

# Стратификация больных и выбор терапии на основании профилей экспрессии генов в крови при ревматоидном артрите

Четина Е.В., Маркова Г.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

*Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, при котором повреждаются разные участки иммунной системы и другие ткани, а также происходит деструкция суставов. Современные способы терапии направлены на подавление воспаления и снижение уровня боли, однако они не влияют на патофизиологические и биохимические механизмы, участвующие в разрушении сустава. Более того, больные РА представляют собой исключительно гетерогенную группу, поэтому не все они одинаково отвечают на лечение. В связи с этим необходима персонализированная терапия. Однако в настоящее время оценка больного, включающая клинические, иммунологические и радиологические показатели, не позволяет предсказать ответ на антиревматическое лечение приблизительно в половине случаев. Тем не менее исследования последних лет свидетельствуют о том, что стратификация больных в соответствии с уровнем провоспалительных генов в крови способна помочь прогнозировать ответ на антиревматическую терапию.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; экспрессия генов; китайская традиционная медицина; фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; интерферон типа 1; стратификация больных; ответ на терапию.

**Контакты:** Елена Васильевна Четина; [etchetina@mail.ru](mailto:etchetina@mail.ru)

**Для ссылки:** Четина ЕВ, Маркова ГА. Стратификация больных и выбор терапии на основании профилей экспрессии генов в крови при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2018;12(4):16–22.

## *Patient stratification and choice of therapy based on blood gene expression profiles in rheumatoid arthritis*

*Chetina E.V., Markova G.A.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

*Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology, in which different parts of the immune system and other tissues are involved and joint destruction also occurs. Current therapy methods are aimed at suppressing inflammation and reducing pain; however, they do not affect the pathophysiological and biochemical mechanisms involved in joint destruction. Moreover, RA patients are an exclusively heterogeneous group, so not all of them respond equally well to treatment. In this regard, there is a need for personalized therapy. However, the patient's assessment, including clinical, immunological, and radiological parameters, does not currently allow the response to anti-rheumatic treatment to be predicted in about half of the cases. Just the same, recent studies suggest that patient stratification according to the blood level of proinflammatory genes can help predict a response to antirheumatic therapy.*

**Keywords:** rheumatoid arthritis; gene expression; traditional Chinese medicine; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; type 1 interferon; patient stratification; response to therapy.

**Contact:** Elena Vasilyevna Chetina; [etchetina@mail.ru](mailto:etchetina@mail.ru)

**For reference:** Chetina EV, Markova GA. Patient stratification and choice of therapy based on blood gene expression profiles in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):16–22.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2018-4-16-22

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся гиперплазией синовиальной, инфильтрацией мононуклеарных клеток, эрозией суставного хряща и кости и деструкцией сустава. Синовиальная ткань является основной мишенью патологического процесса, который включает синовиальную гиперплазию и образование паннуса. Дисфункция синовиальной ткани при РА влияет на обмен жидкости между кровеносными сосудами и внутрисуставным пространством, поскольку синовиальная жидкость служит смазкой и вместе с субхондральной костью обеспечивает питание суставного хряща [1]. При РА в синовиальную ткань проникают макрофаги, фибробласты и

активированные лимфоциты. Т-лимфоциты участвуют в продукции многих провоспалительных цитокинов, преимущественно из суперсемейств фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкинов (ИЛ), а также факторов роста. Роль В-лимфоцитов связана с продукцией аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [2]. Позднее инвазия суставного хряща и кости происходит вследствие секреции деградирующих ферментов, преимущественно металлопротеиназ матрикса (ММП) [1].

РА является гетерогенным заболеванием. Гетерогенность связана с рядом факторов, включая позитивность по

АЦЦП и/или РФ [3–5], характер течения заболевания [6–8] и различный ответ на терапию [7, 9, 10]. Это свидетельствует об участии разнообразных патофизиологических механизмов. Поэтому эффективность лечения зависит от использования адекватных диагностических тестов и оптимальных биомаркеров для дифференциации различных проявлений заболевания.

Недавно разработаны методы определения профиля экспрессии многочисленных генов (генетический паспорт), которые позволяют получить многостороннее описание изменений в биологических функциях, связанных с заболеванием [11]. Современные достижения в исследовании экспрессии генов при РА с помощью данного метода детально описаны в обзоре A.N. Vurska и соавт. [12]. В частности, продемонстрировано, что профилирование экспрессии генов важно для изучения патогенеза РА, идентификации его доклинической фазы, а также прогностических факторов, связанных с прогрессированием заболевания и его тяжестью. Более того, генетический паспорт позволяет различать специфические предикторы ответа на главные терапевтические агенты при РА, такие как метотрексат (МТ) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая ингибиторы ФНО $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ), ритуксимаб (РТМ), анакинру и тоцилизумаб (ТЦЗ). Между тем генетические паспорта, полученные на чипах, не всегда воспроизводятся и не всегда подтверждаются в других выборках больных РА, часто не воспроизводятся и могут отражать скорее специфический ответ на лекарство, а не патофизиологические механизмы заболевания [12, 13].

