

Экспрессия генов *DICER* и *DROSHA* в лейкоцитах периферической крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом

И.Е. МАЛЫШЕВА¹, Л.В. ТОПЧИЕВА¹, О.В. БАЛАН¹, И.М. МАРУСЕНКО², О.Ю. БАРЫШЕВА²

¹Институт биологии, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», лаборатория генетики, Петрозаводск, Россия;

²Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», кафедра госпитальной терапии, Петрозаводск, Россия

Резюме

Цель исследования – изучить уровень экспрессии генов *DICER* и *DROSHA* в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) больных ревматоидным артритом (РА) на фоне терапии метотрексатом.

Материалы и методы. В исследование включено 82 человека (в возрасте от 45 до 70 лет), которых разделили на 3 группы: I – контроль (здоровые доноры; $n=33$, средний возраст $49,93 \pm 1,87$ года), II – больные РА в дебюте заболевания ($n=15$, средний возраст $57,28 \pm 15,18$ года) и III – больные РА, которые получали не менее 4 нед базисную терапию метотрексатом в дозе 10–20 мг/нед ($n=34$, средний возраст $60,88 \pm 9,02$ года). Уровень экспрессии генов *DICER* и *DROSHA* определяли в ЛПК здоровых доноров, больных РА в дебюте заболевания и на фоне терапии метотрексатом методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Количество транскриптов гена *DICER* в лейкоцитах крови больных РА в дебюте заболевания оказалось снижено по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и значимо не изменялось на фоне проводимой терапии метотрексатом ($p > 0,05$). Уровень экспрессии мРНК гена *DROSHA* в лейкоцитах крови достоверно не различался во всех исследуемых группах ($p > 0,05$).

Заключение. Результаты наших исследований показали, что уровень транскриптов гена *DICER* в ЛПК снижается при развитии РА. Метотрексат не оказывает влияния на содержание мРНК указанного гена в ЛПК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, микроРНК, гены *DROSHA* и *DICER*, экспрессия.

DICER and *DROSHA* gene expression in peripheral mononuclear blood cells from rheumatoid arthritis patients under methotrexate therapy

I.E. MALYSHEVA¹, L.V. TOPCHIEVA¹, O.V. BALAN¹, I.M. MARUSENKO², O.Y. BARYSHEVA²

¹Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, laboratory of genetics; Petrozavodsk, Russia;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Petrozavodsk State University»; Department of Hospital Therapy, Petrozavodsk, Russia

Summary

The aim of this research was studying the level of *DROSHA* and *DICER* genes expression in peripheral mononuclear blood cells (PBMC) in rheumatoid arthritis (RA) patients under methotrexate therapy.

Materials and methods. 82 people (from 45 to 70 years) enrolled in this study were divided into 3 groups (the first one – healthy donors ($n=33$ median age 49.93 ± 1.87); the second group – rheumatoid arthritis patients without any therapy ($n=15$; median age 57.28 ± 15.18) and the third group ($n=34$; median age 60.88 ± 9.02) – rheumatoid arthritis patients who treated at least 4 weeks with methotrexate therapy (10–20 mg/week). The *DICER* and *DROSHA* genes expression level was determined by real-time PCR.

Results. The number of *DICER* gene transcripts in PBMC in rheumatoid arthritis patients without therapy as in RA patients treated with methotrexate was reduced in comparison with the healthy donors ($p < 0.001$ and $p > 0.05$ respectively). The level of *DROSHA* gene expression in PBMC was not significantly different in all groups enrolled in this study ($p > 0.05$).

Conclusion. Our findings suggest that that the *DICER* gene expression level in peripheral mononuclear blood cells decreased with the development of rheumatoid arthritis. Methotrexate doesn't influence on the mRNA level of this gene.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, microRNA, *DROSHA* and *DICER* genes, expression.

