-41 као биомаркера активности болести и његову улогу у процени исхода болести. Циљ овог истраживања био је испитивање ефикасности MTX, MTX+TNFi и TCZ и њихов утицај на концентрацију IL-41 у серуму РА болесника. Показали смо да сва три терапијска модалитета смањују ниво IL-41 ($p=0.013$); разлике у вредностима цитокина код пацијента код којих је примењена комбинована терапија MTX+TNFi и монотерапија TCZ достижу статистички значај ($p=0.024$, $p=0.042$) у односу на контролну групу (Табела 24, Графикон 11).

Подаци о ефектима различитих третмана на концентрације IL-41 су оскудни. IL-41 је нови имуномодулаторни цитокин повезан са патогенозом различитих инфламацијских болести на животињским и на људским моделима. Постоје подаци који указују да IL-41, поред тога што учествује у инфламацијском одговору код мишева, има значајну хомеостатску улогу (266). Концентрације IL-41 у серуму пацијената са РА су повишене у поређењу са здравим контролама и корелирају са композитним индексом DAS28 SE, CRP и SE (132), потврђујући његову повезаност са инфламацијом и активношћу болести (136).

У нашем испитивању, показали смо да DMARD и комбинације значајно смањују концентрацију IL-41 у серуму (Табела 24). Биолошки DMARD могу имати јачи утицај на имунски одговор и укупну инфламацију код РА болесника због већег ефекта на нивое IL-41 у поређењу са метотрексатом.

Могући механизми који доводе до различитих нивоа IL-41 након третмана различитим DMARD укљученим у ову студију могу бити повезани са другим цитокинима који утичу на његову производњу.

Цитокини TNF- α , IL-17A и IL-17F нису у стању да ефикасно стимулишу синовијалне фибробласте да производе IL-41 када се користе одвојено, један по један; али IL-17A или IL-17F синергистички са TNF- α повећавају производњу IL-41 (133). Ако се концентрације било ког од ова три цитокина смање, смањује се и производња IL-41. Када се упореде особе које су одреаговале на терапију са онима које нису одговориле, након најмање 6 месеци било која од 3 коришћена терапеутска модалитета, нивои IL-17A су били чак и виши него у контролној групи (267). Овај недовољан ефекат на производњу IL-17 и присуство оних који не реагују у нашој студијској популацији, могу бити разлози због којих смо открили да метотрексат има најмањи утицај на IL-41 и разлози због којих неки научници сугеришу да метотрексат као монотерапија може бити погодан само за ране фазе РА (158).

У нашој популацији, инхибитори TNF- α заједно са MTX су смањили концентрацију IL-41 више него сам метотрексат (Графикон 11), вероватно због инхибиције TNF- α , али је концентрација IL-17 била виша у поређењу са вредностима код пацијената који нису примали DMARD (Графикон 16). Ово потврђује значај синергистичког дејства оба цитокина – IL-17 и TNF- α на концентрацију IL-41. Додатно објашњење може бити да

неки TNFi смањују производњу IL-17 за 25%, док MTX има скроман ефекат (268). Сам MTX у нашој студији има благи ефекат на осу IL-23/IL-17. Наша MTX група пацијената имала је највиши ниво IL-23 (Графикон 17). Ово је вероватно због високог процента оних који не реагују на MTX у нашој студијској популацији, с обзиром на то да IL-23 може бити најбољи цитокин за разликовање оних који реагују и оних који не реагују на MTX. Ако је један од главних покретача инфламације IL-23, MTX ће бити неефикасан (269). Иако су неки научници сугерисали да осовина IL-23/IL-17 игра важну улогу у патогенези РА и да би је требало размотрити за развој циљаних терапија (270), наши резултати показују да IL-41 може бити још важнији за патогенезу РА и исходе лечења. Сходно томе, синергистички ефекат IL-17 и TNF- α на концентрацију IL-41 индиректно утиче на РА.

У нашем истраживању TCZ је значајно смањио серумски ниво IL-41 у поређењу са групом пацијената који нису примали DMARD (Табела 24). TCZ је највише редуковао ниво IL-41 у односу на остале две терапијске опције (Табела 24). Међутим, концентрација IL-17 била је већа него у контролној групи. И IL-17 и TNF- α активирају синовијалне фибробласте да производе IL-6 (271). Међутим IL-6 није у стању да се веже за своје рецепторе јер их TCZ блокира. TCZ такође смањује концентрацију TNF- α (272) и тако вероватно смањује IL-41 у нашој студијској популацији, без обзира на више концентрације IL-17.

Забележили смо ниже концентрације IL-41 у групама на TCZ и у групи леченој MTX+TNFi и ниже параметре активности болести у истим групама (Табела 24). Ово потврђује да је клиничка слика пацијента више повезана са концентрацијама IL-41 него IL-17 и да IL-41 може бити један од кључних цитокина у патогенези РА са важнијом улогом у поређењу са IL-17. Наши резултати такође сугеришу да IL-41 може бити користан и као предиктор одговора на лечење, обзиром да су пацијенти са најбољим клиничким исходима имали најниже нивое IL-41.

Као један од циљева, желели смо да откријемо факторе повезане са концентрацијом IL-41. Открили смо да је пушачки статус био једини предиктор који је остао статистички значајан у мултиваријантном регресионом моделу након прилагођавања (Табела 27). Такође смо потврдили да лечење TCZ и комбинованом терапијом MTX+TNFi може бити фактор који утиче на нивое IL-41, али ова повезаност није достигла значај у мултиваријантној анализи (Табела 27). Иако смо показали да ови третмани смањују нивое IL-41, њихове потенцијалне предиктивне вредности тек треба да буду потврђене у будућим студијама.

Најважнији генетски фактор за развој РА су заједнички алели епитопа, али то само по себи не значи клинички развој болести (273). Како је РА мултифакторска болест одређена генетским факторима и факторима животне средине, пушачки статус је најважнији у групи фактора животне средине (274). Пушење је повезано са синтезом RF и Anti-CCP антитела (275), а ризик за развој серопозитивног РА је много већи (276). Пушење има проинфламацијски ефекат, јер стимулише епителне ћелије да луче цитокине који подстичу активацију CD4+ Т лимфоцита, пре свега Th1 и Th17 подтипова, чиме се доприноси развоју и одржавању инфламацијског одговора (277). Пушење такође повећава ниво TNF- α (278) и може бити разлог непотпуног терапијског ефекта TNFi (279). Чињеницом да пушење цигарета повећава и IL-17 и TNF- α може се објаснити његова предикторна улога за повећану концентрацију IL-41.

Подаци о повезаности пушачког статуса, нивоа IL-41 и аутоантитела су још увек недовољно испитани. Докази сугеришу да пушење може бити чвршће повезано са RF

него са Anti-CCP антителима (275). Поред тога, пушење може имати двоструки ефекат. Са једне стране може да измени аутоантигене које имунски систем препознаје, док са друге може да утиче на сам имунски систем. С обзиром да пушење може повећати цитрулизацију антигена и концентрацију IL-41 (280), могло би се очекивати да би смањење IL-41 индиректно довело до смањења Anti-CCP антитела. Међутим, слично *Zhang*-у и сарадницима (136) анализом резултата нисмо пронашли везу између нивоа IL-41 и Anti-CCP антитела. С обзиром на то да се, између осталих аутоантитела, Anti-CCP антитела и RF често јављају заједно у РА, нејасно је да ли је пушачки статус посебно повезан са неким аутоантителима, а са другима не (275). Овом неспецифичношћу може се објаснити недоследност у резултатима и чини се да су потребне даље студије да би се разјаснили укључени механизми.

Закључци

IL-41 представља потенцијални нови биомаркер који би могао значајно допринети процени активности болести, праћењу ефикасности терапије и предвиђању терапијског одговора болесника са реуматоидним артритисом. Подаци из ове студије указују на важну улогу IL-41 у патогенези РА, што додатно наглашава његов потенцијал као нове терапијске мете. Утврђена је повезаност пушења са повишеним серумским концентрацијама IL-41, што сугерише могућу интеракцију фактора животне средине на експресију овог молекула у развоју и прогресији ове болести.