Другим подходом к исследованию экспрессии генов при РА является изучение нескольких функционально связанных между собой генов. Поскольку воспаление является ключевым фактором РА, предполагают, что его уровень зависит от гетерогенности больных [14]. Стратификация больных РА в соответствии с низкой и высокой экспрессией провоспалительных генов может способствовать преодолению некоторых из перечисленных проблем.

#### **Экспрессия генов, связанная с уровнем воспаления, как основа для стратификации больных РА**

В китайской традиционной медицине (КТМ) больных РА подразделяют в зависимости от характера суставных проявлений на «холодных» и «горячих». Больные, ощущающие холод в суставах и боль, которая облегчается при согревании, называются «холодными» (КТМХ), а отмечающие жар и боль, облегчаемую охлаждением, — «горячими» (КТМГ). Кроме того, чувство жара всегда сочетается с покраснением суставов, указывая на воспаление [15, 16].

Анализ экспрессии генов в CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах показал, что у КТМХ- и КТМГ-больных происходит активация уникальных сигнальных путей [17, 18]. Пролиферация Т-лимфоцитов, связанная с повышением экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТРФ $\beta$ ), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), активация Wnt- и инсулиновых сигнальных путей характеризуют процессы, происходящие у КТМГ-больных. Эти сигнальные пути соотносятся с воспалением и образованием опухолей при РА [19–23]. Кроме того, КТМГ-больные имеют высокую экспрессию генов гликолиза и цикла трикарбонных кислот, а также АТФ-синтазы и NADH-дегидрогеназы, что указывает на активацию путей генерации энергии [17]. Напротив, у

КТМХ-больных повышен метаболизм аминокислот аланина, аспартата и тирозина [17]. Ранее сообщалось, что ферменты, участвующие в метаболизме этих аминокислот, также важны для патогенеза РА [24–26]. Экспрессия генов, связанных с метаболизмом пурина, жирных кислот, сигнальных путей малых G-белков и пролиферацией Т-лимфоцитов, хотя и наблюдалась в обеих группах, была выше у КТМГ-пациентов [17, 18]. Поэтому больные РА, стратифицированные в соответствии с уровнем воспаления в КТМ, имели разные профили экспрессии генов, что указывает на различия в метаболических нарушениях, обусловленных заболеванием.

Повышение экспрессии генов провоспалительных цитокинов при РА закономерно, поскольку РА обычно рассматривается как заболевание, обусловленное активностью ФНО $\alpha$  [27]. Эта концепция основана на эффективности ингибиторов ФНО $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) при РА и согласуется с генетическими исследованиями, в которых показана связь между активацией Т-лимфоцитов и АЦЦП-позитивным РА, тогда как АЦЦП-негативный РА ассоциируется с повышением экспрессии генов семейства интерферона I типа (ИНФ I) [28–30]. В соответствии с этой моделью АЦЦП-позитивный РА соотносится преимущественно с активностью ФНО $\alpha$ , что основано на наблюдениях *in vitro*, в которых ФНО $\alpha$  подавлял действие ИНФ I, и наоборот. Между тем уровень провоспалительных цитокинов может варьироваться у больных РА. Например, исследование с использованием чипов показало увеличенную экспрессию генов группы ИНФ I примерно у половины больных (ИНФ-«высокие» больные). Эти больные имели высокую экспрессию генов сигнальных путей, связанных с коагуляцией, каскадами комплемента и метаболизмом жирных кислот, по сравнению со здоровыми лицами, тогда как у ИНФ-«низких» больных экспрессия этих генов соответствовала их уровню у здоровых лиц, несмотря на клинические проявления заболевания [31]. Более того, концентрация ФНО $\alpha$  в плазме крови была одинакова в обеих подгруппах. Поэтому присутствие ФНО $\alpha$  и ИНФ не является взаимоисключающим, но может указывать на одновременное функционирование множественных иммунных механизмов при РА [10].

У больных РА с активированными генами ИНФ I уровни генов значительно коррелировали друг с другом и были связаны с общим уровнем активации белков группы ИНФ [32]. Высокая экспрессия генов ИНФ I соотносилась с низким уровнем активности заболевания и являлась прогностическим маркером снижения индекса DAS28 при оценке числа припухших суставов. Высокая экспрессия генов, связанных с ИНФ I, одинаково часто наблюдалась у серопозитивных и серонегативных больных РА и также ассоциировалась с сохранением АЦЦП после блокады ФНО $\alpha$  [33]. Поэтому гены группы ИНФ I могут участвовать в патогенезе РА [10].

Патогенное влияние генов группы ИНФ I связывают с увеличением жизнеспособности В-лимфоцитов путем их прямой стимуляции посредством продукции стимулятора В-лимфоцитов (BLyS) и лиганда, индуцирующего их пролиферацию (APRIL) [10], а также путем стимуляции Т-лимфоцитов и дендритных клеток [28, 34]. В то же время ИНФ $\beta$  может уменьшать секрецию провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ 6, а также ММП и простагландина E в фибробластоподобных синовиоцитах. Он имеет антиангиогенные свойства и может ингибировать остеокластогенез

[35, 36]. Поэтому предполагается, что активация генов, связанных с ИФН, в синовии у больных РА может быть обусловлена реактивной атакой для ослабления воспаления [35].

Различия в уровне главных метаболических регуляторов, в частности MTOR (*mechanistic target of rapamycin*), также могут служить молекулярной основой для стратификации больных РА, включая экспрессию провоспалительных генов. MTOR — ключевой регулятор клеточного роста и пролиферации [37]. Его ингибирование приводит к снижению активности индуцированной митогенами пролиферации Т- и В-лимфоцитов и продукции ИЛ1 и ФНО $\alpha$  *in vitro* [38, 39]. Кроме того, в опытах на животных показано, что ингибирование MTOR уменьшало припухлость конечностей при артрите, индуцированном антигенами [40]. В то же время повышение экспрессии MTOR вызвано продукцией ИЛ1, ФНО $\alpha$ , пролиферацией синовиальных фибробластов и формированием остеокластов [38, 39, 41, 42].

MTOR по-разному экспрессируется в клетках периферической крови больных РА. При этом его экспрессия либо снижена, либо значительно повышена у клинически одинаковых больных РА по сравнению со здоровыми. Высокая экспрессия MTOR у данных больных ассоциировалась со значительным повышением экспрессии ингибитора циклин-зависимой киназы (p21), а также генов, ассоциированных с апоптозом и аутофагией. Напротив, у больных с пониженной экспрессией гена MTOR уровень перечисленных выше генов был снижен. Концентрация провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ6 была высокой у больных обеих групп. Однако экспрессия этих генов оказалась значительно выше у больных с высоким уровнем MTOR по сравнению с больными с его низким содержанием в крови [43].

*Следовательно, различия в экспрессии генов, ассоциированных с ИФН I и MTOR, в периферической крови могут быть использованы для стратификации больных РА на группы с высоким или низким уровнем генов, каждая из которых нуждается в уникальных подходах к терапии.*

#### Прогнозирование ответа на терапию на основании уровня генов провоспалительных цитокинов

В терапии РА используются прежде всего базисные противовоспалительные препараты и ГИБП [44]. Поскольку данные препараты способны облегчить симптомы и замедлить прогрессирование заболевания, положительный ответ на лечение приводит к ремиссии — уменьшению выраженности воспаления и боли [45]. Между тем современные антиревматические препараты эффективны не у всех больных, поскольку сообщалось, что при лечении МТ ремиссия достигается только в 30% наблюдений [46, 47]. ИФНО $\alpha$  в комбинации с МТ эффективны у 60–80% больных РА [48–50], тогда как использование РТМ (химерные человеческие антитела для маркера В-лимфоцитов CD20, которые вызывают деплецию CD20-содержащих В-лимфоцитов) приводит к позитивным результатам только у 40–50% больных РА [51, 52]. Гипотетически при хорошем ответе на терапию у больных РА должен восстанавливаться метаболизм до уровня такового в здоровых клетках, что может быть связано с нормализацией экспрессии генов [53]. Поэтому идентификация больных, отвечающих на терапию антиревматическими препаратами, перед началом лечения важна для выбора адекватного лекарственного средства.

#### МТ

МТ — наиболее широко используемый препарат, модифицирующий РА, обладающий наилучшей эффективностью и наименьшим числом побочных эффектов [54, 55]. Хотя механизм действия МТ при РА остается неизученным, установлено, что он влияет прежде всего на метаболизм фолата [56, 57]. В соответствии с данным утверждением было показано, что у больных РА, ранее не получавших МТ, повышенная экспрессия генов метаболизма фолата в крови, связанная с воспалением, после терапии МТ восстанавливалась до уровня контроля [58]. Кроме того, группа больных РА с высокой экспрессией гена MTOR, которые также имели высокие уровни провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ6 в начале исследования, оказалась более чувствительной к терапии МТ. При этом больные данной группы имели и меньшие концентрацию РФ, число припухших и болезненных суставов и показатели DAS28 по сравнению с больными с низким уровнем базальной экспрессии гена MTOR через 24 мес наблюдения. Это сопровождалось снижением экспрессии генов MTOR и ФНО $\alpha$  [43, 59]. Более того, отрицательная корреляция между базальным уровнем генов MTOR и ФНО $\alpha$  в крови у этих больных с маркерами воспаления суставов, оцененными через 24 мес наблюдения, также указывает на связь между высокой экспрессией этих генов и большим успехом терапии МТ [60].

*Таким образом, положительный ответ на терапию МТ можно ожидать, когда базальный уровень провоспалительного ФНО $\alpha$ , MTOR и генов, связанных с метаболизмом фолата, повышен в крови больных РА до лечения.*

#### Блокада ФНО $\alpha$

В ряде исследований показано, что больные с более высокими уровнями воспаления синовии и экспрессии ФНО $\alpha$  были более чувствительны к блокаде ФНО $\alpha$  [61–63]. Повышенная экспрессия генов, связанных с воспалением, таких как  $\beta$ -рецептор ИЛ2, SH2 домен2А и GOS2, в крови больных РА является прогностическим маркером положительного ответа на терапию иФНО $\alpha$  [64]. Более того, высокая базальная экспрессия ФНО $\alpha$  у больных, у которых уровень СРБ в сыворотке после терапии снижался до показателя у здоровых лиц, оказалась важным маркером эффективности терапии инфликсимабом [65]. К тому же повышенная экспрессия провоспалительных генов у больных, ответивших на терапию, нормализовалась быстрее, чем у больных с отсутствием эффекта лечения [66]. Это, возможно, связано со снижением активности различных иммунных путей, включая воспаление в ходе блокады ФНО $\alpha$  [67, 68]. Следовательно, высокий базальный уровень гена ФНО $\alpha$  может помочь идентифицировать пациентов, отвечающих на терапию иФНО $\alpha$ .

Также отмечалось, что уровень биоактивности ИФН I связан с клиническим ответом на блокаду ФНО $\alpha$  у больных РА, хотя эти результаты не всегда воспроизводимы [33, 69, 70]. В некоторых исследованиях показано, что относительно высокая активность ИФН I в плазме крови перед началом терапии ассоциирована с улучшением клинического ответа на иФНО $\alpha$  [32, 70]. Это может быть связано с тем, что повышенная экспрессия ФНО $\alpha$  обусловлена общим высоким уровнем воспалительной активности у больных с высокой экспрессией генов группы ИФН по сравнению с больными с низкой экспрессией этих генов. Кроме того, улучшенный ответ на терапию иФНО $\alpha$  у больных с высокой

активностью ИФН может объясняться противовоспалительной активностью высокого уровня ИФН $\alpha$ .

В то же время у больных с низкой базальной экспрессией генов семейства ИФН, которые не отвечали на иФНО $\alpha$ , показано увеличение экспрессии генов, связанных с ИФН I, в ходе терапии [32, 69]. Это может свидетельствовать о том, что нейтрализация ФНО $\alpha$  у них способствует повышению экспрессии генов, которые ранее были подавлены высокой концентрацией ФНО $\alpha$  [71, 72]. Также предполагалось, что повышение биоактивности ИФН неблагоприятно при РА или является неудавшейся попыткой противостоять воспалению [32].

*Следовательно, начальная высокая экспрессия генов ФНО $\alpha$  и ИФН I в крови и/или синовии может указывать на положительный ответ на блокаду ФНО $\alpha$  у больных РА.*

### **Блокада ИЛ6**

Ингибирование ИЛ6 способно снизить экспрессию многочисленных хемокинов и генов, активирующих Т-лимфоциты в синовии [73]. Хотя сообщалось, что ИФН I активирует сигнальный путь ИЛ6, обеспечивая стыковочные сайты для STAT1 и 3 на фосфорилированном рецепторе 1 ИФН $\alpha$  (IFNAR1) в непосредственной близости от цепи gp130 рецептора ИЛ6 [34, 74], ингибирование ИЛ6 при РА было эффективно при повышенной экспрессии генов, индуцируемых ИФН I [75]. Поскольку ИЛ6- и ФНО $\alpha$ -блокирующая терапия оказалась более эффективной при высокой активности ИФН, было сделано предположение, что молекулярные и клеточные механизмы терапевтического действия ингибиторов ИЛ6 и ФНО $\alpha$  имеют сходные пути в патофизиологии РА [76, 77].

*Таким образом, высокая базальная экспрессия генов ИФН I в крови может указывать на положительный ответ на блокаду ИЛ6 у больных РА.*

### **Анти-В-клеточная терапия**

Хороший ответ на анти-В-клеточную терапию РТМ наблюдали, если экспрессия генов, участвующих в воспалении, прежде всего сигнальных путей NF $\kappa$ B и TRF $\beta$ , была повышена, а генов, связанных с ответом на ИФН I, снижена перед началом терапии [10, 78–81]. Напротив, активированная базальная экспрессия генов ИФН I является прогностическим биомаркером отсутствия ответа на РТМ. Ответ на РТМ также обусловлен снижением экспрессии генов, ассоциированных с пролиферацией и ростом клеток, регуляцией клеточного цикла, апоптозом, аутофагией, воспалением; генов, связанных с ремоделированием кости и суставного хряща и цикла мочевиной кислоты; повышением экспрессии генов, ассоциированных с врожденным иммунным ответом [82, 83].

*Следовательно, низкая базальная экспрессия генов семейства ИФН I и высокая экспрессия генов провоспалительных медиаторов в крови ассоциируется с положительным ответом на анти-В-клеточную терапию у больных РА.*

### **Профили экспрессии генов и разрушение суставов**

Разрушение суставов является главной проблемой при РА, поскольку часто у таких больных наблюдается рентгенологическое прогрессирование, несмотря на клинически низкую активность заболевания [84, 85]. Более того, различия в кластерах генов, экспрессирующихся при раннем и

развитом РА, свидетельствуют об участии разных патофизиологических механизмов в прогрессировании болезни [86]. В связи с этим исследования синовии показали более высокие уровни генов ФНО $\alpha$  у больных ранним РА, тогда как при развитии РА высокая экспрессия генов ИФН коррелировала со снижением синтеза белка и уровнем генов ингибиторов ММП [86, 87].

Исследования экспрессии генов в крови могут также предсказать разрушение суставов, поскольку установлена корреляция экспрессии генов в суставах и крови у одних и тех же больных [27, 88]. Более того, увеличение числа эрозий после 24 мес терапии МТ у не получавших лечения серопозитивных больных РА сопровождалось повышением уровня ММР9 и катепсина К в крови [53]. Эти гены участвуют в разрушении кости и суставного хряща [89–91]. Напротив, терапия РТМ, которая предупреждала увеличение числа эрозий или сужение суставной щели у больных РА, способствовала уменьшению экспрессии ММР9 и катепсина К в крови [82].

Кроме того, анализ уровня генов в крови показал, что выраженность рентгенологических проявлений РА (число эрозий) связана с повышением активности ИФН- и TRF $\beta$ -сигнальных путей и апоптоза, а также снижением активности окислительного фосфорилирования и функций митохондрий как в начале исследования, так и через 3 года наблюдения [92]. В другом исследовании в крови больных РА было идентифицировано 14 генов с повышенной экспрессией, включая провоспалительные гены и гены, связанные с прекращением роста, которые способны прогнозировать тяжесть заболевания [93]. Более того, у большинства больных с поздней стадией РА перед артропластикой отмечались более высокие уровни МТОР и провоспалительных цитокинов по сравнению со здоровыми лицами [43].

*Следовательно, контролируя в крови экспрессию генов, связанных с воспалением и резорбцией кости и суставного хряща, можно выявлять больных РА, более предрасположенных к разрушению суставов.*

### **Заключение**

Данные описанных выше исследований показывают, что высокий уровень в крови генов семейства ФНО $\alpha$  является условием хорошего ответа больных РА на МТ и биологическую терапию. В связи с этим одновременная высокая экспрессия ФНО $\alpha$  и генов ИФН I указывает на положительный ответ на иФНО $\alpha$ . Напротив, у больных РА с высоким уровнем ФНО $\alpha$  и низким уровнем генов ИФН I более эффективна анти-В-клеточная терапия. Повышенная экспрессия генов ИФН I означает положительный ответ на терапию ТЦЗ, тогда как высокий уровень ФНО $\alpha$ , МТОР и генов фолатного метаболизма – на терапию МТ. Больных РА с низким уровнем ФНО $\alpha$ , у которых экспрессия остальных генов также находится на нормальном уровне, следует отнести к отдельной группе, нуждающейся в специфической терапии, которая может включать мишени, отличные от сигнальных путей провоспалительных цитокинов.

Дальнейшие детальные исследования изменений экспрессии генов при РА позволят идентифицировать новые мишени терапии, а следовательно, замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить его симптомы.

*Работа осуществлена при финансовой поддержке РФФИ (проект №12-04-00038а).*

1. Tchetina EV. «High» and «Low» Gene Expression Signatures in Rheumatoid Arthritis: an Emerging Approach for Patient Stratification and Therapy Choice. Editorial. *Int J Orthopaedics*. 2015;2(2):219-26. doi:10.6051/j.issn.2311-5106.2015.02.35
2. Paula FS, Alves JD. Non-tumor necrosis factor-based biologic therapies for rheumatoid arthritis: present, future, and insights into pathogenesis. *Biologics*. 2014;8:1-12. doi: 10.2147/BTT.S35475. Epub 2013 Dec 9.
3. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009 Feb 21;373(9664):659-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8. Epub 2009 Jan 20.
4. Viatte S, Plant D, Bowes J, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1984-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201225. Epub 2012 Jun 1.
5. Kurreeman F, Liao K, Chibnik L, et al. Genetic basis of autoantibody positive and negative rheumatoid arthritis risk in a multi-ethnic cohort derived from electronic health records. *Am J Hum Genet*. 2011 Jan 7;88(1):57-69. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.12.007.
6. Berglin E, Johansson T, Sundin U, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):453-8. Epub 2005 Sep 21.
7. Del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 May-Jun;24(3):281-6.
8. Van der Helm-van Mil AH, De Cessie S, Van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with Recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):433-40.
9. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1424-32.
10. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3607-14. doi: 10.1002/art.27702.
11. Mesko B, Poliska S, Nagy L. Gene expression profiles in peripheral blood for the diagnosis of autoimmune diseases. *Trends Mol Med*. 2011 Apr;17(4):223-33. doi: 10.1016/j.molmed.2010.12.004. Epub 2011 Mar 8.
12. Burska AN, Roget K, Blits M, et al. Gene expression analysis in RA: towards personalized medicine. *Pharmacogenomics J*. 2014 Apr;14(2):93-106. doi: 10.1038/tj.2013.48. Epub 2014 Mar 4.
13. Serikawa KA, Jacobsen S, Lundsgaard D, et al. Detection of gene expression signatures related to underlying disease and treatment in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2013 Jul;23(4):729-40. doi: 10.1007/s10165-012-0723-9. Epub 2012 Aug 8.
14. Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Timmer TC, et al. Synovial tissue heterogeneity in rheumatoid arthritis in relation to disease activity and biomarkers in peripheral blood. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1602-7. doi: 10.1002/art.27415.
15. He Y, Lu A, Zha Y, Tsang I. Differential effect on symptoms treated with traditional Chinese medicine and western combination therapy in RA patients. *Complement Ther Med*. 2008 Aug;16(4):206-11. doi: 10.1016/j.ctim.2007.08.005. Epub 2008 Jan 24.
16. Lu C, Zha Q, Chang A, et al. Pattern differentiation in Traditional Chinese Medicine can help define specific indications for biomedical therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med*. 2009 Sep;15(9):1021-5. doi: 10.1089/acm.2009.0065.
17. Jiang M, Xiao C, Chen G, et al. Correlation between cold and hot pattern in traditional Chinese medicine and gene expression profiles in rheumatoid arthritis. *Front Med*. 2011 Jun;5(2):219-28. doi: 10.1007/s11684-011-0133-y. Epub 2011 Jun 22.
18. Chen G, Lu C, Zha Q, et al. A network-based analysis of traditional Chinese medicine cold and hot patterns in rheumatoid arthritis. *Complement Ther Med*. 2012 Feb-Apr;20(1-2):23-30. doi: 10.1016/j.ctim.2011.10.005. Epub 2011 Nov 3.
19. Gonzalo-Gil E, Galindo-Izquierdo M. Role of transforming growth factor-beta (TGF) beta in the physiopathology of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2014 May-Jun;10(3):174-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.01.009. Epub 2014 Mar 28.
20. Zhang Y, Qiu H, Zhang H, et al. Vascular endothelial growth factor A (VEGFA) polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(5):344-8. doi: 10.3109/03009742.2013.787454. Epub 2013 Jul 15.
21. Miao CG, Yang YY, He X, et al. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis, with special emphasis on the different roles in synovial inflammation and bone remodeling. *Cell Signal*. 2013 Oct;25(10):2069-78. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.04.002. Epub 2013 Apr 17.
22. Hao Q, Wang L, Tang H. Vascular endothelial growth factor induces protein kinase D-dependent production of proinflammatory cytokines in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009 Apr;296(4):C821-7. doi: 10.1152/ajpcell.00504.2008. Epub 2009 Jan 28.
23. Lee HS, Woo SJ, Koh HW, et al. Regulation of apoptosis and inflammatory responses by insulin-like growth factor binding protein 3 in fibroblast-like synoviocytes and experimental animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Apr;66(4):863-73. doi: 10.1002/art.38303.
24. Page TH, Smolinska M, Gillespie J, et al. Tyrosine kinases and inflammatory signalling. *Curr Mol Med*. 2009 Feb;9(1):69-85.
25. Dirven L, Klarenbeek NB, van den Broek M, et al. Risk of alanine transferase (ALT) elevation in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in a DAS-steered strategy. *Clin Rheumatol*. 2013 May;32(5):585-90. doi: 10.1007/s10067-012-2136-8. Epub 2012 Dec 9.
26. Lindblad SS, Mydel P, Hellvard A, et al. The N-methyl-d-aspartic acid receptor antagonist memantine ameliorates and delays the development of arthritis by enhancing regulatory T cells. *Neurosignals*. 2012;20(2):61-71. doi: 10.1159/000329551. Epub 2011 Dec 1.
27. Olsen NJ, Moore JH, Aune TM. Gene expression signatures for autoimmune disease in peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(3):120-8. Epub 2004 Apr 29.
28. Baccala R, Kono DH, Theofilopoulos AN. Interferons as pathogenic effectors in autoimmunity. *Immunol Rev*. 2005 Apr;204:9-26.
29. Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Mar;22(2):109-18. doi: 10.1097/BOR.0b013e328336474d.
30. Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2202-10.
31. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, Van Baarsen LG, et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1008-14. Epub 2007 Jan 12.
32. Reynier F, Petit F, Paye M, et al. Importance of correlation between gene expression levels: application to the type I interferon signature in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2011;6(10):e24828. doi: 10.1371/journal.pone.0024828. Epub 2011 Oct 17.
33. Cantaert T, Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, et al. Type I interferons have no major influence on humoral autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):156-66. doi: 10.1093/rheumatology/kep345. Epub 2009 Nov 23.
34. Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:307-36.
35. Tak PP. IFN- $\beta$  in rheumatoid arthritis. *Front Biosci*. 2004 Sep 1;9:3242-7.
36. Vervoordeldonk MJ, Aalbers CJ, Tak PP. Interferon  $\beta$  for rheumatoid arthritis: new

- clothes for an old kid on the block. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):157-8. doi: 10.1136/ard.2008.097899.
37. Hay N, Sonnenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.* 2004 Aug 15;18(16):1926-45.
38. Yoshimura N, Ohmoto Y, Yasui H, et al. The direct effect of FK506 and rapamycin on interleukin 1(beta) and immunoglobulin production in vitro. *Transplantation.* 1994 Jun 27; 57(12):1815-8.
39. Foey AD, Feldmann M, Brennan FM. CD40 ligation induces macrophage IL-10 and TNA-alpha production: differential use the PI3K and p42/44 MAPK-pathways. *Cytokine.* 2001 Nov 21;16(4):131-42.
40. Carlson RP, Hartman DA, Tomcsek LA, et al. Rapamycin, a potential disease-modifying antiarthritic drug. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993 Aug;266(2):1125-38.
41. Migita K, Eguchi K, Aoyagi T, et al. The effects of the immunosuppressant rapamycin on the growth of rheumatoid arthritis synovial fibroblast. *Clin Exp Immunol.* 1996 Apr;104(1):86-91.
42. Sugatani T, Hruska KA. Akt1/Akt2 and mammalian target of rapamycin/Bim play critical roles in osteoclast differentiation and survival, respectively, whereas Akt is dispensable for cell survival in isolated osteoclast precursors. *J Biol Chem.* 2005 Feb 4;280(5): 3583-9. Epub 2004 Nov 15.
43. Tchétina E, Demidova NV, Semyonova LA, et al. Differential expression of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the peripheral blood of early-stage rheumatoid arthritis patients as a prognostic marker of the disease activity and knee joint destruction: a two year follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(Suppl 3):675.
44. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25; 376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
45. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Oct;43(10):1252-5. Epub 2004 Jul 6.
46. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):26-37.
47. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
48. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30; 343(22):1586-93.
49. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004 May;50(5):1400-11.
50. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Anti-tumour necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1051-65.
51. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.
52. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1390-400.
53. Tchétina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Rheumatoid factor positivity is associated with increased joint destruction and up-regulation of matrix metalloproteinase 9 and cathepsin K gene expression in the peripheral blood in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:457876. doi: 10.1155/2013/457876. Epub 2013 Nov 14.
54. Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995 Nov;34 Suppl 2:43-8.
55. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul; 68(7):1105-12. doi: 10.1136/ard.2008.099861. Epub 2008 Dec 3.
56. Gonen N, Assaraf YG. Antifolates in cancer therapy: structure, activity and mechanisms of drug resistance. *Drug Resist Updat.* 2012 Aug;15(4):183-210. doi: 10.1016/j.drug.2012.07.002. Epub 2012 Aug 23.
57. Van der Heijden JW, Dijkman BA, Scheper RJ, Jansen G. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Jan; 3(1):26-34.
58. Blits M, Jansen G, Assaraf YG, et al. Methotrexate normalizes up-regulated folate pathway genes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2791-802. doi: 10.1002/art.38094.
59. Tchétina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Methotrexate therapy monitoring by mTOR, autophagy-related ULK1, caspase 3, cdk-inhibitor p21, TNFalpha, and osteoclast-specific cathepsin K and gelatinase MMP-9 gene expression in the peripheral blood of early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):653.
60. Tchétina EV, Demidova NV, Karateev DE. Positive correlation of Ulk1 and MMP-9 versus negative correlation of mTOR and TNFalpha baseline gene expressions in the peripheral blood with the disease activity and joint destruction indices registered in rheumatoid arthritis patients after treatment. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.3992.
61. Rustenburg F, Baggen JM, Verweij CL, et al. Responsiveness to anti-tumour necrosis factor alpha therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):563-6. Epub 2007 Nov 27.
62. Wijbrandts CA, Dijkstra MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug;67(8):1139-44. Epub 2007 Nov 29.
63. Marotte H, Maslinski W, Miossec P. Circulating tumour necrosis factor-alpha bioactivity in Rheumatoid Arthritis patients treated with infliximab: link to clinical response. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):R149-55. Epub 2004 Dec 1.
64. Kim TH, Choi SJ, Lee YH, et al. Gene expression profile predicting the response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis; analysis of GEO datasets. *Joint Bone Spine.* 2014 Jul;81(4):325-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.01.013. Epub 2014 Feb 20.
65. Tanino M, Matoba R, Nakamura S, et al. Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Sep 18;387(2):261-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.149. Epub 2009 Jul 3.
66. Sekiguchi N, Kawachi S, Furuya T, et al. Messenger ribonucleic acid expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47(6):780-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken083. Epub 2008 Apr 3.
67. Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Gerlag DM, et al. Pharmacogenomics of infliximab treatment using peripheral blood

## О Б З О Р Ы

- cells of patients with rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2010 Dec;11(8):622-9. doi: 10.1038/gene.2010.34. Epub 2010 Jun 17.
68. Meugnier E, Coury F, Tebib J, et al. Gene expression profiling in peripheral blood cells of patients with rheumatoid arthritis in response to anti-TNF-alpha treatments. *Physiol Genomics.* 2011 Apr 12;43(7):365-71. doi: 10.1152/physiolgenomics.00127.2010. Epub 2011 Jan 25.
69. Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Rustenburg F, et al. Regulation of IFN response gene activity during infliximab treatment in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R11. doi: 10.1186/ar2912. Epub 2010 Jan 22.
70. Mavragani CP, La DT, Stohl W, Crow MK. Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon-alpha/beta ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort. *Arthritis Rheum.* 2010 Feb;62(2):392-401. doi: 10.1002/art.27226.
71. Smiljanovic B, Grün JR, Biesen R, et al. The multifaceted balance of TNF- $\alpha$  and type I/II interferon responses in SLE and RA: how monocytes manage the impact of cytokines. *J Mol Med (Berl).* 2012 Nov;90(11):1295-309. doi: 10.1007/s00109-012-0907-y. Epub 2012 May 19.
72. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, et al. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 1;102(9):3372-7. Epub 2005 Feb 22.
73. Ducreux J, Durez P, Galant C, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jan;66(1):15-23. doi: 10.1002/art.38202.
74. Mitani Y, Takaoka A, Kim SH, et al. Cross talk of the interferon-alpha/beta signalling complex with gp130 for effective interleukin-6 signalling. *Genes Cells.* 2001 Jul;6(7):631-40.
75. Sanayama Y, Ikeda K, Saito Y, et al. Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun;66(6):1421-31. doi: 10.1002/art.38400.
76. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol.* 2001; 19:163-96.
77. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, et al. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep; 71(9):1583-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201069. Epub 2012 May 5.
78. Sellam J, Marion-Thore S, Dumont F, et al. Whole-blood transcriptomic profiling highlights several pathophysiological pathways associated with rituximab response in rheumatoid arthritis: Data from the SMART trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8): 2015-25. doi: 10.1002/art.38671.
79. Lee YH, Bae SC, Song GG. Meta-analysis of gene expression profiles to predict response to biologic agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014 Jun;33(6): 775-82. doi: 10.1007/s10067-014-2547-9. Epub 2014 Mar 5.
80. Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2012 Apr 27;14(2):R95. doi: 10.1186/ar3819.
81. Sellam J, Marion-Thore S, Dumont F, et al. Use of whole-blood transcriptomic profiling to highlight several pathophysiologic pathways associated with response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis: data from a randomized, controlled, open-label trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8): 2015-25. doi: 10.1002/art.38671.
82. Tchetina EV, Kuzikyants KH, Devyataikina AY, et al. Rituximab therapy monitoring by mTOR, autophagy-related ULK1, caspase 3, cdk-inhibitor p21, TNFalpha, and osteoclast-specific cathepsin K and gelatinase MMP-9 gene expression in the peripheral blood of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):668.
83. Julia A, Barcelo M, Erra A, et al. Identification of candidate genes for rituximab response in rheumatoid arthritis patients by microarray expression profiling in blood cells. *Pharmacogenomics.* 2009 Oct;10(10): 1697-708. doi: 10.2217/pgs.09.99.
84. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):702-10.
85. Emery P, Genovese MC, Kavanaugh AF, et al. Adalimumab plus methotrexate results in less frequent and less severe radiographic progression than methotrexate alone at all levels of clinical response in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl 2):88.
86. Lequerre T, Bansard C, Vittecoq O, et al. Early and long-standing rheumatoid arthritis: distinct molecular signatures identified by gene-expression profiling in synovia. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R99. doi: 10.1186/ar2744. Epub 2009 Jun 29.
87. Tsubaki T, Arita N, Kawakami T, et al. Characterization of histopathology and gene-expression profiles of synovitis in early rheumatoid arthritis using targeted biopsy specimens. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4): R825-36. Epub 2005 Apr 25.
88. Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11): 2029-36. doi: 10.1136/ard.2011.150326. Epub 2011 Jul 28.
89. Grassi F, Cristino S, Toneguzzi S, et al. CXCL12 chemokine up-regulates bone resorption and MMP-9 release by human osteoclasts: CXCL12 levels are increased in synovial and bone tissue of rheumatoid arthritis patients. *J Cell Physiol.* 2004 May; 199(2):244-51.
90. Brömme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009 May;18(5):585-600. doi: 10.1517/13543780902832661.
91. Kim KS, Choi HM, Lee YA, et al. Expression levels and association of gelatinases MMP-2 and MMP-9 and collagenases MMP-1 and MMP-13 with VEGF in synovial fluid of patients with arthritis. *Rheumatol Int.* 2011 Apr;31(4):543-7. doi: 10.1007/s00296-010-1592-1. Epub 2010 Jul 28.
92. Reynolds RJ, Cui X, Vaughan LK, et al. Gene expression patterns in peripheral blood cells associated with radiographic severity in African Americans with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2013 Jan;33(1):129-37. doi: 10.1007/s00296-011-2355-3. Epub 2012 Jan 12.
93. Liu Z, Sokka T, Maas K, et al. Prediction of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis by gene expression profiling. *Hum Genomics Proteomics.* 2009 Apr 27; 2009. pii: 484351. doi: 10.4061/2009/484351.

Поступила 18.07.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.