ЛПК – лейкоциты периферической крови

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

IL-6 – интерлейкин-6

NF- κ B – nuclear factor κ B (ядерный фактор «каппа-би»)

В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли микроРНК (microRNA, miRNA) в патогенезе различных заболеваний. МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК (размером 18–25 пар нуклеотидов), которые участвуют в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Связываясь с 3'-нетранслируемой областью мРНК-мишени (матричной РНК-мише-

ни) они ингибируют ее трансляцию и/или индуцируют последующую деградацию, регулируя, таким образом, такие процессы, как рост клеток, их дифференцировку, пролиферацию и апоптоз [1, 2]. Следует отметить, что продукция зрелых микроРНК – сложный многоэтапный процесс, именуемый биогенезом микроРНК, начинается в ядре клетки, в котором участвуют различные белковые комплексы.

От первичного транскрипта микроРНК (при-микроРНК) rozpoznается и отрезается ферментным комплексом одноцепочечный «хвост» РНК с образованием пре-микроРНК. Важную роль в этом процессе играет ядерная рибонуклеаза III – *DROSHA*. Дальнейший процессинг пре-микроРНК осуществляется в цитоплазме при участии другой рибонуклеазы III – *DICER*, которая инициирует созревание пре-микроРНК в короткие РНК-дуплексы микроРНК: микроРНК [3].

Показано, что дисрегуляция синтеза микроРНК вовлечена в патогенез различных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита (РА) [2, 3]. Данная патология представляет собой хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое характеризуется преимущественным поражением периферических суставов, развитием синовита, деструкцией хрящевой и костной ткани [4]. Показано, что при РА наблюдается aberrantная экспрессия некоторых микроРНК в различных тканях, что может модулировать внутриклеточные сигнальные пути, которые способствуют развитию воспалительного процесса при РА [2, 5].

Следует отметить, что, несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению роли отдельных микроРНК в патогенезе РА, сведения о роли ферментов, участвующих в их биогенезе, например рибонуклеаз *DICER* и *DROSHA*, в развитии данной патологии очень мало численны. Так, в работе G. Alsaleh и соавт. показано снижение белка и уровня экспрессии гена *DICER1* в культуре клеток синовиальных фибробластов, полученных от больных РА [6].

Кроме того, исследование уровня транскриптов генов представляется очень удобным инструментом для изучения механизмов участия некоторых белков в развитии заболеваний. Однако как изменяется транскрипционная активность генов *DICER* и *DROSHA* у больных РА и влияют ли на этот процесс препараты, часто применяемые для их лечения, до сих пор не известно.

Цель исследования – изучить уровень экспрессии генов *DICER* и *DROSHA* в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) больных РА на фоне терапии метотрексатом.

Материалы и методы

В исследование включено 82 человека в возрасте от 45 до 70 лет, которых разделили на 3 группы. Первая (контрольная) группа – здоровые доноры ($n=33$), средний возраст которых составил $49,93 \pm 1,87$ года. Вторая группа – больные РА ($n=15$), забор материала которым проводился до начала базисной терапии. Диагноз РА устанавливался по критериям ACR/EULAR 2010 г. Средний возраст пациентов в этой группе составил $57,28 \pm 15,18$ года. Длительность заболевания в среднем составляла $13,86 \pm 6,31$ мес. У всех больных отмечалась высокая степень активности РА – индекс DAS28 $> 5,1$. Один пациент в данной группе оказался серонегативным по ревматоидному фактору (РФ). Третья группа – больные с развернутым и поздним РА ($n=34$), диагноз которым устанавливался по критериям ACR 1987 г. Средний возраст больных исследуемой группы составил

$60,88 \pm 9,02$ года. Длительность заболевания составляла $15,31 \pm 8,83$ года. Индекс активности DAS28 $= 3,25 \pm 1,12$; 26 пациентов этой группы оказались серопозитивны по РФ. У 11 больных констатирована IV рентгенологическая стадия, у 7 – III, у остальных – II. Все пациенты в качестве базисной противовоспалительной терапии получали метотрексат в дозе от 10 до 20 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой, средняя доза метотрексата составила $13,125 \pm 3,476$ мг/нед. Критерии исключения из исследования: наличие сахарного диабета, выраженные нарушения функций внутренних органов, а также перенесенные в последний месяц инфекционные заболевания, курение табака, алкогольная зависимость, индекс массы тела ≥ 28 кг/м². Информационное согласие получено от всех пациентов. Работа утверждена этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова». Материалом служили пробы периферической крови. Забор венозной крови осуществлялся утром натощак.

Материалом для исследования служили образцы периферической крови здоровых доноров и больных РА. Тотальную РНК из ЛПК выделяли с помощью набора Axuprep Multisource Total RNA Miniprep Kit («Ахугеп», США). Для удаления остатков ДНК раствор тРНК (тотальной РНК) обрабатывали ДНКазой («Сибэнзим», Россия; 1 е.а.) при 37°C в течение 30 мин. Синтез кДНК (комплементарной ДНК) осуществляли используя набор MMLV RT kit («Евроген», Россия). Экспрессию генов *DICER* и *DROSHA* оценивали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на приборе iCycler iQ5 («Bio-Rad», США). Для амплификации использовали наборы qPCRmix-HS SYBR. Последовательность праймеров для ПЦР-РВ указана в работе [7]. Уровень экспрессии генов *DICER* и *DROSHA* рассчитывали относительно уровня экспрессии референсного гена *GAPDH*. ПЦР-РВ для каждого образца проводили не менее трех раз.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statgraphics 2.1. Достоверность различий уровня транскриптов исследуемых генов между группами оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования ИБ КарНЦ РАН «Комплексные фундаментальные и прикладные исследования особенностей функционирования живых систем в условиях Севера».

Результаты

Согласно полученным данным, уровень экспрессии гена *DICER* в лейкоцитах крови больных РА в дебюте заболевания оказался достоверно снижен по сравнению с контролем ($p < 0,001$; см. рисунок). Количество транскриптов указанного гена в ЛПК крови больных РА на фоне проводимой терапии метотрексатом не отличалось от этого показателя у пациентов в дебюте заболевания ($p > 0,05$; см. рисунок).

По результатам исследования не выявлено достоверных различий в уровне экспрессии гена *DROSHA* в лейкоцитах крови больных РА, которые принимали метотрексат, в дебюте заболевания, а также в группе контроля: $0,045 \pm 0,005$, $0,038 \pm 0,008$ и $0,047 \pm 0,006$ соответственно ($p > 0,05$).

Сведения об авторах:

Топчиева Людмила Владимировна – в.н.с. лаб. генетики ИБ КарНЦ РАН

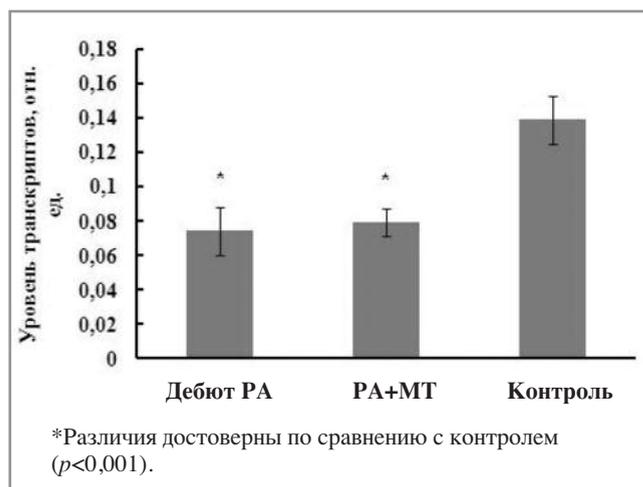
Балан Ольга Викторовна – с.н.с. лаб. генетики ИБ КарНЦ РАН

Марусенко Ирина Михайловна – д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета

Барышева Ольга Юрьевна – д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета

Контактная информация:

Мальшова Ирина Евгеньевна – с.н.с. лаб. генетики ИБ КарНЦ РАН, тел.: 8(142)57-18-79 (р.); моб. тел.: +7(953)532-49-35; факс: 8(142)76-98-10; e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru



Относительный уровень транскриптов гена *DICER* в ЛПК здоровых (контроль) и больных РА в дебюте заболевания (дебют РА) и на фоне терапии метотрексатом (РА+МТ).

Нами проведен корреляционный анализ (по Пирсону), по результатам которого выявлена слабая положительная корреляция между уровнем экспрессии генов *DICER* и *DROSHA* в лейкоцитах крови больных РА, принимающих метотрексат ($r=0,273$, $p=0,408$), в дебюте заболевания ($r=0,227$, $p=0,352$), а также в контрольной группе ($r=0,276$, $p=0,180$).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что уровень транскриптов гена *DICER* в ЛПК снижается при развитии РА. Метотрексат не оказывает влияние на содержание мРНК указанного гена в ЛПК.

Обсуждение

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о нарушении синтеза микроРНК при ряде заболеваний, в том числе при РА, что может быть причиной дисрегуляции экспрессии других генов, вовлеченных в их патогенез. Так, в исследовании Y. Nasamachi и соавт. отмечен пониженный уровень экспрессии микроРНК-124а (miR-124а) в синовиоцитах больных РА [8]. Кроме того, понижение количества транскриптов микроРНК-125b (miR-125b), участвующей в негативной регуляции уровня экспрессии *TNF*, наблюдается в плазме и ЛПК больных с ранним РА [9]. Показано повышение транскрипционной активности микроРНК-203 в синовиоцитах больных РА, что способствует увеличению продукции в этих клетках интерлейкина-6 (IL-6) и матриксных металлопротеиназ [10]. Увеличение количества микроРНК-155 и микроРНК-146а, регистрируемое в ЛПК, фибробластоподобных синовиальных клетках в культуре *in vitro*, синовиальной ткани и жидкости больных РА может приводить к изменению уровня продукции медиаторов воспаления [11,12]. Нарушение синтеза микроРНК при аутоиммунных заболеваниях может быть связано с изменением экспрессии генов и белков, участвующих в их биогенезе, таких как *DICER* и *DROSHA*. Например, показано, что снижение экспрессии генов *DICER* и *DROSHA* отмечено у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса) [13]. Авторы исследования предполагают, что снижение уровня экспрессии указанных генов может приводить к снижению уровня таких микроРНК, как miR-27b, miR-let7f, miR-21, miR-98, которые ассоциированы с

развитием воспаления при данных аутоиммунных патологиях.

Имеются немногочисленные работы, показывающие, что изменение экспрессии гена *DICER* может коррелировать с тяжестью, клиническим течением и ответом на терапию. Так, в исследовании W. Magnet и соавт. показано, что ответ пациентов с рассеянным склерозом на терапию интерфероном альфа сопровождается снижением уровня белка, но не мРНК гена *DICER* в лейкоцитах крови указанных больных [14]. В проведенном нами исследовании показано снижение уровня транскриптов гена *DICER* в ЛПК крови больных РА по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Аналогичные результаты по изменению транскрипционной активности указанного гена обнаружены в культуре синовиоцитов, полученных от больных РА [6]. Мы предполагаем, что снижение транскрипционной активности гена *DICER* может играть определенную роль в патогенезе РА.

Рассмотрим возможные механизмы, участвующие в регуляции экспрессии этого гена. По данным некоторых авторов, экспрессия гена *DICER* может регулировать транскрипционный фактор NF-κB, который в свою очередь активируется фактором некроза опухоли-α (ФНО-α) [15, 16]. Установлено, что NF-κB связывается с консервативной областью промотора гена *DICER* и регулирует уровень его экспрессии [16]. NF-κB/*DICER* сигналинг, участвующий в подавлении экспрессии ФНО-α путем генерации зрелых форм miR-125b и miR-130a, которые негативно регулируют уровень мРНК гена *TNF* [16]. Так, снижение белка *DICER* в культуре клеток гепатоцитов мыши сопровождалось увеличением продукции в этих клетках ФНО-α [16]. Ранее нами показано повышение содержания ФНО-α в сыворотке крови больных РА по сравнению со здоровыми донорами [17]. Исходя из результатов исследования Y. Guan и соавт. [16], следовало бы ожидать, что повышение уровня ФНО-α в плазме крови будет сопровождаться повышением количества транскриптов гена *DICER* в лейкоцитах крови. Однако по результатам наших исследований у больных РА наблюдается снижение количества транскриптов гена *DICER* в ЛПК ($p < 0,001$). Можно предположить, что подавление транскрипционной активности гена *DICER* в ЛПК крови больных РА регулируется посредством других механизмов, а не через NF-κB/p65-*DICER* сигнальный путь.

Другой возможный механизм снижения уровня экспрессии гена *DICER* может быть связан с белком сурвивином, содержание которого, как правило, выше у больных РА [18]. Оказывается, сурвивин взаимодействует с промоторной частью гена *DICER* и, тем самым, приводит к снижению уровня его экспрессии. Показано, что снижение в культивируемых лимфоцитах количества сурвивина с помощью селективного ингибитора (YM155) способствует повышению уровня экспрессии гена *DICER* в 5 раз [18]. Таким образом, высокая транскрипционная активность гена *BIRC5* (кодирует белок сурвивин у человека) может ограничивать биогенез микроРНК.

Что интересно, противовоспалительная терапия метотрексатом не оказывала влияния на содержание транскриптов гена *DICER* в лейкоцитах крови больных РА. В нашем исследовании не установлено достоверных изменений количества транскриптов гена *DICER* в ЛПК больных РА на фоне проводимой терапии метотрексатом ($p > 0,05$). Как выяснилось, в Т-лимфоцитах больных РА метотрексат ингибирует активность NF-κB через сокращение пула тетрагидроптерина (BH4) и подавление активности p53, зависимой от JNK киназы [19]. Следовательно, снижение активности NF-κB в ЛПК больных РА

на фоне терапии метотрексатом может быть причиной снижения в этих клетках уровня транскриптов гена *DICER*.

Кроме того, нами не выявлено значимых различий в уровне экспрессии гена *DROSHA* в ЛПК крови больных РА по сравнению с контролем ($p > 0,05$). Отсутствие изменений в количестве транскриптов гена *DROSHA* и снижение уровня экспрессии гена *DICER* установлено также в ЛПК крови больных с острой нейросенсорной тугоухостью [20]. Аналогично другим авторам [20], мы показали, что связь между уровнем транскриптов генов *DICER* и *DROSHA* слабая, что позволяет высказать предположение о независимой регуляции экспрессии этих генов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bartel D. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004; 116:281-297. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
- Ceribelli A, Nahid M, Satoh M, Chan E. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *FEBS letters*. 2011; 585(23):3667-3674. doi: 10.1016/j.febslet.2011.05.020
- Баулина Н.М., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. МикроРНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления. *Acta Naturae*. 2016; 8(1): 23-35. [Baulina NM, Kulakova OG, Favorova OO. MikroRNK: rol' v razvitií autoimmunnogo vospaleniya. *Acta Naturae*. 2016; 8(1): 23-35. (In Russ.)]. <http://elibrary.ru/item.asp?id=25790907>
- Насонов Е.Л. Проблемы ревматоидного артрита в XXI столетии. *Вестник Российской академии наук*. 2015; 85(8): 744-754. [Nasonov EL. Problemy revmatoidnogo artrita v XXI stoletii. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2015; 85(8): 744-754. (In Russ.)]. doi: <http://doi.org/10.7868/s0869587315080204>
- Wittmann J, Jäck H. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: midgut RNAs with a giant impact. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011; 70:92-96. doi: 10.1136/ard.2010.140152
- Alsaleh G, Nehmar R, Blüml S, Schleiss C, Ostermann E, Dillenseger J, Sayeh A, Choquet P, Dembele D, Francois A, Salmon J, Paul N, Schabbauer G, Bierry G, Meyer A, Gottenberg J, Haas G, Pfeffer S, Vallat L, Sibilia J, Bahram S, Georgel P. Reduced DICER1 Expression Bestows Rheumatoid Arthritis Synovocytes Proinflammatory Properties and Resistance to Apoptotic Stimuli. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016; 68(8):1839-1848. doi: 10.1002/art.39641
- Guo X, Liao Q, Chen P, Li X, Xiong W, Ma J, Li X, Luo Z, Tang H, Deng M, Zheng Y, Wang R, Zhang W, Li G. The microRNA-processing enzymes: Drosha and Dicer can predict prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012; 138(1):49-56. doi: 10.1007/s00432-011-1058-1
- Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, Nishimura K, Sakai Y, Chin T, Saura R, Kurosaka M, Kumagai S. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synovocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60:1294-1304. doi:10.1002/art.24475
- Hruskova V, Jandova R, Vernerova L, Mann H, Pecha O, Prajzlerova K, Pavelka K, Vencovsky J, Filkova M, Senolt L. MicroRNA-125b: association with disease activity and the treatment response of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2016; 18(1):124. doi: 10.1186/s13075-016-1023-0
- Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, Filer A, Raza K, Kolling C, Gay R, Buckley C, Tak P, Gay S, Kyburz D. Altered expression of microRNA-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation. *Arthritis and rheumatism*. 2011; 63:373-381. doi:10.1002/art.30115
- Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, Hashimoto M, Nishida K, Ochi M, Asahara H. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis and rheumatism*. 2008; 58:1284-1292. doi:10.1002/art.23429
- Pauley K, Satoh M, Chan A, Bubb M, Reeves W, Chan E. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis research & therapy*. 2008; 10(4):R101. doi: 10.1186/ar2493
- Saeki M, Watanabe M, Inoue N, Tokiyoshi E, Takuse Y, Arakawa Y, Hidaka Y, Iwatani Y. DICER and DROSHA gene expression and polymorphisms in autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2016; 49(8):514-522. doi:10.1080/08916934.2016.1230846
- Magner W, Weinstock-Guttman B, Rho M, Hohnacki D, Ghazi R, Ramanathan M, Tomasi T. Dicer and microRNA expression in multiple sclerosis and response to interferon therapy. *Journal of neuroimmunology*. 2016; 292:68-78. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.01.009
- Aggarwal B. Tumour necrosis factors receptor associated signaling molecules and their role in activation of apoptosis, JNK and NF-kappaB. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59:6-16. doi:10.1136/ard.59.suppl_1.i6
- Guan Y, Yao H, Wang J, Sun K, Cao L, Wang Y. NF-κB-DICER-miRs Axis Regulates TNF-α Expression in Responses to Endotoxin Stress. *International journal of biological sciences*. 2015; 11(11):1257-1268. doi: 10.7150/ijbs.12611
- Мальшева И.Е., Топчиева Л.В., Барышева О.Ю., Курбатова И.В., Васькова О.А., Везикова Н.Н., Марусенко И.М., член-корр. РАН Немова Н.Н. Содержание цитокинов и уровень экспрессии генов каспаз при ревматоидном артрите. *Доклады Академии наук*. 2016; 468(6):707-709. [Malysheva IE, Topchieva LV, Barysheva OYu, Kurbatova IV, Vas'kova OA, Vezikova NN, Marusenko IM, chlen-korrespondent RAN Nemova NN. Soderzhanie tsitokinov i uroven' ekspresii genov kaspaz pri revmatoidnom artrite. *Doklady Akademii Nauk*. 2016; 468(6):707-709. (In Russ.)]. doi: 10.7868/S0869565216180262
- Andersson M, Turkkila M, Erlandsson M, Bossios A, Silfverswärd S, Hu D, Ekerljung L, Malmhäll C, Weiner H, Lundbäck B, Bokarewa M. Survivin controls biogenesis of microRNA in smokers: A link to pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biochimica et biophysica acta*. 2016; 1863(3):663-673. doi:10.1016/j.bbdis.2016.11.033
- Spurlock C, Gass H, Bryant C, Wells B, Olsen N, Aune T. Methotrexate-mediated inhibition of nuclear factor κB activation by distinct pathways in T cells and fibroblast-like synovocytes. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015; 54(1):178-187. doi: 10.1093/rheumatology/keu279
- Kim S, Lee J, Nam S. Dicer Is Down-regulated and Correlated with Drosha in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Journal of Korean medical science*. 2015; 30(8):1183-1188. doi: 10.3346/jkms.2015.30.8.1183

Поступила 30.07.17