УДК 616.72-002:577.1:504

ГЕНЕТИКА, ЭПИГЕНЕТИКА И ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (литературный обзор)

А.С. ТАРАБАЕВА, Э.Ж. БИТАНОВА, Д. ЕРБОЛАТ, Д.В. ГОРЯЧЕВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

Тарабаева А.С.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием, на которое оказывают влияние как генетические, так и экологические факторы. В обзорной статье освещаются вопросы, связанные с влиянием факторов окружающей среды на генетически предрасположенных лиц к РА, а также участие ее компонентов в индукции заболевания у данных лиц, согласно новейшим литературным данным.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генетические факторы, микробиота, патогенез, факторы окружающей среды.

Для цитирования: Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Ерболат Д., Горячева Д.В. Генетика, эпигенетика и факторы окружающей среды в патогенезе ревматоидного артрита (литературный обзор) // Медицина (Алматы). – 2018. - №3 (189). – С. 43-47

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТТИҢ ПАТОГЕНЕЗИНДЕГІ ГЕНЕТИКА, ЭПИГЕНЕТИКА ЖӘНЕ ҚОРШАҒАН ОРТА ФАКТОРЛАРЫ (әдебиеттік шолу)

А.С. ТАРАБАЕВА, Э.Ж. БИТАНОВА, Д. ЕРБОЛАТ, Д.В. ГОРЯЧЕВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Ревматоидты артрит (РА) тектік және экологиялық факторлары өзіне әсер ететін созылмалы қабынулық аутоиммунды ауру болып келеді. Шолуда РА-ке тектік бейімділіктері бар адамдарға қоршаған орта факторларының әсері және олардың компоненттерінің аурудың қалыптасуындағы үлесі ең жаңа мәлеметтерге сүйене отырып қарастырылады.

Негізгі сөздер: ревматоидты артрит, тектік факторлар, микробиота, патогенез, қоршаған орта факторлары.

S U M M A R Y

GENETICS, EPIGENETICS AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

AS TARABAEVA, EZH BITANOVA, D ERBOLAT, DV GORYACHEVA

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease, influenced by both genetic and environmental factors. The review article highlights issues related to the influence of environmental factors on genetically predisposed individuals to the RA, as well as the involvement of its components in the induction of the disease in these individuals, according to the latest literature.

Keywords: rheumatoid arthritis, genetic factors, microbiota, pathogenesis, environmental factors.

For reference: Tarabeva AS, Bitanova EZh, Erbolat D, Goryacheva DV. Genetics, epigenetics and environmental factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3(189):43-47 (In Russ.)

Контакты: Тарабаева Анель Саидовна, канд. мед. наук, профессор кафедры Общей иммунологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова г. Алматы, Төле би, 88, индекс 050000. E-mail: tarabeva60@mail.ru.

Contacts: Anel S. Tarabeva, Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of General Immunology of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Tole bi str., 88, index 050000. E-mail: tarabeva60@mail.ru

Поступила: 06.03.2018

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием, на которое влияют как генетические, так и экологические факторы. Генетические факторы, ассоциированные с высоким риском развития заболевания в сочетании с эпигенетическими маркерами и воздействием окружающей среды, приводят к каскаду реакций, вызывающих воспаление синовиальной оболочки с развитием в последующем деструктивного артрита, а также поражением других органов. Влияние факторов окружающей среды на генетически предрасположенных лиц в настоящее время имеет большое значение в патогенезе и развитии РА.

Роль микробиоты в развитии ревматоидного артрита

В настоящее время растет число доказательств того, что у больных РА имеются значительные изменения в составе и функции микробиоты слизистых оболочек. Несколькими исследованиями показаны изменения в составе микробиоты у больных РА. Так, например, Чен с соавторами при исследовании фекалий выявили снижение микробного разнообразия кишечника у больных РА по сравнению со здоровыми людьми, что коррелировало с продолжительностью заболевания и уровнем аутоантител. Анализ уровня микроорганизмов выявил расширение спектра редких возбудителей, а именно актинобактерий, у больных РА. Эти же

авторы использовали предсказательные модели, основанные на алгоритме Random forest («случайных лесов»), и выявили превалирование трех разновидностей возбудителей, таких как *Collinsella*, *Eggerthella* и *Faecalibacterium*. При этом, обилие *Collinsella* сильно коррелировало с высокими уровнями альфа-аминоадипиновой кислоты и аспарагина, а также с выработкой провоспалительного цитокина IL17A. Кроме того, *Collinsella*, по-видимому, модулирует функцию кишечника, изменяя ее проницаемость и усиливая тяжесть заболевания [1].

Другие исследования были сосредоточены на изучении функциональной роли микробных компонентов в РА. С этой целью Маэда с соавторами проанализировали состав фекальной микробиоты пациентов с ранним РА, используя 16S глубокое секвенирование на основе рибосомальной РНК. Они провели инокуляцию образцов фекалий, полученных от больных РА, бесклеточным мышам линии SKG, страдающим артритом, которые спонтанно формируют опосредуемый Th17 аутоиммунный артрит, и изучили иммунные реакции на этой модели животных. Они также проанализировали, реагируют ли лимфоциты мышей линии SKG, принявших микробиоту от пациентов РА, с рибосомальным белком L23a (RPL23A), связанным с артритом. Эти исследования *in vivo* и *in vitro* выявили, что дисбактериоз повышает чувствительность к артриту через активацию Th17 клеток в кишечнике. Более того, аутореактивные Т-клетки мышей SKG линии активируются дисбиотической микробиотой, что приводит к развитию воспаления суставов. Таким образом, авторы пришли к выводу, что *Prevotellaceae*-доминантная кишечная микробиота, по-видимому, является фактором окружающей среды, который стимулирует генетически восприимчивые Т-клетки для индуцирования артрита, поддерживая прямой вклад дисбактериоза в иницирование развития артрита у генетически восприимчивых мышей [2].

Помимо Th17 клеток, другие популяции Т-клеток, по-видимому, также участвуют в регуляции микробиоты кишечника при РА. Так, например, используя модель аутоиммунного артрита K/BxN, Блок с соавторами выявили, что кишечная микробиота регулирует артрит через так называемые фолликулярные Т-хелперы (T_{fh}) и эта регуляция не зависит от популяции Th17. Они предположили, что клетки T_{fh} способствуют активации и дифференцировке В-клеток путем выработки воспалительных цитокинов, таких как IL-21 и IL-4 [3]. Параллельно исследовалась иммунологическая значимость другого микробного компонента - *Prevotella copri*. Это микробы кишечника, были выявлены в большом количестве в образцах стула у пациентов с «новым» ревматоидным артритом (NORA). В периферической крови мононуклеарных клеток, выделенных у пациентов с NORA, был выявлен HLA-DR-представленный пептид из 27-kD белка P. *copri* (Pc-p27). У 42% этих пациентов Pc-p27, по-видимому, играет регуляторную роль в адаптивном иммунном ответе, стимулируя фенотип Th1 иммунного ответа. Была выявлена подгруппа пациентов как с NORA, так и с другими формами РА, синтезирующими IgA против Pc-p27, что коррелировало с цитокинами Th17 и АЦЦП. Остальные пациенты синтезировали IgG против P. *copri*, что было связано с ДНК *Prevotella* в синовиальной жидкости (СЖ), специфическим Th1 иммунным ответом на P. *copri* и более

низкой концентрацией АЦЦП. Интересно, что выработка антител к P. *copri* редко встречается у пациентов с другими ревматическими заболеваниями или у здоровых людей, что указывает на то, что иммунный ответ на P. *copri* специфичен для РА [4]. Использование различных моделей животных для выявления механизмов, лежащих в основе патогенеза РА, часто приводит к противоречивым результатам. Поэтому исследования человека вместе с исследованиями на животных моделях необходимы для лучшего понимания того, как факторы окружающей среды модулируют иммунные реакции в РА и способствуют развитию болезни.

Роль генетических факторов в развитии ревматоидного артрита

Современные технологии изучения генома, такие как полногеномное секвенирование, открыли новые возможности в изучении генетических ассоциаций с различными заболеваниями [5]. Несмотря на то, что основные ассоциации с локусом HLA-DRB1 были определены несколько десятилетий назад, последние исследования дают дополнительную информацию о вероятных патогенетически значимых вариантах внутри HLA-DRB1, а также в других локусах HLA, которые способствуют возникновению риска заболевания. Данные, полученные при полногеномном анализе ассоциаций, различаются в отдельных популяциях. Так, например, Конда с соавторами выявил, что HLA-DRB1 * 01, * 04, * 10 и * 14 аллели связаны с риском развития РА у южного населения Индии, тогда как HLA-DRB1 * 03, * 07, * 11 и * 13 являются протективными [6].

В шведском населении Чжан с соавторами попытались оценить, связаны ли известные гены предрасположенности к РА с реакцией на лечение ингибиторами фактора некроза опухолей (ФНО). Согласно результатам, авторы пришли к выводу, что нет убедительных доказательств, подтверждающих значительную роль генов риска РА в ответ на лечение фактора некроза опухолей. Кроме того, ни один отдельно взятый однонуклеотидный полиморфизм (SNP) не явился значимым в реакции на терапию анти-ФНО препаратами, хотя не исключается роль ассоциаций нескольких SNP [7]. Особое внимание в исследовании было уделено изучению ассоциации между уровнем антицерулоплазмينا (АЦЦП) и HLA-DR аллелями. АЦЦП является патогномоничным белком, синтезируемым при РА, и имеет выраженную ассоциацию с определенным набором аллелей HLA-DR, включая HLADRB1 * 04:01, * 04:04 и * 01:01. Герстнер с соавторами продемонстрировали, что уровни АЦЦП для доминантного цитруллинированного В-клеточного эпитопа α-енолазы значительно повышены у пациентов с HLADRB1 * 04:01-положительным РА. Кроме того, они определили α-енолазерированные Т-клеточные эпитопы и выявили, что нативные и цитруллинированные типы нескольких пептидов имеют различную ассоциацию с HLA-DRB1 * 04:01, * 04:04 и * 01:01 [8]. Дополнительно к аллелям HLA-DRB1 изучение экспрессии аллелей HLA-DRB4 способствовало идентификации SNP, которые могли бы прогнозировать ответ на терапию, а именно метотрексат в ранних РА [9]. Так же получены некоторые интересные результаты об ассоциации между полиморфизмами локусов HLA с появлением РА или реакцией на терапию при изучении заболевания на животных-моделях РА. Так, было обнаружено, что при

коллаген-индуцированном артрите (КИА) белок HLA-G2, участвующий в иммунной толерантности материнских клеток, является хорошей мишенью для лечения РА. В своем исследовании Такахаси и др. смогли продемонстрировать иммунодепрессивный эффект димера, детерминированного доменом изоформы HLA-G2 в модели CIA, тем самым утверждая, что этот эффект может быть вызван подавлением представления антигена белками HLAG2 [10].

В дополнение к локусам HLA выявлено более 100 генетических локусов за пределами HLA локусах, ассоциированных с восприимчивостью к РА. Например, полиморфизмы в сигнальных преобразователях и активаторах транскрипции (STAT)-4 и интерлейкин (ИЛ)-10 генов, вызывающие восприимчивость к РА и SNP в генах PSORS1C1, PTPN2 и MIR146A, были связаны с различными проявлениями тяжелой формы заболевания, уровнем аутоантител и рентгенологическими изменениями [11]. При этом Ли с соавторами [12] исследовали ассоциации между полиморфизмами K469E и G241R молекулы межклеточной адгезии-1 (ММКА-1) и васкулита или РА, показав, что полиморфизм G241R связан с восприимчивостью к РА, а также с болезнью Бехчета. Так же была высказана гипотеза о связи некодирующего триаллельного динуклеотидного полиморфизма CCR6DNP с риском РА. Этот аллельный вариант, по-видимому, коррелирует с экспрессией С-С хемокинового рецептора-6 (CCR6). Используя редактирование гена эффекторной нуклеазы, подобной активаторам транскрипции (TALEN), Ли и др. [13] подтвердили, что CCR6DNP регулирует CCR6 и благодаря которому поли (ADP-рибоза) полимеразы-1 (PARP-1), многофункциональный ядерный белок, участвующий в различных клеточных функциях, регулирует этот рецептор. Несколько вариантов генов-кандидатов были идентифицированы с помощью генетического картирования при РА. Однако РА, так же как и другие аутоиммунные заболевания, не могут быть объяснены только генетической восприимчивостью. Термин «эпигенетический» относится к наследуемым и потенциально обратимым изменениям ДНК и хроматина, которые регулируют экспрессию гена без изменения последовательности ДНК. Среди механизмов, участвующих в эпигенетической регуляции, в настоящее время интенсивно исследуются метилирование ДНК, модификация гистонов и некодирующая регуляция РНК. Поэтому новый подход заключается в изучении генетического фона с высоким уровнем риска в сочетании с эпигенетическими модификациями. Этот комбинированный подход позволяет лучше понять механизмы, лежащие в основе врожденных и адаптивных иммунных реакций при РА. Недавно был проведен генетический анализ в сочетании с исследованием эпигенетической регуляции формирования фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС). Это синовиальные интимные клетки, которые проявляют уникальное агрессивное поведение, вторгаясь в суставной хрящ и способствуя воспалению путем продуцирования цитокинов, хемокинов и протеаз. Ген PTPN11, кодирующий тирозинфосфатазу SHP-2, сверхэкспрессивен ФПС при РА по сравнению с остеоартритом (ОА). Используя вычислительные методы, Мэшима с соавторами определили предполагаемый усилитель в интроне 1 PTPN11, который содержал белок глюкокортикоидного рецепторного связывания. Эта область продемонстрировала

функцию усилителя в ФПС при РА и содержала две точки повышенного уровня метилирования при РА по сравнению с ФПС при ОА. Авторы также продемонстрировали, как аномальная эпигенетическая регуляция патогенного гена определяет поведение ФПС при РА и его нацеленность на SHP-2 или путь SHP-2, что может быть использовано при разработке терапевтической стратегии для РА [14].

Роль факторов окружающей среды в развитии РА

Развитие РА не может быть полностью объяснено генетическими факторами и эпигенетическими механизмами. Предполагается, что многие компоненты окружающей среды, включая курение, гормоны, инфекцию и микробиоту, принимают серьезное участие в индукции заболевания у генетически предрасположенных лиц.

Воздействие сигаретного дыма (СД), вероятно, является одним из самых сильных факторов риска окружающей среды, связанных с этим заболеванием. СД может оказывать комплексное модулирующее воздействие как на врожденную, так и на адаптивную иммунную систему. В последние годы в нескольких исследованиях попытались прояснить механизмы, связанные с воздействием СД на иммунную систему и его вклад в развитие болезни [15]. Так, например, Спаркс с соавторами провели исследование для перспективной оценки генетических, экологических и серологических факторов риска в когорте родственников первой степени (РПС) больных РА. Эта группа испытуемых была подвержена повышенному риску РА, но многие из них были бессимптомными и серонегативными и поэтому, скорее всего, далеки от развития РА. В этом исследовании СД стал важным и потенциально изменяемым фактором риска в доклинических переходных фазах РА. Фактически, РПС, курящие более 10 упаковок сигарет в год и моложе 50 лет, представляют группу с самым высоким риском развития воспалительных суставных симптомов [16]. При исследовании взаимодействия между генами и окружающей средой были выявлены расширенные образцы вариаций генов, участвующих во взаимодействии генов с курением в АЦЦП-положительном, но не АЦЦП-отрицательном РА. Примечательно, что взаимодействие с СД показали варианты в HLA-DRB1 и дополнительные гены в области MHC II класса, но не в каких-либо других генетических областях. Эти результаты могут быть полезны дальнейших функциональных исследований потенциальных эффектов MHC II класса-зависимой иммунной активации в АЦЦП-положительном РА после воздействия СД [17]. Эффекты СД на иммунную реакцию широко изучались на животных моделях. Используя дефицитные мыши DEF6, Уэнг и др. исследовали влияние СД на функцию клеток Т-хелпера (Th)17. Они выявили, что прямое воздействие СД на суспензию CD4 + Т-клеток повышает продукцию IL22, вырабатываемого несколькими различными клетками, включая Th17, Th22, NK-клетки, клетки индукции лимфоидной ткани (LTi) и $\gamma\delta$ T. После воздействия СД также наблюдалось снижение активации ROCK2 и фосфорилирование в Т-клетках регуляторного фактора-интерферона-4 (IRF4), известного как отрицательный регулятор IL22 [18]. Эти результаты подтверждают сложное взаимодействие между геном и факторами окружающей среды в РА и регуляторной роли СД в развитии заболевания.

ВЫВОДЫ

В патогенезе РА участвуют несколько процессов. Понимание механизмов, лежащих в основе патогенеза РА, позволит разработать новые и более точные виды лечения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chen J., Wright K., Davis J.M. et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis // *Genome Med.* – 2016. – Vol. 8. – P. 43
- 2 Maeda Y., Kurakawa T., Umemoto E. et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the Intestine // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 2646-2661
- 3 Block K.E., Zheng Z., Dent A.L. et al.: Gut microbiota regulates K/BxN autoimmune arthritis through follicular helper T but not Th17 cells // *J Immunol.* – 2016. – Vol. 196. – P. 1550-1557
- 4 Pianta A., Arvikar S., Strle K. et al. Evidence for immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2016 Nov 18. [Epub ahead of print]
- 5 Suzuki A., Yamamoto K. From genetics to functional insights into rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33 (Suppl. 92). – P. 40-43
- 6 Konda Mohan V., Ganesan N., Gopalakrishnan R. et al. HLA-DRB1 shared epitope alleles in patients with rheumatoid arthritis: relation to autoantibodies and disease severity in a south Indian population // *Int J Rheum Dis.* – 2016 [Epub ahead of print]
- 7 Jiang X., Askling J., Saevarsdottir S. et al. A genetic risk score composed of rheumatoid arthritis risk alleles, HLA-DRB1 haplotypes, and response to TNFi therapy - results from a Swedish cohort study // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 288
- 8 Gerstner C., Dubnovitsky A., Sandin C. et al. Functional and structural characterization of a novel HLA-DRB1*04:01-restricted α -enolase T cell epitope in rheumatoid arthritis // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 494
- 9 Stuhlmüller B., Mans K., Tandon N. et al. Genomic stratification by expression of HLA-DRB4 alleles identifies differential innate and adaptive immune transcriptional patterns - A strategy to detect predictors of methotrexate response in early rheumatoid arthritis // *Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 171. – P. 50-61
- 10 Takahashi A., Kuroki K., Okabe Y. et al. The immunosuppressive effect of domain-deleted dimer of HLA-G2 isoform in collagen-induced arthritis mice // *Hum Immunol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 754-759
- 11 Ciccacci C., Conigliaro P., Perricini C. et al. Polymorphisms in STAT-4, IL-10, PSORS1C1, PTPN2 and MIR146A genes are associated differently with prognostic factors in Italian patients affected by rheumatoid arthritis // *Clin Exp Immunol.* – 2016. – Vol. 186. – P. 157-163
- 12 Lee Y.H., Bae S.C. Intercellular adhesion molecule-1

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- 1 Chen J, Wright K, Davis JM, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2016;8:43
- 2 Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2646-61
- 3 Block KE, Zheng Z, Dent AL, et al. Gut microbiota regulates K/BxN autoimmune arthritis through follicular helper T but not Th17 cells. *J Immunol.* 2016;196:1550-7
- 4 Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence for immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016. Nov 18. [Epub ahead of print]
- 5 Suzuki A, Yamamoto K. From genetics to functional insights into rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(Suppl. 92):40-3
- 6 Konda Mohan V, Ganesan N, Gopalakrishnan R, et al. HLA-DRB1 shared epitope alleles in patients with rheumatoid arthritis: relation to autoantibodies and disease severity in a south Indian population. *Int J Rheum Dis.* 2016 [Epub ahead of print]
- 7 Jiang X, Askling J, Saevarsdottir S, et al. A genetic risk score composed of rheumatoid arthritis risk alleles, HLA-DRB1 haplotypes, and response to TNFi therapy - results from a Swedish cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:288
- 8 Gerstner C, Dubnovitsky A, Sandin C, et al. Functional and structural characterization of a novel HLA-DRB1*04:01-restricted α -enolase T cell epitope in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2016;7:494
- 9 Stuhlmüller B, Mans K, Tandon N, et al. Genomic stratification by expression of HLA-DRB4 alleles identifies differential innate and adaptive immune transcriptional patterns - A strategy to detect predictors of methotrexate response in early rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 2016;171:50-61
- 10 Takahashi A, Kuroki K, Okabe Y, et al. The immunosuppressive effect of domain-deleted dimer of HLA-G2 isoform in collagen-induced arthritis mice. *Hum Immunol.* 2016;77:754-9
- 11 Ciccacci C, Conigliaro P, Perricini C, et al. Polymorphisms in STAT-4, IL-10, PSORS1C1, PTPN2 and MIR146A genes are associated differently with prognostic factors in Italian patients affected by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2016;186:157-63
- 12 Lee YH, Bae SC. Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms, K469E and G261R and susceptibility to vasculitis and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016;62:84-90

polymorphisms, K469E and G261R and susceptibility to vasculitis and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. – 2016. – Vol. 62. – P. 84-90

13 Li G., Cunin P., Wu D. et al. The rheumatoid arthritis risk variant CCR6DNP regulates CCR6 via PARP-1 // *PLoS Genet*. – 2016. – Vol. 12:e1006292

14 Maeshima K., Stanford S.M., Hammaker D. et al. Abnormal PTPN11 enhancer methylation promotes rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte aggressiveness and joint inflammation // *JCI Insight*. – 2016. – Vol. 1. – pii: e86580

15 Damgaard D., Friberg Bruun Nielsen M., Quisgaard Gaunsbaek M. et al. Smoking is associated with increased levels of extracellular peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) in the lungs // *Clin Exp Rheumatol*. – 2015. – Vol. 33. – P. 405-408

16 Sparks J.A., Chang S.C., Deane K.D. et al. Associations of smoking and age with inflammatory joint signs among unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: results from studies of the etiology of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol*. – 2016. – Vol. 68. – P. 1828-1838

17 Jiang X., Kallberg H., Chen Z. et al. Contrasting interaction effects with smoking in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Vol. 55. – P. 149-155

18 Weng C.H., Gupta S., Geraghty P. et al. Cigarette smoke inhibits ROCK2 activation in T cells and modulates IL-22 production // *Mol Immunol*. – 2016. – Vol. 71. – P. 115-122

13 Li G., Cunin P., Wu D. et al. The rheumatoid arthritis risk variant CCR6DNP regulates CCR6 via PARP-1. *PLoS Genet*. 2016;12:e1006292

14 Maeshima K., Stanford SM, Hammaker D, et al. Abnormal PTPN11 enhancer methylation promotes rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte aggressiveness and joint inflammation. *JCI Insight*. 2016;1:pii: e86580

15 Damgaard D, Friberg Bruun Nielsen M, Quisgaard Gaunsbaek M, et al. Smoking is associated with increased levels of extracellular peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) in the lungs. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:405-8

16 Sparks JA, Chang SC, Deane KD, et al. Associations of smoking and age with inflammatory joint signs among unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: results from studies of the etiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1828-38

17 Jiang X, Kallberg H, Chen Z, et al. Contrasting interaction effects with smoking in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:149-55

18 Weng CH, Gupta S, Geraghty P, et al. Cigarette smoke inhibits ROCK2 activation in T cells and modulates IL-22 production. *Mol Immunol*. 2016;71:115-22