1. Све три терапијске опције (MTX, MTX+TNFi и TCZ) су показале своју ефикасност како преко клиничких и биохуморалних параметара активности тако и преко композитних индекса.
2. Тоцилизумаб и комбинована терапија MTX+TNFi су показали највећу ефикасност у смањењу броја палпаторно осетљивих и отечених зглобова, што сугерише њихову предност у контроли клиничких параметара активности болести.
3. Највећу ефикасност у контроли симптома болести, процењене путем VAS глобал болесника имали су испитаници лечени TCZ и лечени комбинованом терапијом MTX+TNFi.
4. Доказана је и ефикасност примењених терапијских модалитета у редукцији системске инфламације мерене преко брзине SE и нивоа CRP.
5. Значајне разлике у вредностима HAQ индекса након лечења нису уочене између терапијских група и контролне групе, што објашњавамо знатно краћим трајањем болести код испитаника у контролној групи.
6. Највећу ефикасност у редукцији активности болести, процењену путем композитних индекса DAS28 SE, CDAI и SDAI, показале су терапијске опције са TCZ и са комбинованом терапијом MTX+TNFi, што указује на њихову предност у постизању контроле болести код испитаника са РА.
7. Изостанак значајне разлике код испитаника на монотерапији MTX у односу на контролну групу додатно поткрепљује потребу за агресивнијим терапијским приступом у случају перзистентне високе активности болести.
8. Постоји међусобна повезаност концентрација IL-33 и IL-41 у серуму са параметрима активности болести и тежином клиничке слике болесника са РА.
9. Све три терапијске опције су редуковале концентрацију IL-33 у серуму али је највеће смањење забележено у групи леченој TCZ што указује на потенцијалну повезаност IL-33 са IL-6.

10. Серумске концентрације IL-35 нису показале значајне варијације у зависности од терапијског режима, што указује на ограничену осетљивост овог маркера као индикатора ефикасности терапије.
11. Комбинована терапија MTX+TNFi и TCZ значајно су смањиле концентрације IL-41 у серуму, што указује да ови терапијски модалитети могу имати утицај на модулацију IL-41 уз присуство његове значајније улоге у патогенези инфламацијског одговора.
12. Варијабла пушење идентификована је као статистички значајан предиктор повишених серумских концентрација IL-41, што указује на потенцијални утицај пушења на потенцирање инфламацијских медијатора.
13. Постоји позитивна корелација системских вредности IL-41 са вредностима IL-10 као представника Th2 имунског одговора.

Литература

1. Dömen RE. The Antiquity and Origins of Rheumatoid Arthritis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1992 Nov 18;268(19):2649.
2. Aceves-Avila FJ, Medina F, Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):751–7.
3. YEAP SS. Rheumatoid arthritis in paintings: a tale of two origins. *Int J Rheum Dis*. 2009 Dec 23;12(4):343–7.
4. Jonsson R. Erik Waaler (1903–1997): one of the founders of rheumatological immunology who discovered rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1141–2.
5. Pilipović Nada. *Reumatologija*. 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000.
6. Vrhovac Božidar JBRŽVB. *Interna medicina*. 4th ed. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
7. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021 May 11;41(5):863–77.
8. Pavlov-Dolijanovic S, Bogojevic M, Nozica-Radulovic T, Radunovic G, Mujovic N. Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Characteristics and Treatment Options. *Medicina (B Aires)*. 2023 Oct 23;59(10):1878.
9. Paglia MDG, Silva MT, Lopes LC, Barberato-Filho S, Mazzei LG, Abe FC, et al. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Apr 7;16(4):e0248866.
10. GR P, Dihingia P, Jha AK, Gadgade A, Agarwal D. Rheumatoid Arthritis Co-relation with Anti-CCP Antibodies with special reference to its Prevalence in Asymptomatic First-Degree Relatives. *Mediterr J Rheumatol*. 2022;33(1):42.
11. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4(1):18001.
12. Bergstra SA, Sepriano A, Chopra A, Winchow LL, Vega-Morales D, Salomon-Escoto K, et al. Country-level socioeconomic status relates geographical latitude to the onset of RA: a worldwide cross-sectional analysis in the METEOR registry. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1018–24.
13. Finckh A, Gilbert B, Hodgkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Sep 6;
14. Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari P V., Drosos AA. Epidemiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Development. *Mediterr J Rheumatol*. 2023 Dec;34(4):404.

15. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1463–71.
16. Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovic RM, Grujicic-Sipetic S, Guillemin F. SAT0536 Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Serbia (The Eular Study Project). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72:A763.
17. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):30–7.
18. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012 Mar 29;44(3):291–6.
19. Han B, Diogo D, Eyre S, Kallberg H, Zhernakova A, Bowes J, et al. Fine Mapping Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis to Shared and Distinct HLA Alleles by Adjusting for the Effects of Heterogeneity. *The American Journal of Human Genetics*. 2014 Apr;94(4):522–32.
20. Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K, et al. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2022 Nov 4;54(11):1640–51.
21. Messemaker TC, Huizinga TW, Kurreeman F. Immunogenetics of rheumatoid arthritis: Understanding functional implications. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:74–81.
22. Zhu H, Wu LF, Mo XB, Lu X, Tang H, Zhu XW, et al. Rheumatoid arthritis–associated DNA methylation sites in peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):36–42.
23. Huang Y, Wang H, Ba X, Chen Z, Wang Y, Qin K, et al. Decipher manifestations and Treg /Th17 imbalance in multi-staging rheumatoid arthritis and correlation with TSDR/RORC methylation. *Mol Immunol*. 2020 Nov;127:1–11.
24. Meng W, Zhu Z, Jiang X, Too CL, Uebe S, Jagodic M, et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 29;19(1):71.
25. Nemtsova M V., Zaletaev D V., Bure I V., Mikhaylenko DS, Kuznetsova EB, Alekseeva EA, et al. Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Front Genet*. 2019 Jun 14;10.
26. Yang C, Li D, Teng D, Zhou Y, Zhang L, Zhong Z, et al. Epigenetic Regulation in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:859400.
27. Economou A, Mallia I, Fioravanti A, Gentileschi S, Nacci F, Bellando Randone S, et al. The Role of Adipokines between Genders in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 9;25(19):10865.

28. Hang X, Zhang Z, Niu R, Wang C, Yao J, Xu Y, et al. Estrogen Protects Articular Cartilage by Downregulating ASIC1a in Rheumatoid Arthritis. *J Inflamm Res.* 2021 Mar; Volume 14:843–58.
29. Chakraborty D, Sarkar A, Mann S, Monu M, Agnihotri P, Saquib M, et al. Estrogen mediated differential protein regulation and signal transduction in rheumatoid arthritis. *J Mol Endocrinol.* 2022 Mar;
30. Chen H, Zhu H, Zhang K, Chen K, Yang H. Estrogen deficiency accelerates lumbar facet joints arthritis. *Sci Rep.* 2017 May 3;7(1):1379.
31. Ishikawa Y, Terao C. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cells.* 2020 Feb 19;9(2):475.
32. Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, Sayles H, Duryee MJ, Reimold AM, et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology.* 2016 Nov;55(11):1969–77.
33. Zhao SS, Holmes M V, Zheng J, Sanderson E, Carter AR. The impact of education inequality on rheumatoid arthritis risk is mediated by smoking and body mass index: Mendelian randomization study. *Rheumatology.* 2022 May 5;61(5):2167–75.
34. Svendsen AJ, Gervin K, Lyle R, Christiansen L, Kyvik K, Junker P, et al. Differentially Methylated DNA Regions in Monozygotic Twin Pairs Discordant for Rheumatoid Arthritis: An Epigenome-Wide Study. *Front Immunol.* 2016 Nov 17;7.
35. Zhang X, Zhang X, Yang Y, Zhi K, Chen Y, Zhao J, et al. Association between passive smoking and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2023 Mar 11;42(3):663–72.
36. Li Y, Guo R, Oduro PK, Sun T, Chen H, Yi Y, et al. The Relationship Between *Porphyromonas Gingivalis* and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:956417.
37. Kowalska M, Woźniak M, Kijek M, Mitrosz P, Szakiel J, Turek P. Management of validation of HPLC method for determination of acetylsalicylic acid impurities in a new pharmaceutical product. *Sci Rep.* 2022 Jan 6;12(1):1.
38. Mehana ESE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life Sci.* 2019 Oct;234:116786.
39. Zhao T, Wei Y, Zhu Y, Xie Z, Hai Q, Li Z, et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol.* 2022 Sep 8;13.
40. Brandl C, Bucci L, Schett G, Zaiss MM. Crossing the barriers: Revisiting the gut feeling in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2021 Apr 25;51(4):798–810.
41. Li Y, Zhang SX, Yin XF, Zhang MX, Qiao J, Xin XH, et al. The Gut Microbiota and Its Relevance to Peripheral Lymphocyte Subpopulations and Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2021 Jan 8;2021:1–9.

42. Dong Y, Yao J, Deng Q, Li X, He Y, Ren X, et al. Relationship between gut microbiota and rheumatoid arthritis: A bibliometric analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1131933.
43. Kitamura K, Shionoya H, Suzuki S, Fukai R, Uda S, Abe C, et al. Oral and Intestinal Bacterial Substances Associated with Disease Activities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Clinical Study. *J Immunol Res.* 2022;2022:6839356.
44. Bo M, Jasemi S, Uras G, Erre GL, Passiu G, Sechi LA. Role of Infections in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Focus on Mycobacteria. *Microorganisms.* 2020 Sep 23;8(10):1459.
45. Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol.* 2019 Jul 4;45(4):394–412.
46. Miljanovic D, Cirkovic A, Jermic I, Basaric M, Lazarevic I, Grk M, et al. Markers of Epstein–Barr Virus Infection in Association with the Onset and Poor Control of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Microorganisms.* 2023 Jul 31;11(8):1958.
47. Afrasiabi S, Chiniforush N, Partoazar A, Goudarzi R. The role of bacterial infections in rheumatoid arthritis development and novel therapeutic interventions: Focus on oral infections. *J Clin Lab Anal.* 2023 Apr 24;37(8).
48. Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm (Beijing).* 2024 Mar 10;5(3).
49. Haville S, Deane KD. Pre-RA: Can early diagnosis lead to prevention? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022 Mar;36(1):101737.
50. Bemis EA, Demoruelle MK, Seifert JA, Polinski KJ, Weisman MH, Buckner JH, et al. Factors associated with progression to inflammatory arthritis in first-degree relatives of individuals with RA following autoantibody positive screening in a non-clinical setting. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):154–61.
51. Ma H, Liang X, Li SS, Li W, Li TF. The role of anti-citrullinated protein antibody in pathogenesis of RA. *Clin Exp Med.* 2024 Jul 8;24(1):153.
52. Liu J, Gao J, Wu Z, Mi L, Li N, Wang Y, et al. Anti-citrullinated Protein Antibody Generation, Pathogenesis, Clinical Application, and Prospects. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 12;8.
53. Zerrouk N, Miagoux Q, Dispot A, Elati M, Niarakis A. Identification of putative master regulators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts using gene expression data and network inference. *Sci Rep.* 2020 Oct 1;10(1):16236.
54. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Jun 19;8(1):235.
55. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 10;22(20):10922.
56. Nicolò A, Amendt T, El Ayoubi O, Young M, Finzel S, Senel M, et al. Rheumatoid factor IgM autoantibodies control IgG homeostasis. *Front Immunol.* 2022 Oct 21;13.

57. Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 4;21(11):4015.
58. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021 Mar 1;33(3):127–48.
59. Takegahara N, Kim H, Choi Y. RANKL biology. *Bone*. 2022 Jun;159:116353.
60. Pulik Ł, Łęgosz P, Motyl G. Matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a state of the art review. *Rheumatology*. 2023 Jul 2;61(3):191–201.
61. Li S, Yin Y, Yao L, Lin Z, Sun S, Zhang J, et al. TNF- α treatment increases DKK1 protein levels in primary osteoblasts via upregulation of DKK1 mRNA levels and downregulation of miR-335-5p. *Mol Med Rep*. 2020 May 18;22(2):1017–25.
62. Hu L, Chen W, Qian A, Li YP. Wnt/ β -catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease. *Bone Res*. 2024 Jul 10;12(1):39.
63. Izumiyama T, Miyazawa M. Importance of tenosynovitis in preventing the progression through rheumatoid arthritis continuum. *Mod Rheumatol*. 2023 Aug 25;33(5):868–74.
64. Florescu M, Bobircă F, Florescu A, Pădureanu V, Bobircă A, Ciurea P, et al. Polymyalgia rheumatica: An update (Review). *Exp Ther Med*. 2023 Oct 5;26(6):543.
65. Elangovan S, Tan YK. The Role of Musculoskeletal Ultrasound Imaging in Rheumatoid Arthritis. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Aug;46(8):1841–53.
66. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 1;170(1):ITC1–16.
67. ³ Mitrović J, Hrkač S, Tečer J, Golob M, Ljilja Posavec A, Kolar Mitrović H, et al. Pathogenesis of Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis—A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2023 Apr 24;11(5):1262.
68. ¹ Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol*. 2022 Dec 22;13.
69. Black RJ, Lester S, Tieu J, Sinnathurai P, Barrett C, Buchbinder R, et al. Mortality estimates and excess mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2023 Nov 2;62(11):3576–83.
70. Beydon M, Pinto S, De Rycke Y, Fautrel B, Mariette X, Seror R, et al. Risk of cancer for patients with rheumatoid arthritis versus general population: a national claims database cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2023 Dec;35:100768.
71. Almutairi KB, Inderjeeth CA, Preen DB, Keen HI, Nossent JC. Mortality Trends Among Patients with Rheumatoid Arthritis in Western Australia. *Rheumatol Ther*. 2023 Aug;10(4):1021–37.
72. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity*. 2005 Nov;23(5):479–90.

73. Baekkevold ES, Roussigné M, Yamanaka T, Johansen FE, Jahnsen FL, Amalric F, et al. Molecular Characterization of NF-HEV, a Nuclear Factor Preferentially Expressed in Human High Endothelial Venules. *Am J Pathol*. 2003 Jul;163(1):69–79.
74. Hong J, Bae S, Jhun H, Lee S, Choi J, Kang T, et al. Identification of Constitutively Active Interleukin 33 (IL-33) Splice Variant. *Journal of Biological Chemistry*. 2011 Jun;286(22):20078–86.
75. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor *in vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007 Jan 2;104(1):282–7.
76. Travers J, Rochman M, Miracle CE, Habel JE, Brusilovsky M, Caldwell JM, et al. Chromatin regulates IL-33 release and extracellular cytokine activity. *Nat Commun*. 2018 Aug 14;9(1):3244.
77. Roussel L, Erard M, Cayrol C, Girard J. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A–H2B acidic pocket. *EMBO Rep*. 2008 Oct 8;9(10):1006–12.
78. Achudhan D, Liu SC, Lin YY, Huang CC, Tsai CH, Ko CY, et al. Antcin K Inhibits TNF- α , IL-1 β and IL-8 Expression in Synovial Fibroblasts and Ameliorates Cartilage Degradation: Implications for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021 Dec 15;12.
79. Kumar V, Kanwar JR, Verma AK. Rheumatoid arthritis: basic pathophysiology and role of chitosan nanoparticles in therapy. In: *Advances and Avenues in the Development of Novel Carriers for Bioactives and Biological Agents*. Elsevier; 2020. p. 481–507.
80. Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jan 19;15(1):9–17.
81. Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2016 Nov 19;16(11):676–89.
82. Cayrol C, Girard J. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev*. 2018 Jan 16;281(1):154–68.
83. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-Like Cytokine IL-33 Is Constitutively Expressed in the Nucleus of Endothelial Cells and Epithelial Cells In Vivo: A Novel ‘Alarmin’? *PLoS One*. 2008 Oct 6;3(10):e3331.
84. Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased Expression of IL-33 in Severe Asthma: Evidence of Expression by Airway Smooth Muscle Cells. *The Journal of Immunology*. 2009 Oct 15;183(8):5094–103.
85. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S, et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J Mol Cell Cardiol*. 2013 Jul;60:16–26.

86. Löhning M, Stroehmann A, Coyle AJ, Grogan JL, Lin S, Gutierrez-Ramos JC, et al. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998 Jun 9;95(12):6930–5.
87. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TKA, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*. 2010 Apr 1;464(7293):1367–70.
88. Schiering C, Krausgruber T, Chomka A, Fröhlich A, Adelmann K, Wohlfert EA, et al. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature*. 2014 Sep 16;513(7519):564–8.
89. Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P, Murphy G, Corrigan CJ, Ying S, et al. IL-33 Amplifies the Polarization of Alternatively Activated Macrophages That Contribute to Airway Inflammation. *The Journal of Immunology*. 2009 Nov 15;183(10):6469–77.
90. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Jun;121(6):1484–90.
91. Moritz DR, Rodewald HR, Gheyselinck J, Klemenz R. The IL-1 receptor-related T1 antigen is expressed on immature and mature mast cells and on fetal blood mast cell progenitors. *J Immunol*. 1998 Nov 1;161(9):4866–74.
92. Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, et al. An IL-1 Cytokine Member, IL-33, Induces Human Basophil Activation via Its ST2 Receptor. *The Journal of Immunology*. 2008 Nov 1;181(9):5981–9.
93. Smithgall MD, Comeau MR, Park Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK Cells. *Int Immunol*. 2008 Jun 12;20(8):1019–30.
94. Bonilla W V., Fröhlich A, Senn K, Kallert S, Fernandez M, Johnson S, et al. The Alarmin Interleukin-33 Drives Protective Antiviral CD8⁺ T Cell Responses. *Science* (1979). 2012 Feb 24;335(6071):984–9.
95. Peine M, Marek RM, Löhning M. IL-33 in T Cell Differentiation, Function, and Immune Homeostasis. *Trends Immunol*. 2016 May;37(5):321–33.
96. Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Murphy G, Russo RC, Stolarski B, Garcia CC, et al. IL-33 Induces Antigen-Specific IL-5⁺ T Cells and Promotes Allergic-Induced Airway Inflammation Independent of IL-4. *The Journal of Immunology*. 2008 Oct 1;181(7):4780–90.
97. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood*. 2009 Feb 12;113(7):1526–34.

98. Komai-Koma M, Wang E, Kurowska-Stolarska M, Li D, McSharry C, Xu D. Interleukin-33 promoting Th1 lymphocyte differentiation depends on IL-12. *Immunobiology*. 2016 Mar;221(3):412–7.
99. Baumann C, Bonilla W V., Fröhlich A, Helmstetter C, Peine M, Hegazy AN, et al. T-bet– and STAT4–dependent IL-33 receptor expression directly promotes antiviral Th1 cell responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015 Mar 31;112(13):4056–61.
100. Molofsky AB, Savage AK, Locksley RM. Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation. *Immunity*. 2015 Jun;42(6):1005–19.
101. Miller AM, Asquith DL, Hueber AJ, Anderson LA, Holmes WM, McKenzie AN, et al. Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice. *Circ Res*. 2010 Sep 3;107(5):650–8.
102. Duan L, Chen J, Zhang H, Yang H, Zhu P, Xiong A, et al. Interleukin-33 Ameliorates Experimental Colitis through Promoting Th2/Foxp3+ Regulatory T-Cell Responses in Mice. *Molecular Medicine*. 2012 May 12;18(5):753–61.
103. Ouyang T, Song L, Fang H, Tan J, Zheng Y, Yi J. Potential mechanistic roles of Interleukin-33 in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2023 Oct;123:110770.
104. Macedo RBV, Kakehasi AM, Melo de Andrade MV. IL33 in rheumatoid arthritis: potential contribution to pathogenesis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2016 Sep;56(5):451–7.
105. Dong Y, Zhong J, Dong L. IL-33 in Rheumatic Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 13;8.
106. Yang YE, Hu MH, Zeng YC, Tseng YL, Chen YY, Su WC, et al. IL-33/NF- κ B/ST2L/Rab37 positive-feedback loop promotes M2 macrophage to limit chemotherapeutic efficacy in lung cancer. *Cell Death Dis*. 2024 May 22;15(5):356.
107. Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, Soldano S. The Role of M1/M2 Macrophage Polarization in Rheumatoid Arthritis Synovitis. *Front Immunol*. 2022 May 19;13.
108. Leung BP, Xu D, Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. A Novel Therapy of Murine Collagen-Induced Arthritis with Soluble T1/ST2. *The Journal of Immunology*. 2004 Jul 1;173(1):145–50.
109. Xu D, Jiang HR, Kewin P, Li Y, Mu R, Fraser AR, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 Aug 5;105(31):10913–8.
110. Wu J, Li Q, Deng J, Zhao JJ, Yu QH. Association between IL-33 and other inflammatory factors in patients with rheumatoid arthritis and in fibroblast-like synoviocytes *in vitro*. *Exp Ther Med*. 2020 Dec 18;21(2):161.
111. Wu J, Li Q, Deng JX, Zhao JJ, Yu QH. The correlation between IL-33 and inflammation factors in rheumatoid arthritis patients *in vivo* and in fibroblast-like synoviocytes *in vitro*. 2020.

112. Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Jun 2;106(22):9021–6.
113. Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, et al. Suppression of Interleukin-33 Bioactivity through Proteolysis by Apoptotic Caspases. *Immunity*. 2009 Jul;31(1):84–98.
114. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*. 2007 Nov;450(7169):566–9.
115. Devergne O, Birkenbach M, Kieff E. Epstein–Barr virus-induced gene 3 and the p35 subunit of interleukin 12 form a novel heterodimeric hematopoietin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997 Oct 28;94(22):12041–6.
116. Niedbala W, Wei X, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, McInnes IB, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol*. 2007 Nov 24;37(11):3021–9.
117. Xin PL, Jie LF, Cheng Q, Bin DY, Dan CW. Pathogenesis and Function of Interleukin-35 in Rheumatoid Arthritis. *Front Pharmacol*. 2021 May 13;12.
118. Su LC, Liu XY, Huang AF, Xu WD. Emerging role of IL-35 in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2018 Jul;17(7):665–73.
119. Zhang J, Zhang Y, Wang Q, Li C, Deng H, Si C, et al. Interleukin-35 in immune-related diseases: protection or destruction. *Immunology*. 2019 May 7;157(1):13–20.
120. Li X, Shao Y, Sha X, Fang P, Kuo YM, Andrews AJ, et al. IL-35 (Interleukin-35) Suppresses Endothelial Cell Activation by Inhibiting Mitochondrial Reactive Oxygen Species-Mediated Site-Specific Acetylation of H3K14 (Histone 3 Lysine 14). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Mar;38(3):599–609.
121. Bello R, Chin V, Abd Rachman Isnadi M, Abd Majid R, Atmadini Abdullah M, Lee T, et al. The Role, Involvement and Function(s) of Interleukin-35 and Interleukin-37 in Disease Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 11;19(4):1149.
122. Li X, Mai J, Virtue A, Yin Y, Gong R, Sha X, et al. IL-35 Is a Novel Responsive Anti-inflammatory Cytokine — A New System of Categorizing Anti-inflammatory Cytokines. *PLoS One*. 2012 Mar 16;7(3):e33628.
123. Liu J, Hao S, Chen X, Zhao H, Du L, Ren H, et al. Human placental trophoblast cells contribute to maternal–fetal tolerance through expressing IL-35 and mediating iTR35 conversion. *Nat Commun*. 2019 Oct 10;10(1):4601.
124. Ye C, Yano H, Workman CJ, Vignali DAA. Interleukin-35: Structure, Function and Its Impact on Immune-Related Diseases. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2021 Nov 1;41(11):391–406.

125. Dambuza IM, He C, Choi JK, Yu CR, Wang R, Mattapallil MJ, et al. IL-12p35 induces expansion of IL-10 and IL-35-expressing regulatory B cells and ameliorates autoimmune disease. *Nat Commun.* 2017 Sep 28;8(1):719.
126. Thiolat A, Denys A, Petit M, Biton J, Lemeiter D, Herve R, et al. Interleukin-35 gene therapy exacerbates experimental rheumatoid arthritis in mice. *Cytokine.* 2014 Sep;69(1):87–93.
127. Li Y, Jie Y, Wang X, Lu J. Serum IL-35 is decreased in overweight patients with rheumatoid arthritis: its correlation with Th1/Th2/Th17-related cytokines. *BMC Immunol.* 2021 Dec 27;22(1):42.
128. Li Y, Yao L, Liu S, Wu J, Xia L, Shen H, et al. Elevated serum IL-35 levels in rheumatoid arthritis are associated with disease activity. *Journal of Investigative Medicine.* 2019 Mar 1;67(3):707–10.
129. Wang D, Lei L. Interleukin-35 regulates the balance of Th17 and Treg responses during the pathogenesis of connective tissue diseases. *Int J Rheum Dis.* 2021 Jan 11;24(1):21–7.
130. Xie Q, Xu WD, Pan M, Lan YY, Liu XY, Su LC, et al. Association of IL-35 expression and gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jan;90:107231.
131. Li Y, Li D, Li Y, Wu S, Jiang S, Lin T, et al. Interleukin-35 upregulates OPG and inhibits RANKL in mice with collagen-induced arthritis and fibroblast-like synoviocytes. *Osteoporosis International.* 2016 Apr 16;27(4):1537–46.
132. Gong L, Zhou Y, Shi S, Ying L, Li Y, Li M. Increased serum IL-41 is associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta.* 2023 Jan;538:169–74.
133. Bridgewood C, Russell T, Weedon H, Baboolal T, Watad A, Sharif K, et al. The novel cytokine Metrn/IL-41 is elevated in Psoriatic Arthritis synovium and inducible from both enthesal and synovial fibroblasts. *Clinical Immunology.* 2019 Nov;208:108253.
134. Freedman P, Schock B, O'Reilly S. The Novel Cytokine Interleukin-41/Meteorin-like Is Reduced in Diffuse Systemic Sclerosis. *Cells.* 2024 Jul 17;13(14):1205.
135. Li Z, Gao Z, Sun T, Zhang S, Yang S, Zheng M, et al. Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Immunol.* 2023 Feb 24;14.
136. Zhang S, Lei Y, Sun T, Gao Z, Li Z, Shen H. Elevated levels of Metrn in rheumatoid arthritis: Association with disease activity. *Cytokine.* 2022 Nov;159:156026.
137. Abd Ali BM, Sharquie IK, Gorial FI. IL-41: A novel serum marker correlates with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Med J Malaysia.* 2024 Nov;79(6):777–84.
138. Gholamrezayi A, Mohamadinarab M, Rahbarinejad P, Fallah S, Barez SR, Setayesh L, et al. Characterization of the serum levels of Meteorin-like in patients with inflammatory

- bowel disease and its association with inflammatory cytokines. *Lipids Health Dis.* 2020 Dec 30;19(1):230.
139. Gong L, Huang G, Weng L, Xu J, Li Y, Cui W, et al. Decreased serum interleukin-41/Metrnl levels in patients with Graves' disease. *J Clin Lab Anal.* 2022 Oct 29;36(10).
140. Bani-Wais DFN, Ad'hiah AH. Serum interleukin-41 concentrations are decreased in women with rheumatoid arthritis and are not affected by menopausal status, disease activity, or medication. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2025 Jan;32(1):27–35.
141. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, et al. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clinical Immunology.* 2015 Feb;156(2):119–27.
142. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102392.
143. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):95–106.
144. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021 Oct 23;10(11):2857.
145. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American college of rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum.* 1993 Jun 9;36(6):729–40.
146. Prevoo MLL, Van'T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):44–8.
147. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005 Apr 7;7(4):R796.
148. Wolfe F. A brief clinical health assessment instrument: CLINHAQ. *Arthritis Rheum.* 1989;32 (suppl):S9.
149. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964–75.
150. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):3–18.

151. Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Jun;150:113074.
152. Smedegård G, Björk J. Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995 Nov;34 Suppl 2:7–15.
153. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, et al. Mechanism of Action for Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Immunology*. 1999 Dec;93(3):198–208.
154. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar 7;16(3):155–66.
155. Ben Mrid R, Bouchmaa N, Ainani H, El Fatimy R, Malka G, Mazini L. Anti-rheumatoid drugs advancements: New insights into the molecular treatment of rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Jul;151:113126.
156. Benjamin O, Goyal A, Lappin SL. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD). 2025.
157. Khoshroo A, Ramezani K, Moghimi N, Bonakdar M, Ramezani N. The effect of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) on bone homeostasis in rheumatoid arthritis (RA) patients. *Inflammopharmacology*. 2023 Apr 8;31(2):689–97.
158. Prasad P, Verma S, Surbhi, Ganguly NK, Chaturvedi V, Mittal SA. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023 Jan 21;478(1):69–88.
159. van Loo G, Bertrand MJM. Death by TNF: a road to inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2023 May 15;23(5):289–303.
160. Ding Q, Hu W, Wang R, Yang Q, Zhu M, Li M, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 17;8(1):68.
161. De Stefano L, Pallavicini FB, Mauric E, Piccin V, Vismara EM, Montecucco C, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-related autoimmune disorders. *Autoimmun Rev*. 2023 Jul;22(7):103332.
162. Valdivieso Shephard JL, Alvarez Robles EJ, Cámara Hijón C, Hernandez Breijo B, Novella-Navarro M, Bogas Schay P, et al. Predicting anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis: An artificial intelligence-driven model using cytokine profile and routine clinical practice parameters. *Heliyon*. 2024 Jan;10(1):e22925.
163. Lopetuso LR, Cuomo C, Mignini I, Gasbarrini A, Papa A. Focus on Anti-Tumour Necrosis Factor (TNF)- α -Related Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023 May 3;24(9):8187.
164. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79.

165. Chaabo K, Kirkham B. Rheumatoid Arthritis — Anti-TNF. *Int Immunopharmacol*. 2015 Aug;27(2):180–4.
166. Quach TD, Huang W, Sahu R, Diadhiou CMM, Raparia C, Johnson R, et al. Context-dependent induction of autoimmunity by TNF signaling deficiency. *JCI Insight*. 2022 Mar 8;7(5).
167. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021 Mar 1;33(3):127–48.
168. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol*. 2023 Sep 28;14.
169. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Aug;10(8):a028456.
170. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jun 23;16(6):335–45.
171. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: An open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 29;56(12):3896–908.
172. ³ Huizinga TWJ, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1626–34.
173. Schett G, Nagy G, Krönke G, Mielenz D. B-cell depletion in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2024 Nov;83(11):1409–20.
174. ⁴ Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2019 Dec;61:92–9.
175. Lopez-Olivo MA, Amezcua Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jan 20;2015(1).
176. Chen Z kun, Lv H shan, Jiang J. LTB4 Can Stimulate Human Osteoclast Differentiation Dependent of RANKL. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*. 2010 Jan 5;38(1):52–6.
177. Reddy V, Dahal LN, Cragg MS, Leandro M. Optimising B-cell depletion in autoimmune disease: is obinutuzumab the answer? *Drug Discov Today*. 2016 Aug;21(8):1330–8.
178. Bonelli M, Scheinecker C. How does abatacept really work in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018 May;30(3):295–300.
179. Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017 Jul 12;77(11):1221–33.

180. ⁴ Mohammadi P, Hesari M, Chalabi M, Salari F, Khademi F. An overview of immune checkpoint therapy in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2022 Jun;107:108647.
181. Xue C, Yao Q, Gu X, Shi Q, Yuan X, Chu Q, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 May 19;8(1):204.
182. Hu Q, Bian Q, Rong D, Wang L, Song J, Huang HS, et al. JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Feb 23;11.
183. Wei XH, Liu YY. Potential applications of JAK inhibitors, clinically approved drugs against autoimmune diseases, in cancer therapy. *Front Pharmacol.* 2024 Jan 3;14.
184. ⁴ Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Mar 5;18(3):133–45.
185. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 May 22;18(5):301–4.
186. ⁴ McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *The Lancet.* 2021 Aug;398(10302):803–16.
187. ⁴ Sakkas LI, Mavropoulos A, Bogdanos DP. Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Immune-mediated Diseases: Mode of Action, Clinical Applications, Current and Future Perspectives. *Curr Med Chem.* 2017 Sep 25;24(28).
188. ⁴ Crocetti L, Floresta G, Cilibrizzi A, Giovannoni MP. An Overview of PDE4 Inhibitors in Clinical Trials: 2010 to Early 2022. *Molecules.* 2022 Aug 4;27(15):4964.
189. Samaan SF, Taha SI, Mahmoud FA, Elsaadawy Y, Khalil SA, Gamal DM. Role of Interleukin-17 in Predicting Activity of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2024 Jan 17;17.
190. Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations. *Journal of Experimental Medicine.* 2020 Mar 2;217(3).
191. Genovese MC, Greenwald M, Cho C, Berman A, Jin L, Cameron GS, et al. A Phase II Randomized Study of Subcutaneous Ixekizumab, an Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody, in Rheumatoid Arthritis Patients Who Were Naive to Biologic Agents or Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis & Rheumatology.* 2014 Jul 27;66(7):1693–704.
192. Blanco FJ, Möricke R, Dokoupilova E, Coddling C, Neal J, Andersson M, et al. Secukinumab in Active Rheumatoid Arthritis: A Phase III Randomized, Double-Blind, Active Comparator- and Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology.* 2017 Jun 3;69(6):1144–53.

193. Mease PJ, Blachley T, Dube B, McLean RR, Kim N, Hur P, et al. Effectiveness of 6-month Use of Secukinumab in Patients With Psoriatic Arthritis in the CorEvitas Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol.* 2022 Jul;49(7):700–6.
194. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep 10;62(9):2569–81.
195. Suardi I, Posio C, Luconi E, Boracchi P, Caporali R, Ingegnoli F. Disease activity and disease-related factors are drivers of patient global assessment in rheumatoid arthritis: a real-life cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2023 Jul 16;43(10):1885–95.
196. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):404–13.
197. Jahid M, Khan KU, Rehan-Ul-Haq, Ahmed RS. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr J Rheumatol.* 2023 Sep;34(3):284–91.
198. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]. Bogota, Colombia: El Rosario University Press; 2013.
199. Kelly C. Lung Disease in Rheumatic Disorders. *Mediterr J Rheumatol.* 2019;30(3):147.
200. Hill J, Harrison J, Christian D, Reed J, Clegg A, Duffield SJ, et al. The prevalence of comorbidity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Community Nurs.* 2022 May 2;27(5):232–41.
201. Cacciapaglia F, Spinelli FR, Bartoloni E, Bugatti S, Erre GL, Fornaro M, et al. Clinical Features of Diabetes Mellitus on Rheumatoid Arthritis: Data from the Cardiovascular Obesity and Rheumatic DISease (CORDIS) Study Group. *J Clin Med.* 2023 Mar 9;12(6):2148.
202. Svendsen AJ, Junker P, Houen G, Kyvik KO, Nielsen C, Skytthe A, et al. Incidence of Chronic Persistent Rheumatoid Arthritis and the Impact of Smoking: A Historical Twin Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 May 10;69(5):616–24.
203. Saki A, Rajaei E, Rahim F. Safety and efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis of clinical trial studies. *Rheumatology.* 2021 Jul 16;59(3):169–79.
204. Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Tocilizumab discontinuation after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab alone or in combination with methotrexate: results from a prospective randomised controlled study (the second year of the SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2018 Sep;77(9):1268–75.
205. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017 Nov 1;77(17):1865–79.

206. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan 22;24(1):17–25.
207. Cappelli LC, Palmer JL, Kremer J, Bingham CO. Tocilizumab treatment leads to improvement in disease activity regardless of CCP status in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct;47(2):165–9.
208. Teitsma XM, Marijnissen AKA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJ, Jacobs JWG. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 22;18(1):211.
209. Jones G, Wallace T, McIntosh MJ, Brockwell L, Gómez-Reino JJ, Sebba A. Five-year Efficacy and Safety of Tocilizumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Methotrexate- and Biologic-naïve or Free of Methotrexate for 6 Months: the AMBITION Study. *J Rheumatol*. 2017 Feb;44(2):142–6.
210. Sebba A, Bingham CO, Bykerk VP, Fiore S, Ford K, Janak JC, et al. Comparative effectiveness of TNF inhibitor vs IL-6 receptor inhibitor as monotherapy or combination therapy with methotrexate in biologic-experienced patients with rheumatoid arthritis: An analysis from the CorEvitas RA Registry. *Clin Rheumatol*. 2023 Aug 15;42(8):2037–51.
211. Vergne-Salle P, Pouplin S, Trouvin AP, Bera-Louville A, Soubrier M, Richez C, et al. The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors. *European Journal of Pain*. 2020 Nov 11;24(10):1979–89.
212. Andersson MLE, Svensson B, Bergman S. Chronic Widespread Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis and the Relation Between Pain and Disease Activity Measures over the First 5 Years. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):1977–85.
213. Lim DH. A Challenging Target: Persistent Pain During the Remission State in Rheumatoid Arthritis Patients. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2023 Jan 1;30(1):1–2.
214. Kim HA, Park SY, Shin K. Implications of Persistent Pain in Patients With Rheumatoid Arthritis Despite Remission Status: Data From the KOBIO Registry. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2022 Oct 1;29(4):215–22.
215. Brites L, Dinis de Freitas J, Costa F, Luís M, Prata AR, Assunção H, et al. Patient-Physician discordance in assessment of disease activity in Rheumatoid Arthritis patients. *Acta Reumatol Port*. 2021;46(2):103–9.
216. Haraoui B, Casado G, Czirják L, Taylor A, Dong L, Button P, et al. Tocilizumab Patterns of Use, Effectiveness, and Safety in Patients with Rheumatoid Arthritis: Final Results from a Set of Multi-National Non-Interventional Studies. *Rheumatol Ther*. 2019 Jun 11;6(2):231–43.
217. Gerasimova D, Gerasimova E, Popkova T, Zakharova O, Medvedeva V. AB0361 TOCILIZUMAB VERSUS TOFACITINIB IN THE 12-MONTH TREATMENT OF BIOLOGICAL-NAÏVE PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81:1307.

218. England BR, Tjong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Dec 11;71(12):1540–55.
219. Cui S, Qian J. Future Biomarkers for Infection and Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *J Inflamm Res*. 2023 Jun;Volume 16:2719–26.
220. Escadafal C, Incardona S, Fernandez-Carballo BL, Dittrich S. The good and the bad: using C reactive protein to distinguish bacterial from non-bacterial infection among febrile patients in low-resource settings. *BMJ Glob Health*. 2020 May 27;5(5):e002396.
221. Newling M, Sritharan L, van der Ham AJ, Hoepel W, Fiechter RH, de Boer L, et al. C-Reactive Protein Promotes Inflammation through FcγR-Induced Glycolytic Reprogramming of Human Macrophages. *The Journal of Immunology*. 2019 Jul 1;203(1):225–35.
222. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Feb;51(1):219–29.
223. Curtis JR, Brahe CH, Østergaard M, Lund Hetland M, Hambardzumyan K, Saevarsdottir S, et al. Predicting risk for radiographic damage in rheumatoid arthritis: comparative analysis of the multi-biomarker disease activity score and conventional measures of disease activity in multiple studies. *Curr Med Res Opin*. 2019 Sep 2;35(9):1483–93.
224. Vanier A, Smolen JS, Allaart CF, Van Vollenhoven R, Verschueren P, Vastesaeger N, et al. An updated matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients: pooled analyses from several databases. *Rheumatology*. 2020 Aug 1;59(8):1842–52.
225. Pan YJ, Su KY, Shen CL, Wu YF. Correlation of Hematological Indices and Acute-Phase Reactants in Rheumatoid Arthritis Patients on Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2023 Dec 11;12(24):7611.
226. Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJ. Biological Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Overview for the Clinician. *Biologics*. 2021 Aug;Volume 15:343–52.
227. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9.
228. Choy E, Rose-John S. Interleukin-6 as a Multifunctional Regulator: Inflammation, Immune Response, and Fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017 Jan 12;2(2_suppl):S1–5.
229. Jones SA, Takeuchi T, Aletaha D, Smolen J, Choy EH, McInnes I. Interleukin 6: The biology behind the therapy. *Considerations in Medicine*. 2018 Nov;2(1):2–6.
230. Orr CK, Najm A, Young F, McGarry T, Biniecka M, Fearon U, et al. The Utility and Limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in Appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Aug 3;5.

231. Berman M, Ben-Ami R, Berliner S, Anouk M, Kaufman I, Broyde A, et al. The Effect of Tocilizumab on Inflammatory Markers in Patients Hospitalized with Serious Infections. Case Series and Review of Literature. *Life*. 2021 Mar 20;11(3):258.
232. Lingampalli N, Sokolove J, Lahey LJ, Edison JD, Gilliland WR, Holers VM, et al. Combination of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor is associated with increased systemic inflammatory mediators and more rapid progression from preclinical to clinical rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*. 2018 Oct;195:119–26.
233. Tornero Molina J, Hernández-Cruz B, Corominas H. Initial Treatment with Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2023 Dec 21;13(1):48.
234. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3–15.
235. Choi SR, Cho SK, Sung YK. Application of disease activity index in rheumatoid arthritis management in Korea. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2024 Oct 1;31(4):193–9.
236. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):744–59.
237. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 May 13;2016(5).
238. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul 8;73(7):924–39.
239. Bergstra SA, Branco JC, Vega-Morales D, Salomon-Escoto K, Govind N, Allaart CF, et al. Inequity in access to bDMARD care and how it influences disease outcomes across countries worldwide: results from the METEOR-registry. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1413–20.
240. Singh JA. Treatment Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2022 Aug;48(3):679–89.
241. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Aug 29;2016(8).
242. Chatzidionysiou K, Sfrikakis PP. Low rates of remission with methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis: review of randomised controlled trials could point towards a paradigm shift. *RMD Open*. 2019 Jul 27;5(2):e000993.

243. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, Nordström D, Nurmohamed M, Gudbjornsson B, et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ*. 2020 Dec 2;m4328.
244. Verhoeven MMA, Tekstra J, Welsing PMJ, Pethö-Schramm A, Borm MEA, Bruyn GAW, et al. Effectiveness and safety over 3 years after the 2-year U-Act-Early trial of the strategies initiating tocilizumab and/or methotrexate. *Rheumatology*. 2020 Sep 1;59(9):2325–33.
245. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844–50.
246. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, Combe B, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology*. 2009 Nov 1;48(11):1429–34.
247. Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Pødenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):654–61.
248. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, Goekoop-Ruiterman YPM, van Groenendael JHLM, Han KH, et al. Long-Term Outcomes of Patients With Recent-Onset Rheumatoid Arthritis After 10 Years of Tight Controlled Treatment. *Ann Intern Med*. 2016 Apr 19;164(8):523–31.
249. Slama I Ben, Allali F, Lakhdar T, El kabbaj S, Medrare L, Ngeuleu A, et al. Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Dec 29;16(1):268.
250. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (<scp>CDAI</scp>) and Simplified Disease Activity Index (<scp>SDAI</scp>) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (<scp>DAS</scp>-28- <scp>CRP</scp>) to assess rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018 Nov 12;21(11):1933–9.
251. MATSUYAMA Y, OKAZAKI H, TAMEMOTO H, KIMURA H, KAMATA Y, NAGATANI K, et al. Increased Levels of Interleukin 33 in Sera and Synovial Fluid from Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):18–25.
252. West PW, Bahri R, Garcia-Rodriguez KM, Sweetland G, Wileman G, Shah R, et al. Interleukin-33 Amplifies Human Mast Cell Activities Induced by Complement Anaphylatoxins. *Front Immunol*. 2021 Feb 1;11.

253. Liu R, Wang F, Luo X, Yang F, Gao J, Shen H, et al. The immunomodulatory of interleukin-33 in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Clinical Immunology*. 2024 Aug;265:110264.
254. Xu D, Jiang HR, Li Y, Pushparaj PN, Kurowska-Stolarska M, Leung BP, et al. IL-33 Exacerbates Autoantibody-Induced Arthritis. *The Journal of Immunology*. 2010 Mar 1;184(5):2620–6.
255. Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch J V. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel TH2 pathway. *Nature*. 2011 Jul 19;475(7354):110–3.
256. Ochayon DE, Ali A, Alarcon PC, Krishnamurthy D, Kottyan LC, Borchers MT, et al. IL-33 promotes type 1 cytokine expression via p38 MAPK in human NK cells. *J Leukoc Biol*. 2020 Apr 1;107(4):663–71.
257. Clark JT, Christian DA, Gullicksrud JA, Perry JA, Park J, Jacquet M, et al. IL-33 promotes innate lymphoid cell-dependent IFN- γ production required for innate immunity to *Toxoplasma gondii*. *Elife*. 2021 Apr 30;10.
258. Ferhat MH, Robin A, Barbier L, Thierry A, Gombert JM, Barbarin A, et al. The Impact of Invariant NKT Cells in Sterile Inflammation: The Possible Contribution of the Alarmin/Cytokine IL-33. *Front Immunol*. 2018 Oct 15;9.
259. Kam NW, Liu D, Cai Z, Mak WY, Wong CK, Chiu KH, et al. Synovocytes-derived Interleukin 35 Potentiates B Cell Response in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):563–73.
260. Sakkas LI, Mavropoulos A, Perricone C, Bogdanos DP. IL-35: a new immunomodulator in autoimmune rheumatic diseases. *Immunol Res*. 2018 Jun 11;66(3):305–12.
261. Filková M, Vernerová Z, Hulejová H, Prajzlerová K, Veigl D, Pavelka K, et al. Pro-inflammatory effects of interleukin-35 in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2015 May;73(1):36–43.
262. Su R, Li B, Wu R, Xie Y, Gao A, Gao C, et al. Stratified distribution of Th17 and Treg cells in patients with multi-stage rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2023 Apr 4;25(1):55.
263. Kotake S, Yago T, Kobashigawa T, Nanke Y. The Plasticity of Th17 Cells in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2017 Jul 10;6(7):67.
264. Jiang Q, Yang G, Liu Q, Wang S, Cui D. Function and Role of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021 Apr 1;12.
265. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, Kobashigawa T, Yamanaka H, Kotake S. IL-35 inhibits human osteoclastogenesis from monocytes induced by receptor-activator of NF- κ B ligand. *Central European Journal of Immunology*. 2018;43(2):148–54.
266. Ushach I, Arrevillaga-Boni G, Heller GN, Pone E, Hernandez-Ruiz M, Catalan-Dibene J, et al. Meteorin-like/Meteorin- β Is a Novel Immunoregulatory Cytokine Associated with Inflammation. *The Journal of Immunology*. 2018 Dec 15;201(12):3669–76.

267. Monserrat Sanz J, Bohórquez C, Gómez AM, Movasat A, Pérez A, Ruíz L, et al. Methotrexate Treatment Immunomodulates Abnormal Cytokine Expression by T CD4 Lymphocytes Present in DMARD-Naïve Rheumatoid Arthritis Patients. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 18;21(18):6847.
268. Noack M, Miossec P. Effects of Methotrexate Alone or Combined With Arthritis-Related Biotherapies in an in vitro Co-culture Model With Immune Cells and Synoviocytes. *Front Immunol*. 2019 Dec 20;10.
269. den Braanker H, Wervers K, Mus AMC, Bangoer PS, Davelaar N, Luime J, et al. Achieving sustained minimal disease activity with methotrexate in early interleukin 23-driven early psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2020 Jul 15;6(2):e001175.
270. Li H, Tsokos GC. IL-23/IL-17 Axis in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Feb 13;60(1):31–45.
271. Slowikowski K, Nguyen HN, Noss EH, Simmons DP, Mizoguchi F, Watts GFM, et al. CUX1 and IκBζ (NFKBIZ) mediate the synergistic inflammatory response to TNF and IL-17A in stromal fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020 Mar 10;117(10):5532–41.
272. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, Amuro H, Tanaka A, Nishizawa T, et al. Serum Interleukin 6 Before and After Therapy with Tocilizumab Is Principal Biomarker in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1074–81.
273. Scherer HU, Häupl Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020 Jun;110:102400.
274. Ospelt C, Bang H, Feist E, Camici G, Keller S, Detert J, et al. Carbamylation of vimentin is inducible by smoking and represents an independent autoantigen in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1176–83.
275. van Wesemael TJ, Ajeganova S, Humphreys J, Terao C, Muhammad A, Symmons DPM, et al. Smoking is associated with the concurrent presence of multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis rather than with anti-citrullinated protein antibodies per se: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 1;18(1):285.
276. Ponchel F, Duquenne L, Xie X, Corscadden D, Shuweihdi F, Mankia K, et al. Added value of multiple autoantibody testing for predicting progression to inflammatory arthritis in at-risk individuals. *RMD Open*. 2022 Dec 19;8(2):e002512.
277. Maisha JA, El-Gabalawy HS, O'Neil LJ. Modifiable risk factors linked to the development of rheumatoid arthritis: evidence, immunological mechanisms and prevention. *Front Immunol*. 2023 Sep 12;14.
278. Al-tameemi S, Hameed N, Gomes K, Abid H. Cigarette smoking increases plasma levels of IL-6 and TNF-α. *Baghdad Journal of Biochemistry and Applied Biological Sciences*. 2022 Mar 31;3(01):60–8.
279. Cuppen BVJ, Jacobs JWJ, Ter Borg EJ, Marijnissen ACA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, et al. Necessity of TNF-alpha inhibitor discontinuation in rheumatoid arthritis is

predicted by smoking and number of previously used biological DMARDs. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(2):221–8.

280. Cen T, Huang M, Li M, Jin J, Ding Q, Lv D, et al. Increased serum IL-41 associated with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Exp Ther Med. 2024 Jun 5;28(2):312.

Скраћенице

РА	реуматоидни артритис
IL	интерлеукин
MTX	метотрексат
TNF- α	фактор некрозе тумора α
TCZ	тоцилизумаб
ELISA	ензимски имуносорбентни тест (од енг. Enzyme-linked Immunosorbent Assay)
NK	природне ћелије убице (од енг. natural killer)
DAS28 SE	активност болести у 28 зглобова на основу седиментације еритроцита (DAS од енг. Disease activity score)
CDAI	клинички индекс активности болести (од енг. Clinical Disease Activity Index)
SDAI	поједностављени индекс активности болести (од енг. Symplified Disease Activity Index)
DMARD	лекови који модификују ток болести (од енг. Disease-modifying antirheumatic drugs) csDMARD – конвенционални синтетски bDMARD – биолошки tsDMARD – циљани синтетски
RF	реуматоидни фактор
anti-CCP At	антитела на циклични цитрулинисани пептид
EULAR	Европска лига за борбу против реуматизма (од енг. European Alliance of Associations for Rheumatology)
HLA	хумани леукоцитни антиген
DNK	дезоксирибонуклеинска киселина
RNK	рибонуклеинска киселина
mRNK	информациона RNK (од енг. messenger RNA)
MMP	матрикс металопротеиназа
EBV	Epstein-Barr вирус
AMPA	антитела на посттранслационо модификоване антигене

anti-CarP	антитела на карбамилисане пептиде
KAc	антитела на лизин-ацетиловане пептиде
PAD	ензим пептидил-аргинин-деиминаза
FLS	синовиоцити слични фибробластима (од енг. Fibroblast-like synoviocytes)
LT- β	лимфотоксин бета
NF- κ B	фактор транскрипције гена (од енг. nuclear factor kappa B)
TGF- β	трансформишући фактор раста β
IFN- γ	интерферон гама
IgM	имуноглобулин М
IgG	имуноглобулин Г
RANKL	рецепторски активатор за нуклеарни фактор κ B лиганд (од енг. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)
DKK-1	енг. Dickkopf-1 protein
ILC2	урођене лимфоидне ћелије типа 2
Treg	регулаторни Т лимфоцити
METRNL	интерлеукин 41
METRNL	метеорин, глијски регулатор ћелијске диференцијације
LPS	липополисахарид
SE	брзина седиментације еритроцита
CRP	Ц-реактивни протеин
ACR	Амерички колеџ за реуматологију (од енг. American College of Rheumatology)
HAQ	упитник за процену функцијске способности (од енг. Health Assessment Questionnaire)
JAK	Јанус киназа
JAK инхибитори	лекови из групе инхибитора Јанус киназе
VEGF	васкуларни ендотелни фактор раста (од енг. Vascular endothelial growth factor)
mTSS	модификовани total Sharp скор
ADCC	ћелијска цитотоксичност зависна од антитела
CMC	цитотоксичност посредована комплементом

STAT	специфичан транскрипциони молекул (од енг. signal transducer and activator of transcription)
PDE4	Фосфодиестераза-4
EMA	Европска агенција за лекове (од енг. European Medicines Agency)
FDA	америчка Администрација за храну и лекове (од. енг. Food and Drug Administration)
АЛИМС	Агенција за лекове и медицинска средства Републике Србије
cAMP	циклични аденозин монофосфат
TJC	број болних зглобова (од енг. Tender joint count)
SJC	број отечених зглобова (од енг. Swollen joint count)
VAS	визуелна аналогна скала бола
TNFi	инхибитор фактора некрозе тумора
T2T	стратегија тј. принцип лечења до постизања циља (од енг. Treat-2-target)
RASF	реуматоидни синовијални фибробласти (од енг. Rheumatoid synovial fibroblasts)

Биографија

Др Јасмина Јоцић рођена је 26. августа 1979. године у Нишу, Република Србија. Основно и средње медицинско образовање стекла је у Нишу, где је 1998. године завршила Средњу медицинску школу са одличним успехом. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Нишу 2007. године и стекла звање доктора медицине. Након завршених студија, обавила је обавезни приправнички стаж и успешно положила стручни испит.

Специјализацију из интерне медицине завршила је 2020. године на истом факултету. Од 2010. године запослена је у Институту „Нишка Бања“, где активно учествује у дијагностици и лечењу пацијената из области реуматологије.

Чланица је више стручних удружења, укључујући Удружење реуматолога Србије (UReS), Европско удружење реуматолога (EULAR), Европске групе за испитивање и истраживање склеродерме (EUSTAR) и Лекарске коморе Србије (ЛКС). Аутор је и коаутор радова из области реуматологије објављених у реномираним часописима који се налазе на SCI листи.

Докторске академске студије уписала је 2017. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где је успешно положила све испите предвиђене наставним планом и програмом.

Библиографија

1. **Jocić J**, Lučić AT, Jovanović I, Jurišević M, Stanisavljević I, Stamenković B, Pavlović S. Interleukin 41 As A Potential Predictor of Bio-Therapy Efficacy In Patients With Rheumatoid Arthritis: A Prospective Observational Study. *Int J Med Sci.* 2024;21(13):2518-2524. IF=3.6 (2022) M22
2. Stojanović S, Stamenković B, Nedović J, Aleksić I, Jovanović J, Cvetković J, **Jocić J**, Šarac M, Dimić N, Andjelković Apostolović M, Stojanović M. Risk Factors Associated with Coronavirus Disease 2019-Related Hospitalization in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 2022; 36(4): 807-814. IF: 3.2 (2022) M23
3. **Jocić J**, Pavlović S, Tomić-Lučić A. Role of IL-33 and IL-35 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Experimental and Applied Biomedical Research (EABR).* Sciendo, 2023

Изјаве аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође *потврђујем*:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица.

У Крагујевцу, 05.05.2025. године,



потпис аутора

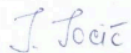
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ПШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

„Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности
интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса“

истоветне.

У Крагујевцу, 05.05.2025. године,



потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Др Јасмина Јоцић,

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 05.05.2025. године,

J. Boić

потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

УТИЦАЈ РАЗЛИЧИТИХ ТЕРАПИЈСКИХ МОДАЛИТЕТА НА ИСХОД БОЛЕСТИ И СЕРУМСКЕ ВРЕДНОСТИ ИНТЕРЛЕУКИНА 33, 35 И 41 КОД ОБОЛЕЛИХ ОД РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.medsci.org Internet	661 words — 2%
2	ouci.dntb.gov.ua Internet	314 words — 1%
3	ddd.uab.cat Internet	259 words — 1%
4	pmc.ncbi.nlm.nih.gov Internet	198 words — 1%
5	online.medunigraz.at Internet	195 words — 1%
6	pr.ac.rs Internet	195 words — 1%

EXCLUDE QUOTES OFF
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES < 1%
EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS