

Балан Ольга Викторовна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник
Институт биологии – обособленное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
«Карельский научный центр Российской академии наук»
г. Петрозаводск, Республика Карелия

Малышева Ирина Евгеньевна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник
Институт биологии – обособленное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
«Карельский научный центр Российской академии наук»
г. Петрозаводск, Республика Карелия

Марусенко Ирина Михайловна

д-р мед. наук, профессор, куратор ревматологического отделения
ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»
г. Петрозаводск, Республика Карелия

Барышева Ольга Юрьевна

д-р мед. наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением
ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»
г. Петрозаводск, Республика Карелия

DOI 10.31483/r-168472

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ SLC19A1 (RS946631560), IL6
(RS1800795) И ДЛИННОЙ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК IL6-AS
В ФОРМИРОВАНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА
НА МЕТОТРЕКСАТ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Аннотация: актуальность. Несмотря на то что метотрексат является препаратом первой линии при лечении ревматоидного артрита, у значительной

части пациентов наблюдаются первичная или вторичная резистентность к терапии, а также развитие нежелательных лекарственных реакций. Одной из причин вариабельности терапевтического ответа могут быть генетические и эпигенетические факторы, регулирующие транспорт препарата в клетку и активность провоспалительных сигнальных путей. Цель исследования – изучить роль инсерционно-делеционного полиморфизма rs946631560 гена *SLC19A1*, однонуклеотидного полиморфизма rs1800795 гена *IL6* и длинной некодирующей РНК *IL6-AS* в формировании терапевтического ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом. Материалы и методы. Проведено генотипирование полиморфных локусов rs946631560 гена *SLC19A1* и rs1800795 гена *IL6* методом ПЦР и ПЦР-ПДРФ. Уровень экспрессии генов *SLC19A1*, *IL6* и длинной некодирующей РНК *IL6-AS* определяли методом количественной ПЦР в режиме реального времени, содержание *IL-6* в плазме крови – методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка включала анализ соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга, критерий χ^2 , расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом, непараметрические методы сравнения и корреляционный анализ. Результаты. Установлено, что гомозиготный генотип I/I полиморфного локуса rs946631560 гена *SLC19A1* ассоциирован с повышенным риском развития ревматоидного артрита (OR = 5,581; 95% ДИ 1,574–19,793) и сопровождается снижением экспрессии гена *SLC19A1*. Для полиморфизма rs1800795 гена *IL6* выявлена ассоциация аллеля С с развитием заболевания (OR = 2,533; 95% ДИ 1,799–3,565). Показано статистически значимое влияние данного полиморфизма на экспрессию длинной некодирующей РНК *IL6-AS* ($F = 4,83$; $p = 0,01$). Выявлена тесная положительная корреляция между уровнями экспрессии *IL6-AS* и *IL6* ($r = 0,80$; $p < 0,001$), а также отрицательная корреляция между экспрессией *IL6-AS* и *SLC19A1* ($r = -0,60$; $p < 0,001$). Кроме того, установлено статистически значимое влияние уровня *IL6* на экспрессию *SLC19A1* ($F = 22,97$; $p < 0,001$). Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что полиморфные варианты rs946631560 гена *SLC19A1* и rs1800795 гена *IL6* вовлечены в формирование предрасположенности к ревматоидному

артриту и могут определять эффективность терапии метотрексатом. Впервые показано, что функциональная связь между полиморфизмом rs1800795 и экспрессией транспортера фолатов *SLC19A1* может реализовываться посредством длинной некодирующей РНК *IL6-AS*, что позволяет рассматривать регуляторную ось *IL6-AS-IL6-SLC19A1* в качестве перспективного молекулярного маркера персонализированной терапии ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, *SLC19A1*, *RFC1*, *IL6*, *IL6-AS*, длинные некодирующие РНК, полиморфизм генов, фармакогенетика.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Карельского научного центра Российской академии наук (тема FMEN-2022-0009).

Введение.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся персистирующим воспалением синовиальной оболочки, прогрессирующим разрушением суставного хряща и костной ткани, а также развитием внесуставных проявлений. Заболевание сопровождается существенным снижением качества жизни, ранней инвалидизацией и повышением риска осложнений [1; 4; 18]. Современная стратегия лечения РА основана на максимально раннем назначении базисной противовоспалительной терапии, позволяющей подавить активность иммуновоспалительного процесса и предотвратить необратимое повреждение суставов.

На протяжении последних десятилетий метотрексат (МТ) остается препаратом первой линии («золотым стандартом») базисной терапии ревматоидного артрита. Высокая клиническая эффективность и возможность длительного применения определяют его ведущую роль в современных клинических рекомендациях [2, 4]. Вместе с тем приблизительно у 30–40% пациентов не удается достичь стойкой клинической ремиссии вследствие недостаточной эффективности терапии, а у части больных лечение ограничивается развитием токсических эффектов. Выраженная межиндивидуальная вариабельность терапевтического ответа

свидетельствует о существовании молекулярных механизмов, определяющих чувствительность организма к действию метотрексата [13; 17; 22; 25].

Одним из основных факторов эффективности терапии является транспорт метотрексата через клеточную мембрану. Поскольку препарат является структурным аналогом фолиевой кислоты, его проникновение в клетку осуществляется преимущественно восстановленным переносчиком фолатов RFC1 (Reduced Folate Carrier 1), кодируемым геном *SLC19A1*, а также рецепторами фолатов. После поступления в клетку метотрексат подвергается полиглутамированию и ингибирует ферменты фолатного цикла, обеспечивая противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Следовательно, снижение экспрессии или функциональной активности транспортера RFC1 может приводить к уменьшению внутриклеточной концентрации препарата и формированию лекарственной устойчивости [6; 13; 24]. После проникновения в клетку метотрексат подвергается полиглутамированию и оказывает влияние на ферменты фолатного цикла, что обеспечивает его противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Нарушение этапов транспорта и метаболизма препарата рассматривается как один из механизмов индивидуальной вариабельности ответа на терапию [17; 22; 25].

В последние годы накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о важной роли генетических факторов в развитии ревматоидного артрита и эффективности его лечения. Особое внимание уделяется полиморфизмам генов, участвующих в транспорте метотрексата, метаболизме фолатов и регуляции воспалительной реакции [13; 17; 25].

Одним из возможных регуляторов экспрессии *SLC19A1* является интерлейкин-6 (IL-6) – ключевой провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в патогенезе ревматоидного артрита. IL-6 стимулирует активацию Т- и В-лимфоцитов, индуцирует синтез белков острой фазы, усиливает дифференцировку остеокластов и способствует прогрессированию суставной деструкции [4; 11]. Экспериментальные исследования показали, что повышение продукции IL-6 сопровождается снижением экспрессии гена, кодирующего транспортер RFC1,

уменьшая поступление метотрексата в клетки и ослабляя его противовоспалительный эффект [6].

Экспрессия самого гена *IL6* регулируется не только классическими транскрипционными факторами, но и эпигенетическими механизмами. Одним из наиболее изученных функциональных вариантов является однонуклеотидный полиморфизм rs1800795 (-174G>C), локализованный в промоторной области гена. Данный полиморфизм способен изменять количество CpG-динуклеотидов в промоторе, влияя на степень его метилирования и уровень транскрипционной активности. В различных популяциях показана ассоциация rs1800795 с риском развития ревматоидного артрита, интенсивностью воспалительного процесса и концентрацией IL-6 в крови, однако механизмы реализации его функционального эффекта остаются предметом дискуссии [11; 16].

В последние годы особое внимание уделяется длинным некодирующим РНК (lncRNA), регулирующим экспрессию генов посредством взаимодействия с транскрипционными комплексами, белками хроматина и микроРНК [5, 8]. Одной из таких молекул является антисмысловая длинная некодирующая РНК *IL6-AS*, локализованная в непосредственной близости от промоторной области гена *IL6*. Предполагается, что *IL6-AS* участвует в регуляции транскрипционной активности *IL6*, влияя на интенсивность воспалительной реакции. Однако ее возможная роль в регуляции экспрессии *SLC19A1* и формировании чувствительности к метотрексату до настоящего времени практически не изучена.

Таким образом, эффективность терапии метотрексатом определяется сложным взаимодействием генетических, эпигенетических и транскрипционных механизмов, контролирующих как транспорт препарата, так и интенсивность воспалительного процесса. Комплексная оценка полиморфизмов генов *SLC19A1* и *IL6* в сочетании с анализом экспрессии длинной некодирующей РНК *IL6-AS* позволяет не только уточнить молекулярные механизмы формирования лекарственной устойчивости, но и определить перспективные биомаркеры персонализированной терапии ревматоидного артрита.

Цель исследования – изучить роль инсерционно-делеционного полиморфизма rs946631560 гена *SLC19A1*, полиморфного варианта rs1800795 гена *IL6* и длинной некодирующей РНК *IL6-AS* в формировании терапевтического ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы.

В исследование были включены условно здоровые доноры (средний возраст $50 \pm 1,7$ года) и пациенты с ревматоидным артритом (средний возраст $59 \pm 1,2$ года), проходивших лечение в Республиканской больнице им. В.А. Баранова (г. Петрозаводск). Диагноз ревматоидного артрита устанавливали в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR (2010). В зависимости от эффективности проводимой терапии пациенты были разделены на три группы: группа 1 – пациенты с положительным терапевтическим ответом на метотрексат; группа 2 – пациенты с отсутствием клинического ответа (лекарственная резистентность); группа 3 – пациенты с непереносимостью метотрексата. Активность заболевания оценивали с использованием индекса DAS28 (Disease Activity Score 28). Эффективность терапии определяли по динамике клинических и лабораторных показателей в соответствии с действующими рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR). Критериями исключения являлись сахарный диабет, тяжелые заболевания печени и почек, острые инфекционные заболевания в течение последнего месяца, курение, алкогольная зависимость и индекс массы тела ≥ 28 кг/м². Все участники подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным комитетом по медицинской этике при Республиканской больнице им. В.А. Баранова и Министерстве здравоохранения Республики Карелия (протокол №2 от 09.09.2024). Материалом исследования служила периферическая венозная кровь, полученная утром натощак.

Генотипирование. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с использованием коммерческого набора («ДиаМ», Россия) согласно инструкции производителя. Инсерционно-делеционный полиморфизм rs946631560 гена *SLC19A1* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генотипирование

полиморфизма rs1800795 (-174G>C) гена *IL6* проводили методом ПЦР с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Амплификацию выполняли с использованием праймеров, синтезированных в компании «Синтол» (Россия). Последовательности праймеров представлены в таблице 1. Фрагменты разделяли электрофорезом в 6%-ном полиакриламидном геле, окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в ультрафиолетовом свете.

Анализ экспрессии генов. Для выделения тотальной РНК из лейкоцитов периферической крови использовали реагент PureZOL («Bio-Rad», США) с последующей обработкой выделенной РНК ДНКазой I («Евроген», Россия). Синтез комплементарной ДНК (кДНК) осуществляли с использованием набора MMLV RT Kit («Евроген», Россия).

Уровень экспрессии *SLC19A1*, *IL6* и длинной некодирующей РНК *IL6-AS* определяли методом количественной ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе LightCycler («Roche», Германия). Относительный уровень экспрессии рассчитывали методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$ с использованием референсных генов *18s RNA* и *RPL19*.

Определение концентрации IL-6. Концентрацию IL-6 в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя диагностического набора («Вектор-Бест», Россия).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Statgraphics Centurion XV. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . Различия в распределении аллелей и генотипов между группами анализировали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Риск развития заболевания оценивали путем расчета отношения шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом. Для сравнения количественных показателей применяли критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь между исследуемыми показателями оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Условия ПЦР-ПДФ анализа

Ген, полиморфизм	Последовательность праймеров 5'-3' (F – прямой, R – обратный)	Эндоуклеаза рестрикции	Условия рестрикции	Источник
SLC19A1 rs946631560	F: CCGTGGGTGGGAGGGTGC R: CGGACTCCGGGACTACAGC			Собственный дизайн
IL6 rs1800795	F: TGACCTCAGCTTTACTCTTTGT R: CTGATTGGAAACCTTATTAAG	Fae	37°C, 4 ч	Собственный дизайн

Таблица 2

Встречаемость аллелей и генотипов по полиморфным маркерам rs946631560 (*SLC19A1*), rs1800795 (*IL6*) в группах условно здоровых людей и пациентов с ревматоидным артритом.

Маркер	Алле ли и генот ипы	Группы								χ^2	Сравни ваемые аллели и генотип ы	ОШ (95 % ДИ)
		Условно здоровые доноры				Пациенты с ревматоидным артритом						
		Встречае мость (%)	H _O	H _E	P _{H WE}	Встречае мость (%)	H _O	H _E	P _{H WE}			
rs94663 1560	I	84 (23.3%)	0,3 58	0,4 33	0,0 18	96 (29.6%)	0.4 17	0.4 20	0,9 97	3,486 (df=1 , p=0,0 62)	I vs D	1.38 3 (0.9 83– 1.94 6)
	D	276 (76.7%)				228 (70.4%)						
	I/I	3 (1,7%)				14 (8,6%)				8.897 (df=2 , p=0.0 12)	II+ID vs DD	1.25 3 (0.8 19– 1.91 7)
	I/D	78 (43,3%)				68 (42,0%)					II vs DD+ID	5.58 1 (1.5 74– 19.7 93)
	D/D	99 (55%)				80 (49,4%)					II vs DD	5.77 5 (1.6 04– 20.7 98)
rs18007 95	C	48 (13,3%)	0,2 31	0,2 00	0,1 96	95 (29,3%)	0,4 14	0,4 38	0,7 66	26,36 0 (df=1 , p<0,0 01)	C vs G	2.53 3 (1.7 99– 3.56 5)
	G	312 (86,7%)				229 (70,7%)						
	C/C	6 (3,3%)				12 (7,4%)				28,62 2	CC+CG vs GG	3.45 2

										(df=2 , p<0,001)		(2.1 73– 5.48 4)
	C/G	36 (20,0%)				71 (43,8%)					CC vs GG+CG	2.32 0 (0.8 50– 6.33 2)
	G/G	138 (76,7%)				79 (48,8%)					CC vs GG	3.49 4 (1.2 62– 9.67 2)

Примечание: H_O – наблюдаемая гетерозиготность, H_E – ожидаемая гетерозиготность, P_{HWE} – уровень значимости при равновесии Харди-Вайнберга.

Результаты.

Распределение аллелей и генотипов полиморфных локусов rs946631560 гена *SLC19A1* и rs1800795 гена *IL6* представлено в таблице 2 (доп. файл). Выявлены статистически значимые различия между пациентами с ревматоидным артритом и группой условно здоровых доноров по распределению генотипов обоих исследуемых полиморфизмов. Для полиморфизма rs1800795 достоверные различия наблюдались как по частотам аллелей, так и по распределению генотипов, что свидетельствует о более выраженной ассоциации данного локуса с развитием ревматоидного артрита. Оценка отношения шансов подтвердила наличие генетических вариантов, ассоциированных с повышенным риском заболевания.

Проанализирован уровень экспрессии *SLC19A1*, *IL6* и длинной некодирующей РНК *IL6-AS* у носителей различных генотипов. Результаты представлены на рис. 1 и 2. Наиболее выраженные различия выявлены для экспрессии *SLC19A1* и *IL6-AS*. Статистически значимой зависимости уровня экспрессии *IL6* от генотипа rs1800795 выявлено не было.

Для оценки взаимосвязи между экспрессией исследуемых генов был проведен корреляционный анализ. Установлена сильная положительная корреляция между уровнями экспрессии длинной некодирующей РНК *IL6-AS* и гена *IL6* ($r = 0,80$; $p < 0,001$), что свидетельствует о согласованной регуляции их

транскрипционной активности. В то же время выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между экспрессией *IL6-AS* и *SLC19A1* ($r = -0,60$; $p < 0,001$), а также между уровнями экспрессии *IL6* и *SLC19A1* ($r = -0,40$; $p < 0,001$). Полученные данные указывают на снижение экспрессии транспортера фолатов *SLC19A1* по мере увеличения экспрессии *IL6-AS* и *IL6*. С использованием дисперсионного анализа установлено статистически значимое влияние уровня *IL6* на экспрессию *SLC19A1* ($F = 22,97$; $p < 0,001$), что подтверждает наличие функциональной взаимосвязи между исследуемыми генами.

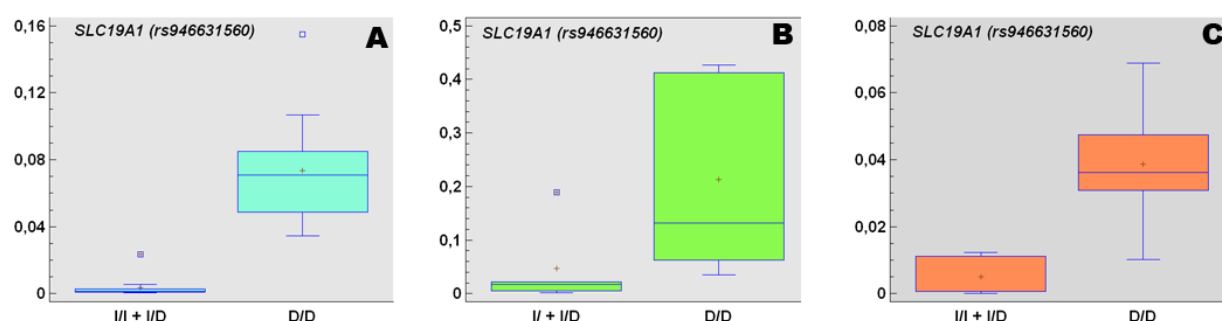


Рис. 1. Содержание мРНК гена *SLC19A1* в ЛПК носителей разных генотипов по полиморфному маркеру rs946631560. А – контрольная группа (условно здоровые доноры); В – больные РА с положительным ответом на терапию МТ; С – больные РА с отрицательной динамикой на данный вид терапии
Примечание: Горизонтальная линия внутри прямоугольника – медиана.

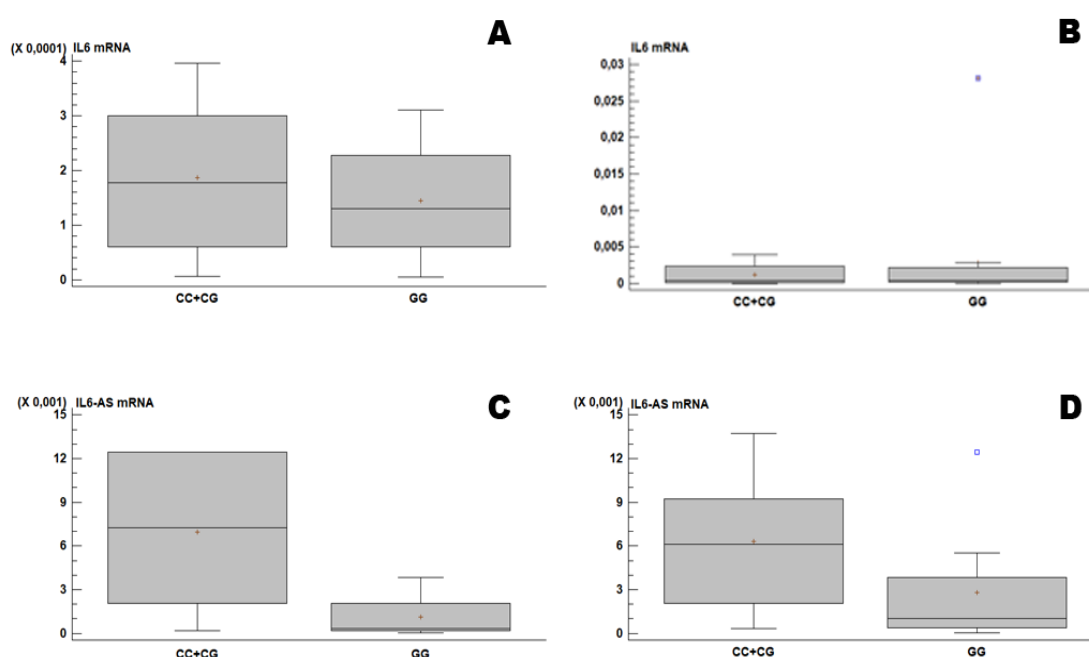


Рис. 2. Содержание мРНК генов *IL6* (А, В) и *IL6-AS* (С, D) в ЛПК носителей разных генотипов по полиморфному маркеру rs1800795. А, С – контрольная группа (условно здоровые доноры); В, D – больные РА

Обсуждение.

Настоящее исследование позволило впервые провести комплексную оценку роли полиморфных вариантов *SLC19A1* и *IL6* совместно с экспрессией длинной некодирующей РНК *IL6-AS* при ревматоидном артрите и оценить их возможное участие в формировании чувствительности к терапии метотрексатом.

Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма rs946631560 гена *SLC19A1* с развитием ревматоидного артрита. Особое значение имеет выявленное снижение экспрессии данного гена у носителей неблагоприятного генотипа, поскольку кодируемый им переносчик RFC1 является одним из ключевых компонентов системы транспорта метотрексата внутрь клетки. Изменение активности RFC1 способно влиять на внутриклеточное накопление препарата и, соответственно, на выраженность его фармакологического эффекта [6; 13; 17]. Известно, что эффективность метотрексата определяется не только его дозировкой, но и индивидуальными особенностями транспорта, метаболизма и внутриклеточного превращения препарата. Генетические варианты компонентов метаболического пути метотрексата рассматриваются как потенциальные предикторы различий в терапевтическом ответе у пациентов с ревматоидным артритом [13; 17; 22; 25]. Полученные в настоящей работе данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих связь изменений экспрессии *SLC19A1* с формированием резистентности к метотрексату [6].

Другим значимым результатом исследования является выявленная ассоциация полиморфизма rs1800795 гена *IL6* с развитием ревматоидного артрита. Данный вариант локализован в промоторной области гена и способен изменять регуляцию транскрипционной активности, влияя на интенсивность продукции IL-6. Ранее было показано, что эпигенетические особенности промоторной области

гена *IL6*, включая изменения метилирования CpG-участков, связаны с уровнем экспрессии данного цитокина и активностью воспалительного процесса при РА [11]. При этом в настоящем исследовании не выявлено прямого статистически значимого влияния rs1800795 на уровень экспрессии *IL6*. Это может свидетельствовать о сложном характере реализации функционального эффекта данного полиморфизма, который может осуществляться через дополнительные регуляторные механизмы, включая изменение активности некодирующих РНК. В последние годы длинные некодирующие РНК рассматриваются как важнейшие элементы регуляции воспалительных и иммунных процессов. Они способны воздействовать на транскрипцию генов, организацию хроматина, стабильность мРНК и активность сигнальных каскадов [5, 8, 20]. При ревматоидном артрите продемонстрировано участие различных lncRNA в регуляции функций фибробластоподобных синовиоцитов, активации NF-κB-зависимого воспалительного ответа и поддержании хронического воспаления [10, 15, 21, 23]. Особый интерес представляет выявленное в настоящей работе влияние полиморфизма rs1800795 гена *IL6* на экспрессию длинной некодирующей РНК *IL6-AS*. Поскольку данная lncRNA располагается в непосредственной близости от гена *IL6*, можно предположить, что она участвует в регуляции его транскрипционной активности. Полученные результаты позволяют рассматривать *IL6-AS* как потенциальное промежуточное звено между генетическим вариантом *IL6* и изменением активности воспалительного сигнального пути.

Выявленная выраженная положительная корреляция между уровнями экспрессии *IL6-AS* и *IL6* подтверждает функциональную взаимосвязь данных транскриптов. Одновременно отрицательная корреляция между экспрессией *IL6-AS* и *SLC19A1*, а также между уровнями мРНК генов *IL6* и *SLC19A1*, указывает на возможное существование регуляторной связи между активностью воспалительного ответа и транспортом метотрексата. Полученные данные согласуются с экспериментальными исследованиями, в которых показано, что повышение продукции IL-6 сопровождается снижением экспрессии *SLC19A1* и уменьшением внутриклеточного поступления метотрексата [6]. Вероятно, активация оси *IL6-AS-IL6*

может приводить к подавлению экспрессии *SLC19A1*, снижению концентрации препарата в клетках-мишенях и формированию недостаточного терапевтического ответа.

Таким образом, результаты исследования позволяют предложить модель регуляции эффективности метотрексата, согласно которой полиморфизм rs1800795 гена *IL6* может влиять на активность воспалительного пути посредством изменения экспрессии IL6-AS. В свою очередь, повышение активности данной регуляторной системы сопровождается снижением экспрессии транспортера *SLC19A1* и потенциальным уменьшением эффективности терапии.

Предложенная регуляторная ось IL6-AS-IL6-SLC19A1 объединяет генетические, эпигенетические и транскрипционные механизмы, участвующие в формировании индивидуального ответа на метотрексат, и может рассматриваться как перспективное направление поиска биомаркеров персонализированной терапии ревматоидного артрита.

Заключение.

Проведенное исследование позволило установить вклад генетических и транскрипционных факторов в формирование молекулярных механизмов, определяющих развитие ревматоидного артрита и вариабельность ответа на терапию метотрексатом. Полученные результаты расширяют представления о механизмах формирования терапевтического ответа и определяют перспективность дальнейшего изучения исследуемых молекулярно-генетических маркеров в качестве потенциальных предикторов эффективности терапии метотрексатом при разработке персонализированных подходов к лечению ревматоидного артрита.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации / Е.Л. Насонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 264 с.
2. Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит: современные подходы к диагностике и лечению / Д.Е. Каратеев, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, №1. – С. 5–17.

3. Насонов Е.Л. Биологические препараты в лечении ревматоидного артрита: перспективы персонализированной терапии / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №5. – С. 5–12.
4. Aletaha D. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review / D. Aletaha, J.S. Smolen // JAMA. – 2018. – Vol. 320, No. 13. – P. 1360–1372. DOI 10.1001/jama.2018.13103. EDN RMUKAX
5. Fabian M.R. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs / M.R. Fabian, N. Sonenberg, W. Filipowicz // Annual Review of Biochemistry. – 2010. – Vol. 79. – P. 351–379. DOI 10.1146/annurev-biochem-060308-103103. EDN OACRER
6. Interleukin-6 regulates anti-arthritic effect of methotrexate via reduction of SLC19A1 expression in a mouse arthritis model / M. Hashizume, H. Yoshida, K. Tanaka [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2012. – Vol. 14, No. 2. – P. R96.
7. Long non-coding RNA IL6-AS promotes inflammatory responses by regulating IL-6 expression / C. Huang, Y. Luo, J. Zhao [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2019. – Vol. 23. – P. 7855–7865.
8. Lekka E. Noncoding RNAs in disease / E. Lekka, J. Hall // FEBS Letters. – 2018. – Vol. 592. – P. 2884–2900.
9. Lipovich L. MacroRNA underdogs in a microRNA world: evolutionary, regulatory, and biomedical significance of mammalian long non-protein-coding RNA / L. Lipovich, R. Johnson, C.Y. Lin // Biochimica et Biophysica Acta. – 2010. – Vol. 1799. – P. 597–615.
10. Long Non-Coding RNA GAPLINC Promotes Tumor-Like Biologic Behaviors of Fibroblast-Like Synoviocytes as MicroRNA Sponging in Rheumatoid Arthritis Patients / B.Y. Mo, X.H. Guo, M.R. Yang [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2018. – Vol. 9. – Article 1024. DOI 10.3389/fimmu.2018.01024. EDN YIQMVV
11. Methylation status of a single CpG site in the IL6 promoter is related to IL6 messenger RNA levels and rheumatoid arthritis / C.J. Nile, R.C. Read, M. Akil [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 2008. – Vol. 58, No. 9. – P. 2686–2693.

12. HLA-C alleles confer risk for anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis independent of HLA-DRB1 alleles / G.B. Nordang, S.T. Flåm, M.T. Maehlen [et al.] // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52, No. 11. – P. 1973–1982.
13. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients / S.A. Owen, S.L. Hider, P. Martin [et al.] // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2013. – Vol. 13. – P. 227–234.
14. Genetic factors associated with response to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis / S.J. Park, S.Y. Lee, S.Y. Kim [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2019. – Vol. 38. – P. 301–309.
15. Long non-coding RNAs in rheumatoid arthritis: biological functions and therapeutic implications / Y. Qiu, Y. Chen, Y. Zhang [et al.] // *Cell Proliferation*. – 2020. – Vol. 53. – Article e12819. DOI 10.1111/cpr.12819. EDN EVUHXR
16. Srivastava S. Genetics, epigenetics and autoimmunity constitute a Bermuda triangle for the pathogenesis of rheumatoid arthritis / S. Srivastava, M. Rasool // *Life Sciences*. – 2024. – Vol. 357. – Article 123075. DOI 10.1016/j.lfs.2024.123075. EDN LEWRYI
17. The role of genetic polymorphisms in methotrexate treatment response in rheumatoid arthritis / J. Swierkot, K. Bogunia-Kubik, B. Nowak [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – Vol. 16. – P. 293–313.
18. Viatte S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis / S. Viatte, D. Plant, S. Raychaudhuri // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2013. – Vol. 9, No. 3. – P. 141–153.
19. Wang L.M. Long non-coding RNA MALAT1 aggravates human retinoblastoma by sponging miR-20b-5p to upregulate STAT / L.M. Wang, Y.W. Zhang, X.Y. Xin // *Pathology Research and Practice*. – 2020. – Vol. 216, No. 6. – Article 152977. DOI 10.1016/j.prp.2020.152977. EDN EFYKGZ
20. Non-coding RNAs in rheumatoid arthritis: molecular mechanisms and clinical implications / J. Wang, S. Yan, W. Zhang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Article 680086.

21. Ye Y. LncRNA ZFAS1 promotes cell migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes by suppression of miR-27a in rheumatoid arthritis / Y. Ye, X. Gao, N. Yang // Human Cell. – 2018. – Vol. 31. – P. 14–21. DOI 10.1007/s13577-017-0179-5. EDN DTPPUD

22. Yu M.B. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients / M.B. Yu, A. Firek, W.H.R. Langridge // Inflammopharmacology. – 2018. – Vol. 26, No. 3. – P. 699–708. DOI 10.1007/s10787-018-0459-z. EDN YFXTMD

23. LncRNA HOTAIR alleviates rheumatoid arthritis by targeting miR-138 and inactivating NF- κ B pathway / H.J. Zhang, Q.F. Wei, S.J. Wang [et al.] // International Immunopharmacology. – 2017. – Vol. 50. – P. 283–290.

24. Pharmacogenomics of methotrexate pathway in rheumatoid arthritis patients: approach toward personalized medicine / Z. Zhao, Y. Li, L. Wang [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – Article 932525.

25. Polymorphisms and pharmacogenomics for the clinical efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhou, X. Chen, X. Wang [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – Article 44015.