

## ЧИСЛО КОПИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В МОНОЦИТАХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Герасимова Е.В.<sup>1</sup>, Богатырева А.И.<sup>1,2</sup>, Попкова Т.В.<sup>1</sup>,  
Герасимова Д.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ  
«Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

**Резюме.** Клетки врожденного иммунитета являются важными участниками воспалительных и фиброзных процессов при системной склеродермии (ССД). В патогенезе ССД задействованы иммунные клетки, в первую очередь макрофаги, в основе нарушений которых лежит митохондриальная дисфункция клеток. В качестве суррогатного маркера митохондриальной дисфункции клеток используется число копий митохондриальной ДНК (мтДНК).

Цель исследования – оценить количество копий мтДНК в CD14<sup>+</sup> моноцитах и во всех популяциях клеток, циркулирующих в крови, у больных ССД по сравнению со здоровым контролем.

В исследование были включены 25 пациентов с ССД (22 женщины и 3 мужчин, медиана возраста 49 (43-57) лет и длительности заболевания 4,6 (1,0-9,6) лет) и 25 человек без аутоиммунных или хронических воспалительных заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. Большинство пациентов (80%) имели ограниченную форму ССД. Больные ССД не получали противоревматическую терапию. ДНК выделяли из CD14<sup>+</sup> моноцитов и цельной крови. Абсолютное число копий мтДНК измеряли с помощью цифровой ПЦР. Величину числа копий мтДНК на клетку, использованную для анализа, рассчитывали как соотношение копий мтДНК и яДНК.

Установлено, что у больных ССД количество копий мтДНК в CD14<sup>+</sup> моноцитах было выше (108 (60-162) против 72 (59-79),  $p = 0,01$ ), а показатель всех популяций клеток, циркулирующих в крови, не различался по сравнению с контрольной группой (109 (72-171) и 128 (85-227),  $p = 0,17$ ). Выявлена негативная связь количества копий мтДНК с длительностью заболевания и позитивная – с ЛПС-стимулированной секрецией ИЛ-6 культивируемыми CD14<sup>+</sup> моноцитами.

Результаты исследования позволяют предположить, что увеличение числа копий мтДНК в CD14<sup>+</sup> моноцитах является возможным механизмом поддержания сниженной функции дефектных митохондрий в моноцитах пациентов с ССД, связанной с развитием и прогрессированием ССД.

*Ключевые слова:* ДНК, митохондрии, моноциты, системная склеродермия, аутоиммунитет, воспаление

### Адрес для переписки:

Герасимова Елена Владимировна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
ревматологии имени В.А. Насоновой»  
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а.  
Тел.: 8 (905) 538-03-99.  
E-mail: gerasimovaev@list.ru

### Address for correspondence:

Elena V. Gerasimova  
V. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
34a Kashirskoe Highway  
Moscow  
115522 Russian Federation  
Phone: +7 (905) 538-03-99.  
E-mail: gerasimovaev@list.ru

### Образец цитирования:

Е.В. Герасимова, А.И. Богатырева, Т.В. Попкова,  
Д.А. Герасимова «Число копий митохондриальной  
ДНК в моноцитах и периферической крови у больных  
системной склеродермией» // Медицинская  
иммунология, 2024. Т. 26, № 4. С. 771-776.  
doi: 10.15789/1563-0625-MDC-16744

© Герасимова Е.В. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

E.V. Gerasimova, A.I. Bogatyreva, T.V. Popkova,  
D.A. Gerasimova "Mitochondrial DNA copy number in  
monocytes and peripheral blood in patients with systemic  
sclerosis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 4, pp. 771-776.  
doi: 10.15789/1563-0625-MDC-16744

© Gerasimova E.V. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-MDC-16744

# MITOCHONDRIAL DNA COPY NUMBER IN MONOCYTES AND PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Gerasimova E.V.<sup>a</sup>, Bogatyreva A.I.<sup>a,b</sup>, Popkova T.V.<sup>a</sup>, Gerasimova D.A.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> A. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, V. Petrovsky Russian National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Innate immune cells are important participants in inflammatory and fibrotic processes in systemic scleroderma (SSc). The pathogenesis of SSc involves immune cells, primarily macrophages, whose disorders are based on mitochondrial cell dysfunction. Mitochondrial DNA (mtDNA) copy number is used as a surrogate marker of mitochondrial cell dysfunction. The aim of the study was to evaluate the number of mtDNA copies in CD14<sup>+</sup> monocytes and in all cell populations circulating in the blood in patients with SSc compared to healthy controls.

The study included 25 patients with SSc (22 women and 3 men, median age 49 (43-57) years and disease duration 4.6 (1.0-9.6) years) and 25 people without autoimmune diseases or chronic inflammatory diseases matched by age and gender. The majority of patients (80%) had a limited form of SSc. All study participants did not receive antirheumatic therapy. DNA was isolated from CD14<sup>+</sup> monocytes and whole blood. Absolute mtDNA copy number was measured using digital PCR. The number of mtDNA copies per cell used for analysis was calculated as the ratio of mtDNA and nDNA copies.

It was found that in patients with SSc, the number of mtDNA copies in CD14<sup>+</sup> monocytes was higher (108 (60-162) vs 72 (59-79),  $p = 0.01$ ), and the indicator of all cell populations circulating in the blood did not differ in compared with the control group (109 (72-171) and 128 (85-227),  $p = 0.17$ ). A negative relationship was found between the number of mtDNA copies and the duration of the disease, and a positive relationship with LPS-stimulated IL-6 secretion by cultured CD14<sup>+</sup> monocytes.

The study results suggest that increase of mtDNA copy number in CD14<sup>+</sup> monocytes is a possible mechanism to maintain the reduced function of defective mitochondria in monocytes from patients with SSc associated with the development and progression of SSc.

*Keywords:* DNA, mitochondrial, monocytes, systemic sclerosis, autoimmunity, inflammation

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант № 22-15-00199.

## Введение

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, представляет собой системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся генерализованным фиброзом кожи и внутренних органов. При ССД отмечается триада признаков: иммунная дисфункция, фиброз и васкулопатия. Из множества иммунных клеток, вовлеченных в патогенез ССД, ключевую роль играют макрофаги [18]. Дисфункция макрофагов при ССД характеризуется активацией клеток с последующей выработкой цитокинов и рекрутированием других иммунных клеток, обуславливающими хронизацию воспаления [8]. С другой стороны, секреция профибротических молекул макрофагами и активация фибробластов приводят к развитию фиброза [3].

Митохондриальная дисфункция может обуславливать нарушения работы иммунной системы. В частности, происходят нарушение электрон-транспортной цепи и увеличение активных форм кислорода, влияющее на секрецию провоспалительных цитокинов и приводящее к активации и миграции иммунных клеток в очаги воспаления [20]. Изменения количества мтДНК могут приводить к усилению окислительного стресса и способствовать и развитию воспаления [12]. Ряд исследований показал, что число копий мтДНК у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями отличается от здоровых доноров и связано с активностью воспаления [9, 16].

Целью данного исследования было изучение копийности мтДНК в CD14<sup>+</sup> моноцитах и всех клеток, циркулирующих в крови больных ССД и практически здоровых лиц, и оценить связь количества копий мтДНК с провоспалительным статусом моноцитов.

## Материалы и методы

В исследование были включены 25 пациентов с ССД и 25 практически здоровых человек без аутоиммунных или хронических воспалительных заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу. Критериями исключения были возраст младше 20 лет и старше 70 лет; наличие сахарного диабета, онкологических заболеваний, декомпенсированной почечной или печеночной недостаточности, хронической сердечно-сосудистой недостаточности III-IV класса по NYHA. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и ее пересмотренной версией 2013 г. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом НИИ ревматологии им. Насоновой 10 февраля 2022 г. Все участники предоставили письменное информированное согласие об участии в исследовании.

В таблице 1 представлены общая характеристика и клинико-лабораторные проявления ССД.

У большинства пациентов (80%) диагностирована ограниченная форма ССД. Пациенты с ССД не получали терапию противоревматическими препаратами.

Моноциты CD14<sup>+</sup> выделяли из образцов цельной крови стандартным методом выделения лейкоцитарной фракции в градиенте фиколла с последующим отбором клеток CD14<sup>+</sup> методом магнитной сепарации на колонках (Miltenyi Biotec, США) с использованием парамагнитных наночастиц (Miltenyi Biotec, США). Выделение ДНК из CD14<sup>+</sup> моноцитов и цельной крови проводили с использованием набора ExtractDNA Blood & Cells (ЗАО «Евроген», Россия) по протоколу производителя. Концентрацию и чистоту полученной ДНК определяли с помощью прибора BIOSPEC-NANO spectrophotometer (Shimadzu, Япония).

Копийность мтДНК и яДНК определяли методом цифровой ПЦР на приборе QIAcuity Eight (Qiagen, Германия). Для амплификации исполь-

ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ССД

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS, CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF SSC PATIENTS

Характеристика Characteristics	Пациенты ССД SSc patients (n = 25)
Возраст, годы / Age, years	49 (43-57)
Пол, жен./муж. / Gender, f/m, n (%)	22 (88)/3 (12)
Длительность заболевания, годы / Disease duration, years	4,6 (1,0-9,6)
Форма ССД / Types of SSc, n (%): лимитированная / limited диффузная / diffuse	20 (80) 5 (20)
Индекс активности, баллы / Activity index, points	2,1 (0,8-2,8)
Проявления ССД / SSc manifestations, n (%) Утолщение кожи пальцев / Skin thickening of the fingers: склередема / scleredema склеродактилия / sclerodactyly	20 (80) 8 (32)
Дигитальная ишемия / Digital ischemia: дигитальные язвочки / digital sores дигитальные рубчики / digital scars	9 (36) 12 (48)
Телеангиэктазии / Telangiectasia	11 (44)
Феномен Рейно / Raynaud's phenomenon	20 (80)
Капилляроскопические изменения / Abnormal nailfold capillaries	21 (84)
Артриты / Arthritis	8 (32)
Легочная артериальная гипертензия / Pulmonary arterial hypertension	3 (12)
Интерстициальное поражение легких / Interstitial lung disease	5 (20)
Поражение сердца / Heart damage	8 (32)
ССД-аутоантитела / SSc related autoantibodies, n (%): антитела к топоизомеразе 1 / anti-topoisomerase I autoantibodies	8 (32)
Антицентромерные антитела / Anticentromere autoantibodies	12 (48)
Антитела к рибонуклеопротеину (РНП) / Anti-ribonucleoprotein (RNP) antibodies.	2 (8)

зовали праймеры (ООО «НПФ Синтол», Россия) и реакционную смесь QuantiFast SYBR Green Master Mix (Qiagen, Германия). ПЦР проводили в течение 42 циклов, с предварительной денатурацией в течение 2 минут при 95 °С для первого цикла, следующие 40 циклов включали денатурацию в течение 15 секунд при 95 °С, отжиг – в течение 30 секунд при 60 °С и элонгацию в течение 30 секунд. При 72 °С финальный цикл (продление температуры) длился 5 минут при 40 °С. Для каждого тестируемого образца реакцию ПЦР проводили не менее трех раз. ПЦР-реакции проводили в общем объеме 12 мкл с использованием 5 мкл геномной ДНК, 0,4 мкл прямого и обратного праймеров, 4 мкл QuantiFast SYBR Green Master Mix и 2,2 мкл деионизированной воды.

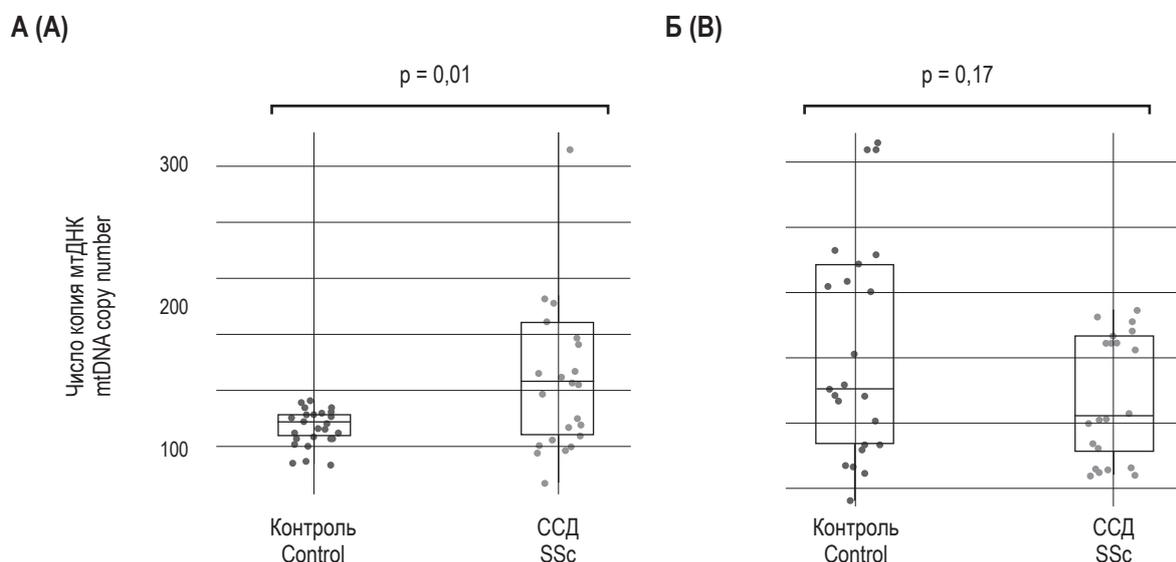
Для определения количества копий мтДНК и нДНК использовали праймеры F MT-ND4, R MT-ND4, F NCOA3, R NCOA3. Нуклеотидная последовательность F MT-ND4: 5'-ccattctctctctatccctcaac-3', R MT-ND4: 5'-108 cacaatctgatgttttggttaaactatatt-3', F NCOA3: 5'-gagtttctggacaaatgag-3', R NCOA3: 5'-109 cattgtttcatatctctggcg- 3'. Праймеры были выбраны на основе литературных данных [2, 10]. Величину числа копий мтДНК на клетку, использованную для анализа, рассчитывали как соотношение копий мтДНК и яДНК [15]. Исследователи не знали о групповом статусе и клинических характеристиках участников исследования.

## Результаты и обсуждение

Абсолютное число копий мтДНК CD14<sup>+</sup> моноцитов было достоверно выше в группе больных ССД (108 (60-162)) по сравнению с контрольной группой (72 (6059-79),  $p = 0,03$ ) (рис. 1), тогда как абсолютное число копий мтДНК всех популяций клеток, циркулирующих в крови, достоверно не различалось (109 (72-171) и 128 (85-227),  $p = 0,17$ ).

При анализе связи числа копий мтДНК в CD14<sup>+</sup> моноцитах с клинико-лабораторными характеристиками пациентов с ССД была обнаружена обратная корреляция числа копий мтДНК с длительностью заболевания ( $R = -0,420$ ,  $p = 0,037$ ). Ассоциаций количества копий мтДНК в цельной крови с клиническими характеристиками пациентов с ССД не было обнаружено. Более высокое число копий мтДНК в CD14<sup>+</sup> моноцитах было связано с повышенной ЛПС-стимулированной секрецией ИЛ-6 культивируемыми CD14<sup>+</sup> моноцитами участников исследования с ССД ( $R = 0,569$ ,  $p = 0,006$ ).

Показана связь числа копий мтДНК с развитием сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и метаболических заболеваний (F.N. Ashar et al., 2017; X. Ding et al., 2023; S.Y. Yang et al., 2021). Известно, что при большинстве этих заболеваний, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией, число копий мтДНК снижено по



**Рисунок 1. Число копий мтДНК в CD14<sup>+</sup> моноцитах и цельной крови пациентов с ССД и здоровых участников исследования**

**Примечание. А – количественное определение мтДНК моноцитов CD14<sup>+</sup>. Б – количественная оценка мтДНК всех популяций клеток, циркулирующих в крови.**

Figure 1. mtDNA copy number in CD14<sup>+</sup> monocytes and whole blood of SSc patients and healthy participants

Note. A, quantitative determination of mtDNA of CD14<sup>+</sup> monocyte. B, quantitative determination of mtDNA of all cell populations circulating in the blood.

сравнению со здоровым контролем [5, 12]. Было обнаружено, что количество копий мтДНК негативно связано с развитием метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа [7] и хронической болезни почек [11].

Предыдущее исследование количества копий мтДНК в периферической крови пациентов с ССД показало, что количество копий мтДНК было ниже у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми участниками исследования [13]. Исследования количества копий мтДНК при других ревматических заболеваниях показали противоречивые результаты. В частности, при системной красной волчанке (СКВ) количество копий мтДНК в плазме было увеличено в 8,8 раза по сравнению с контрольной группой [9]. Рост числа циркулирующей мтДНК, в отличие от числа копий ядерной ДНК, был отмечен у больных СКВ даже в случае ремиссии заболевания и оказался более тесно связанным с активностью СКВ, чем признанные маркеры активности заболевания (уровни комплемента, титры антител к двухцепочечной ДНК). Исследование пациентов с другим аутоиммунным заболеванием – синдромом Шегрена, показало уменьшение количества копий мтДНК и увеличение экспрессии генов, связанных с митохондриальной динамикой, в периферической крови по сравнению со здоровыми субъектами [4].

Важным результатом исследования стала связь более длительного течения ССД с меньшим количеством копий мтДНК. Предположительно

это может происходить за счет элиминации дисфункциональных митохондрий. Поврежденные митохондрии могут вызвать гибель клеток, после чего высвобождение мтДНК способствует усилению системного воспаления за счет активации иммунных клеток [6].

В моноцитах больных с меньшей длительностью ССД увеличение количества митохондрий может быть следствием компенсаторного механизма, необходимого для поддержания сниженной функции дефектных митохондрий, который угасает при длительном течении заболевания [6].

Выявленная в нашей работе ассоциация повышенной ЛПС-стимулированной секреции IL-6 с более высоким количеством копий мтДНК в CD14<sup>+</sup> моноцитах позволяет предположить важную роль митохондриальной дисфункции в провоспалительной активации моноцитов при ССД. Несколько недавних исследований числа копий мтДНК, митохондриальной гетероплазии и митофагии при других аутоиммунных ревматических заболеваниях показывают, что митохондриальная дисфункция принимает участие в активации врожденной иммунной системы в патогенезе данных заболеваний [14, 17].

## Выводы

Увеличение числа копий мтДНК в CD14<sup>+</sup> моноцитах является возможным механизмом поддержания сниженной функции дефектных митохондрий в моноцитах пациентов с ССД, связанной с развитием и прогрессированием ССД.

## Список литературы / References

1. Ashar F.N., Zhang Y., Longchamps R.J., Lane J., Moes A., Grove M.L., Mychaleckyj J.C., Taylor K.D., Coresh J., Rotter J.I., Boerwinkle E., Pankratz N., Guallar E., Arking D.E. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease. *JAMA Cardiol.*, 2017, Vol. 2, no. 11, pp. 1247-1255.
2. Bai R.K., Wong L.J.C. Simultaneous detection and quantification of mitochondrial DNA deletion(s), depletion, and over-replication in patients with mitochondrial disease. *J. Mol. Diagn.*, 2005, Vol. 7, no. 5, pp. 613-622.
3. Brown M., O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2019, Vol. 195, no. 3, pp. 310-321.
4. De Benedittis G., Latini A., Colafrancesco S., Priori R., Perricone C., Novelli L., Borgiani P., Ciccacci C. Alteration of mitochondrial DNA copy number and increased expression levels of mitochondrial dynamics-related genes in sjögren's syndrome. *Biomedicines*, 2022, Vol. 10, no. 11, 2699. doi: 10.3390/biomedicines10112699.
5. Ding X., Fang T., Pang X., Pan X., Tong A., Lin Z., Zheng S., Zheng N. Mitochondrial DNA abnormalities and metabolic syndrome. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2023, Vol. 11, 1153174. doi: 10.3389/fcell.2023.1153174.
6. Faas M.M., de Vos P. Mitochondrial function in immune cells in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2020, Vol. 1866, no. 10, 165845. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165845.
7. Fazzini F., Lamina C., Raftopoulos A., Koller A., Fuchsberger C., Pattaro C., del Greco F.M., Döttelmayer P., Fendt L., Fritz J., Meiselbach H., Schönherr S., Forer L., Weissensteiner H., Pramstaller P.P., Eckardt K.U., Hicks A.A., Kronenberg F. Association of mitochondrial DNA copy number with metabolic syndrome and type 2 diabetes in 14 176 individuals. *J. Intern. Med.*, 2021, Vol. 290, no. 1, pp. 190-202.
8. Fullard N., O'Reilly S. Role of innate immune system in systemic sclerosis. *Semin. Immunopathol.*, 2015, Vol. 37, no. 5, pp. 511-517.

9. Giaglis S., Daoudlarian D., Voll R.E., Kyburz D., Venhoff N., Walker U.A. Circulating mitochondrial DNA copy numbers represent a sensitive marker for diagnosis and monitoring of disease activity in systemic lupus erythematosus. *RMD Open*, 2021, Vol. 7, no. 3, e002010. doi:10.1136/RMDOPEN-2021-002010.
10. Gu F., Chauhan V., Kaur K., Brown W.T., LaFauci G., Wegiel J., Chauhan A. Alterations in mitochondrial DNA copy number and the activities of electron transport chain complexes and pyruvate dehydrogenase in the frontal cortex from subjects with autism. *Transl. Psychiatry*, 2013, Vol. 3, no. 9, e299. doi:10.1038/TP.2013.68.
11. Malik A.N. Mitochondrial DNA – novel mechanisms of kidney damage and potential biomarker. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2023, Vol. 32, no. 6, pp. 528-536.
12. Malik A.N., Czajka A. Is mitochondrial DNA content a potential biomarker of mitochondrial dysfunction? *Mitochondrion*, 2013, Vol. 13, no. 5, pp. 481-492.
13. Movassaghi S., Jafari S., Falahati K., Ataei M., Sanati M.H., Jadali Z. Quantification of mitochondrial DNA damage and copy number in circulating blood of patients with systemic sclerosis by a qPCR-based assay. *An. Bras. Dermatol.*, 2020, Vol. 95, no. 3, pp. 314-319.
14. Quintero-González D.C., Muñoz-Urbano M., Vásquez G. Mitochondria as a key player in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 2022, Vol. 55, no. 8, pp. 497-505.
15. Shoop W.K., Gorsuch C.L., Bacman S.R., Moraes C.T. Precise and simultaneous quantification of mitochondrial DNA heteroplasmy and copy number by digital PCR. *J. Biol. Chem.*, 2022, Vol. 298, no. 11, 102574. doi: 10.1016/J.JBC.2022.102574.
16. Svendsen A.J., Tan Q., Jakobsen M.A., Thyagarajan B., Nygaard M., Christiansen L., Mengel-From J. White blood cell mitochondrial DNA copy number is decreased in rheumatoid arthritis and linked with risk factors. A twin study. *J Autoimmun.*, 2019, Vol. 96, pp. 142-146.
17. Veale D.J., Orr C., Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. *Semin. Immunopathol.*, 2017, Vol. 39, no. 4, pp. 343-354.
18. Yang S., Zhao M., Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1080310. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080310.
19. Yang S.Y., Castellani C.A., Longchamps R.J., Pillalamarri V.K., O'rouke B., Guallar E., Arking D.E. Blood-derived mitochondrial DNA copy number is associated with gene expression across multiple tissues and is predictive for incident neurodegenerative disease. *Genome Res.*, 2021, Vol. 31, no. 3, pp. 349-358.
20. Zank D.C., Bueno M., Mora A.L., Rojas M. Idiopathic pulmonary fibrosis: Aging, mitochondrial dysfunction, and cellular bioenergetics. *Front. Med. (Lausanne)*, 2018, Vol. 5, 10. doi: 10.3389/fmed.2018.00010.

---

**Авторы:**

**Герасимова Е.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

**Богатырева А.И.** — младший научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; младший научный сотрудник, младший научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Попкова Т.В.** — д.м.н., начальник отдела системных ревматических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

**Герасимова Д.А.** — младший научный сотрудник, ассистент кафедры организации и экономики фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

**Authors:**

**Gerasimova E.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Systemic Rheumatic Diseases, V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

**Bogatyreva A.I.**, Junior Research Associate, Department of Systemic Rheumatic Diseases, V. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Junior Research Associate, Department of Systemic Rheumatic Diseases, A. Avitsyn Research Institute of Human Morphology, V. Petrovsky Russian National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

**Popkova T.V.**, PhD, MD (Medicine), Head, Department of Systemic Rheumatic Diseases, V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

**Gerasimova D.A.**, Junior Research Associate, Assistant, Department of Organization and Economics of Pharmacy, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation