

Участие полиморфизмов rs12218 гена SAA1, rs1205 гена CRP и rs7574865 гена STAT4 в формировании предрасположенности к панникулитам в российской когорте пациентов (пилотное исследование)

Крылов М.Ю.¹, Егорова О.Н.¹, Коновалова Н.В.², Варламов Д.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 127550, Москва, ул. Тимирязевская, 42

Цель исследования — изучение участия в развитии панникулита (Пн) полиморфизмов генов SAA1, CRP и STAT4 и их связи с клинико-лабораторными показателями в российской когорте пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включено 74 пациента (67 женщин и 7 мужчин в возрасте от 15 до 76 лет) с достоверным диагнозом Пн. Помимо общеклинического обследования, проводили иммунологическое и гистологическое исследования, компьютерную томографию органов грудной клетки, туберкулиновые пробы. Для генетического исследования сформированы две группы пациентов: с септальным Пн (СПн, n=26), представленным узловой эритемой (УЭ), и с лобулярным Пн (ЛПн, n=48), в том числе преимущественно с идиопатическим лобулярным Пн (ИЛПн, n=18) и другими редкими вариантами (n=30). В качестве контроля использованы результаты, полученные при генотипировании ДНК 142 здоровых неродственных индивидов. Генотипирование полиморфизмов rs12218 гена SAA1, rs1205 гена CRP и rs7574865 гена STAT4 было выполнено методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Обнаружены значимые различия между группами по возрасту и длительности заболевания. Пациенты с СПн были моложе больных с ЛПн (p=0,013), имели меньшую длительность заболевания (p=0,001), более низкую СОЭ (p=0,001). У носителей генотипа TT полиморфизма гена SAA1 в 2 раза чаще обнаруживалась предрасположенность к развитию ЛПн по сравнению с контролем (отношение шансов, ОШ 2,25; 95% доверительный интервал, ДИ 1,04–4,87; p=0,038), и этот генотип был расценен как фактор риска. Для пациентов с СПн выявлен значимый фактор риска в виде носительства мутантного генотипа TT полиморфизма гена CRP. Этот генотип в 4 раза повышал предрасположенность к развитию УЭ по сравнению с контролем (ОШ 4,39; 95% ДИ 1,26–14,11; p=0,009). Отмечалось 6-кратное возрастание риска развития УЭ у носителей мутантного генотипа TT и аллеля T полиморфизма гена STAT4 по сравнению с контролем (ОШ 5,89; 95% ДИ 1,14–31,75; p=0,016 и ОШ 2,07; 95% ДИ 0,99–4,19; p=0,030 соответственно). Сравнение частот аллеля T полиморфизма гена SAA1 в группах с УЭ и с ИЛПн выявило более высокую частоту генотипа SAA1TT и аллеля SAA1T при ИЛПн, чем при УЭ (66,7 и 26,9%, p=0,066; 88,5 и 55,8%, p=0,016 соответственно).

Заключение. Настоящее исследование подтверждает участие генетических факторов, помимо общепризнанных средовых, в патогенезе воспалительных заболеваний жировой ткани. Полиморфизмы генов SAA1, CRP и STAT4 играют роль в формировании генетической предрасположенности к основным клиническим фенотипам Пн.

Ключевые слова: панникулит; узловая эритема; идиопатический лобулярный панникулит; полиморфизмы; ген SAA1; ген CRP; ген STAT4.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekry@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Егорова ОН, Коновалова НВ, Варламов ДА. Участие полиморфизмов rs12218 гена SAA1, rs1205 гена CRP и rs7574865 гена STAT4 в формировании предрасположенности к панникулитам в российской когорте пациентов (пилотное исследование). Современная ревматология. 2022;16(4):21–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-21-26

The role of polymorphisms rs12218 of the SAA1 gene, rs1205 of the CRP gene, and rs7574865 of the STAT4 gene in the formation of predisposition to panniculitis in the Russian cohort of patients (pilot study)

Krylov M. Yu.¹, Egorova O. N.¹, Konovalova N. V.², Varlamov D. A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²42, Timiryazevskaya street, Moscow 127550, Russia

Objective: to study the role of SAA1, CRP and STAT4 gene polymorphisms in the development of panniculitis (PN) and their relationship with clinical and laboratory parameters in the Russian cohort of patients.

Patients and methods. The study included 74 patients (67 women and 7 men aged 15 to 76 years) with diagnosis of PN. In addition to the general

clinical examination, immunological and histological studies, computed tomography of the chest, and tuberculin tests were performed. For genetic study, two groups of patients were formed: with septal PN (SPN, $n=26$), represented by erythema nodosum (EN) and with lobular PN (LPN, $n=48$), including predominantly with idiopathic LPN (iLPN, $n=18$) and other rare variants ($n=30$). As a control, the results of DNA genotyping of 142 healthy non-related individuals were used. Genotyping of polymorphisms rs12218 of the SAA1 gene, rs1205 of the CRP gene, and rs7574865 of the STAT4 gene was performed by the allele-specific real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Significant differences were found between the groups in terms of age and duration of the disease. Patients with SPN were younger than those with LPN ($p=0.013$), had a shorter duration of the disease ($p=0.001$), and a lower ESR ($p=0.001$). Carriers of the TT genotype of the SAA1 gene polymorphism were twice as likely to develop LPN as compared to controls (odds ratio, OR 2.25; 95% confidence interval, CI 1.04–4.87; $p=0.038$), and this genotype was regarded as a risk factor. For patients with SPN, a significant risk factor was identified in the form of carriage of the mutant TT genotype of the CRP gene polymorphism. This genotype increased the predisposition to the development of EN by 4 times compared with the control (OR 4.39; 95% CI 1.26–14.11; $p=0.009$). There was a 6-fold increase in the risk of developing EN in carriers of the TT mutant genotype and the T allele of the STAT4 gene polymorphism compared with the control (OR 5.89; 95% CI 1.14–31.75; $p=0.016$ and OR 2.07; 95% CI 0.99–4.19, $p=0.030$, respectively). Comparison of the frequencies of the T allele of the SAA1 gene polymorphism in the groups with EN and with iLPN revealed a higher frequency of the SAA1TT genotype and the SAA1T allele in iLPN than in EN (66.7 and 26.9%, $p=0.066$; 88.5 and 55.8 %, $p=0.016$, respectively).

Conclusion. The present study confirms the involvement of genetic factors, in addition to generally recognized environmental factors, in the pathogenesis of inflammatory diseases of adipose tissue. Polymorphisms of the SAA1, CRP, and STAT4 genes play a role in the formation of a genetic predisposition to the main clinical phenotypes of PN.

Keywords: panniculitis; erythema nodosum; idiopathic lobular panniculitis; polymorphisms; SAA1 gene; CRP gene; STAT4 gene.

Contact: Mikhail Yurievich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Egorova ON, Konovalova NV, Varlamov DA. The role of polymorphisms rs12218 of the SAA1 gene, rs1205 of the CRP gene, and rs7574865 of the STAT4 gene in the formation of predisposition to panniculitis in the Russian cohort of patients (pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):21–26. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-21-26

Панникулит (Пн) – гетерогенная группа воспалительных заболеваний, поражающих подкожную жировую клетчатку (ПЖК) с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Существует большое разнообразие вариантов Пн, ассоциированных с инфекцией, внешними повреждениями, аутоиммунными/воспалительными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и др. На основании клинико-морфологических особенностей Пн подразделяют на преимущественно септальный (СПн) и лобулярный, или дольковый, панникулит (ЛПн). Между отдельными нозологическими вариантами Пн не всегда выявляются очевидные различия, прежде всего в манифестный период болезни. Частота ошибочных диагнозов при Пн составляет до 60%, поэтому дифференциальная диагностика является самым сложным этапом ведения таких пациентов. Нелегкий путь к диагнозу требует исключения всех нозологий, сопровождающихся поражением ПЖК, с обязательным обследованием пациента у врачей смежных специальностей – пульмонологов, дерматологов, инфекционистов, онкологов и др. Наиболее распространенным вариантом СПн является узловатая эритема (УЭ) – неспецифический иммуновоспалительный синдром, возникающий в результате различных причин [1]. Нередко УЭ выступает как один из первых симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания (РЗ), синдром Лефгрена, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологическую патологию и др., что может послужить причиной поздней диагностики и, соответственно, позднего назначения адекватной терапии [2]. Частота УЭ варьируется в зависимости от провоцирующего фактора, этнических, расовых и географических различий. Этот вариант СПн у женщин встречается чаще, чем у мужчин (в соотношении 5:1), пик заболеваемости наблюдается в возрасте 18–34 лет [1]. Хотя УЭ – нередкое заболевание с достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой кон-

цепции ее этиопатогенеза. Предполагают, что развитие УЭ может быть результатом отложения в венулах перегородок ПЖК иммунных комплексов, вызывающих нейтрофильный Пн [3]. Несмотря на значительное количество наблюдений, имеются лишь единичные исследования генетической предрасположенности к УЭ. Так, О. Elkayam и соавт. [4] сообщили о развитии семейной УЭ, так как у всех членов семьи был установлен общий HLA-гаплотип. S. Labunski и соавт. [5] в группе пациентов с УЭ, ассоциированной с саркоидозом, обнаружили выраженную корреляцию заболевания с аллелем А гена *TNFA*. В то же время М.М. Amoli и соавт. [6] не выявили взаимосвязи полиморфизма гена *ICAM1*, кодирующего белок межклеточной адгезии, с УЭ.

ЛПн отличается от СПн более тяжелыми и выраженными клиническими и лабораторными проявлениями. Яркий его представитель – идиопатический лобулярный Пн (ИЛПн, или болезнь Вебера–Крисчена) – редкое малоизученное системное рецидивирующее заболевание, поражающее не только ПЖК, но и жировую ткань внутренних органов. Его диагностика вызывает существенные затруднения, а общепринятые подходы к лечению не разработаны [7]. Генетическая основа ЛПн не исследована. Воспалительная природа ЛПн определяет актуальность выяснения иммунологических механизмов, задействованных при этой патологии. Вместе с тем существующие ассоциации между функциональными свойствами белковых молекул и полиморфизмами генов провоспалительных хемокинов и цитокинов позволяют говорить о перспективности изучения роли этих факторов в патогенезе ЛПн.

Оба вида Пн ассоциируются с повышением уровня острофазовых белков [8, 9]. В настоящее время наряду с общепризнанными показателями активности и предикторами прогноза заболевания при РЗ активно исследуется сывороточный амилоид А (САА). Он является нормальным белком сыворотки (служит предшественником фибриллярного тка-

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные характеристики больных Пн
Table 1. Main clinical and laboratory characteristics of patients with PN

Показатель	СПн (n=26)	ЛПн (n=48)	p
Возраст, годы, M±σ	35,7±14,0	44,3±13,9	0,013
Длительность заболевания, мес, M±σ	16,4±29,7	55,8±108,6	0,001
Женщины/мужчины	24/2	43/5	Нз
Течение заболевания, n (%):			
острое/подострое	13 (50,0)	17 (35,4)	Нз
хроническое	13 (50,0)	31 (64,6)	Нз
СОЭ, мм/час, n (%):			
<10	18 (73,1)	11 (22,9)	
>10	8 (26,9)	37 (77,1)	0,001
СРБ, мг/л, n (%):			
<5	19 (73,1)	31 (64,6)	Нз
>5	7 (26,9)	17 (35,4)	Нз

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: жирным шрифтом выделены сравниваемые значения.
Нз – незначимые различия.

ставлены как среднее ± стандартное отклонение (M±σ). Дисперсионный анализ проведен с помощью метода ANOVA post hoc. Статистически значимым считали уровень p<0,05. Для малых выборок использовали точный критерий Фишера.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов.

Результаты. Демографические и клинические характеристики пациентов с СПн (n=26) и ЛПн (n=48) представлены в табл. 1. Пациенты с СПн имели меньшую длительность заболевания (p=0,001) и были моложе (p=0,013), чем больные ЛПн (см. табл. 1). Не обнаружено различий между группами по характеру течения заболевания. Пациентов с повышением СОЭ >10 мм/ч в группе ЛПн было значительно больше, чем в группе СПн (p=0,001).

невого белка АА), синтезируемым в печени, быстро и резко реагирующим маркером острой фазы воспаления [10, 11]. САА отражает реакцию организма позвоночных на такие факторы, как повреждение тканей, инфекция и хирургическое вмешательство [12]. Установлено, что он играет важную роль в метаболизме липидов, регуляции воспаления и патогенезе опухолей, а также способствует элиминации бактерий. Концентрация САА в сыворотке крови во время воспаления может повышаться в 1000 раз.

Данные о генетических факторах риска и прогноза воспаления при Пн малочисленны либо отсутствуют, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы – изучение участия в развитии Пн полиморфизмов генов *SAAI*, *CRP* и *STAT4* и их связи с клинико-лабораторными показателями в российской когорте пациентов.

Пациенты и методы. В исследование включено 74 пациента (67 женщин и 7 мужчин в возрасте от 15 до 76 лет) с достоверным диагнозом Пн, находившихся на лечении в ФГБНУ «Национально-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). Помимо общеклинического, проводились иммунологическое и гистологическое (у 9 пациентов с УЭ, 18 – с ИЛПн и 17 – с другими вариантами ЛПн) исследования, компьютерная томография органов грудной клетки, туберкулиновые пробы.

Для генетического исследования сформированы две группы пациентов: с СПн (n=26), представленным УЭ, и с ЛПн (n=48), в том числе преимущественно с ИЛПн (n=18) и другими редкими вариантами (n=30). В качестве контроля использованы данные, полученные при генотипировании ДНК 142 практически здоровых неродственных индивидов.

Генотипирование. ДНК выделяли из свежих или замороженных образцов крови, которые были получены у всех пациентов. Анализ выполнялся методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР) с помощью наборов компании «Синтол» (Россия).

Статистический анализ. Различия в частотах генотипов и аллелей изученных генов между двумя группами больных и контролем были оценены с использованием 4-польной таблицы сопряжения. Количественные показатели пред-

распределение частот генотипов и аллелей у больных СПн и ЛПн и в контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (табл. 2).

SAAI-полиморфизм у пациентов с разными фенотипами Пн. Выявлена более высокая частота генотипа ТТ и аллеля Т у пациентов с ЛПн по сравнению с контролем (60,4 и 39,6% и 73,9 и 62,5% соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что носительство по крайней мере одного генотипа ТТ или аллеля Т в генотипе ассоциировано с повышением риска развития Пн соответственно в 2,33 и 1,7 раза по сравнению с контролем (см. табл. 2). Эти результаты свидетельствуют о том, что присутствие мажорного аллеля SAAIT в генотипе пациента является значимым фактором риска предрасположенности к фенотипу ЛПн.

CRP-полиморфизм у пациентов с разными фенотипами Пн. Анализ частот генотипов и аллелей показал повышенную частоту мутантного генотипа ТТ в группе пациентов с СПн по сравнению с контрольной группой (26,9 и 8,0% соответственно). По данным логистического регрессионного анализа, носительство этого генотипа в 4,39 раза повышало риск развития клинического фенотипа СПн по сравнению с контролем. Частота носительства минорного аллеля Т в группе пациентов с СПн также была выше, чем в контроле, однако различия не достигали статистической значимости (p=0,078). Эти результаты свидетельствуют о том, что наличие у пациента мутантного генотипа CRPTT является сильным фактором риска предрасположенности к фенотипу СПн.

STAT4-полиморфизм у пациентов с разными фенотипами Пн. Выявлена высокая частота минорного генотипа ТТ и аллеля Т у пациентов с СПн по сравнению с контролем (19,2 и 3,9% и 34,6 и 20,4% соответственно). Регрессионный логистический анализ показал почти 6-кратное повышение риска возникновения УЭ при носительстве генотипа ТТ и 2-кратное повышение риска при носительстве мутантного аллеля Т (см. табл. 2).

Существуют трудности в дифференциальной диагностике фенотипических проявлений УЭ и представителя другого клинического фенотипа Пн – ИЛПн. С целью возможного

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов *SAAI*, *CRP* и *STAT4* в российской когорте пациентов с СПн и ЛПн, n (%)
Table 2. Distribution of allele and genotype frequencies of *SAAI*, *CRP*, and *STAT4* gene polymorphisms in the Russian cohort of patients with SPN and LPN, n (%)

Ген	Генотип			Аллель		ОШ (95% ДИ)	p
	ТТ	ТС	СС	Т	С		
<i>SAAI</i> rs12218							
Контроль (n=96)	38 (39,6)*	44 (45,8)	14 (14,6)	120 (62,5)**	72 (37,5)	0,95 (0,35–2,52)* 0,76 (0,39–1,48)** 2,33 (1,08–5,05)* 1,70 (0,96–3,06)**	0,917* 0,377** 0,018* 0,052**
СПн (n=26)	10 (26,9)*	9 (34,6)	7 (26,9)	29 (55,8)**	23 (44,2)		
ЛПн (n=48)	29 (60,4)*	13 (27,1)	6 (12,5)	71 (73,9)**	25 (26,1)		
<i>CRP</i> rs1205							
Контроль (n=142)	63 (44,0)	68 (48,0)	11 (8,0)*	194 (68,3)	90 (31,7)**	4,39 (1,26–14,11)* 1,71 (0,89–3,25)** 1,70 (0,48–5,37)* 1,41 (0,85–2,34)**	0,009* 0,078** 0,380* 0,157**
СПн (n=26)	10 (38,5)	9 (34,6)	7 (26,9)*	29 (61,6)	23 (38,4)**		
ЛПн (n=48)	16 (33,3)	26 (54,2)	6 (12,5)*	58 (60,4)	38 (39,6)**		
<i>STAT4</i> rs7574865							
Контроль (n=103)	65 (63,1)	34 (33,0)	4 (3,9)*	164 (79,6)	42 (20,4)**	5,89 (1,14–31,75)* 2,07 (0,99–4,19)** 1,24 (0,11–9,02)* 1,30 (0,68–2,45)**	0,016* 0,030** 0,810* 0,388**
СПн (n=26)	13 (50,0)	8 (30,8)	5 (19,2)*	34 (65,4)	18 (34,6)**		
ЛПн (n=42)	23 (54,8)	17 (40,5)	2 (4,8)*	63 (75,0)	21 (25,0)**		

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – сравнение частот генотипов; ** – сравнение частот аллелей.

разграничения этих сходных заболеваний мы предприняли попытку сравнить частоты изученных полиморфизмов в двух группах пациентов. Сравнение частот генотипа ТТ полиморфизма гена *SAAI* в группах СПн (26 больных УЭ) и ЛПн (18 больных ИЛПн) показало, что встречаемость этого генотипа при ИЛПн была выше, чем при УЭ (соответственно 66,7 и 38,5%), но различия не достигали статистической значимости (p=0,066; табл. 3). Однако анализ частот аллеля Т выявил наличие статистически значимых различий (соответственно 80,5 и 55,8%; p=0,016). Не обнаружено значимых различий в частоте генотипов и аллелей других полиморфизмов генов между сравниваемыми фенотипами Пн.

Обсуждение. В настоящем пилотном исследовании изучено влияние трех полиморфизмов генов *SAAI*, *CRP* и *STAT4* на генетическую детерминацию клинических фенотипов у пациентов с СПн и ЛПн. Эти группы значимо различались между собой по возрасту и длительности заболевания. Пациенты с СПн были моложе пациентов с ЛПн, имели меньшую длительность заболевания, более низкие значения СОЭ и уровня СРБ, что подтверждает наши данные, полученные ранее [13]. В группе пациентов с ЛПн нами впервые выявлен фактор риска, который в 2 раза повышал

предрасположенность к развитию ЛПн: носительство генотипа ТТ в гене *SAAI*. Для пациентов с СПн значимым фактором риска было носительство мутантного генотипа ТТ в изученном полиморфизме гена *CRP*, ассоциированное с 4-кратным увеличением предрасположенности к возникновению УЭ. Наличие мутантного генотипа полиморфизма G/T в гене *STAT4* приводит к 6-кратному, а мутантного аллеля – к 2-кратному повышению риска появления УЭ. Кроме того, наше исследование позволило продемонстрировать различия частот мажорного аллеля Т/С полиморфизма гена *SAAI* у пациентов с УЭ и ИЛПн, что может быть использовано клиницистами для дифференциальной диагностики этих фенотипов.

Показано, что при многих воспалительных состояниях выявляется повышенная экспрессия сывороточного САА, который является отличительным признаком острофазовой воспалительной реакции [10–12]. В литературе встречаются немногочисленные работы, посвященные изучению влияния генетических факторов при аутовоспалительных заболеваниях. Так, А.С. Akdis и соавт. [8] при исследовании больных с УЭ и 20 здоровых лиц выявили сопоставимое повышение уровня иммуноглобулинов, отсутствие различий в уровне

Таблица 3. Сравнение распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов *SAAI*, *CRP* и *STAT4* у пациентов с УЭ и ИЛПн
Table 3. Comparison of the frequency distribution of genotypes and alleles of *SAAI*, *CRP*, and *STAT4* gene polymorphisms in patients with EN and iLPN

Ген	Генотип			Аллель		p
	ТТ	ТС	СС	Т	С	
<i>SAAI</i> rs12218						
УЭ (n=26)	10 (38,5)*	9 (34,6)	7 (26,9)	29 (55,8)**	23 (44,2)	0,066* 0,016**
ИЛПн (n=18)	12 (66,7)*	5 (27,8)	1 (5,5)	29 (80,5)**	7 (19,5)	
<i>CRP</i> rs1205						
УЭ (n=26)	10 (38,5)	9 (34,6)	7 (26,9)	29 (61,6)	23 (38,4)	Нз Нз
ИЛПн (n=18)	7 (38,9)	10 (55,5)	1 (5,5)	24 (66,7)	12 (33,3)	
<i>STAT4</i> rs7574865						
УЭ (n=26)	13 (50,0)	8 (30,8)	5 (19,2)	34 (65,4)	18 (34,6)	Нз Нз
ИЛПн (n=18)	7 (41,2)	8 (47,0)	2 (11,8)	22 (61,1)	12 (38,9)	

С3- и С4-компонентов комплемента. Острофазовые показатели (СРБ и СОЭ) в группе пациентов с УЭ были значительно выше, чем у здоровых лиц (контроль). СРБ представляет собой острофазовый белок, который является наиболее чувствительным лабораторным маркером инфекции, воспаления и тканевого повреждения [8]. Известно, что СРБ синтезируется гепатоцитами в результате стимуляции интерлейкином (ИЛ) 6. С. de Simone и соавт. [14] выявили высокий уровень цитокинов и факторов роста в коже и сыворотке у больных УЭ.

Ген *STAT4* относится к ядерным цитоплазматическим транскрипционным факторам, которые индуцируют транскрипцию своих генов-мишеней путем распознавания специфических ДНК-последовательностей. Он экспрессируется в активированных периферических моноцитах, макрофагах и дендритных клетках в участках воспаления [15]. *STAT4* передает сигналы, индуцируемые ИЛ12, ИЛ23 и интерфероном γ , которые являются ключевыми цитокинами в развитии аутоиммунных заболеваний [16]. Роль этого гена в патогенезе аутовоспалительных заболеваний неизвестна.

Ранее в нашем исследовании [13] в группах пациентов с УЭ и ИЛПн (болезнь Вебера–Крисчена) впервые была выявлена повышенная частота генотипа GG полиморфизма 19A/G гена лептина у больных УЭ по сравнению с контролем. Кроме того, частота генотипа A1A1 и аллеля A1 полиморфизма

VNTR гена *IL1RA* при УЭ была значимо выше, чем в контроле. Частота GC полиморфизма -174G/C гена *IL6* в группе УЭ также была выше, чем в контроле.

Патогенез УЭ и ИЛПн до конца не изучен, но предполагают, что врожденный иммунный ответ влияет на тип адаптивного иммунного ответа, индуцируемого экспрессией генов, которые в основном регулируются взаимодействием с Toll-подобными рецепторами.

Заключение. Таким образом, Пн является сложным хроническим труднодиагностируемым и трудноконтролируемым состоянием, поэтому важно выявить биомаркеры, позволяющие определить разнообразные варианты заболевания. До сих пор остаются открытыми вопросы о механизмах влияния различных полиморфизмов генов на течение и результаты лечения заболевания. Тем не менее установленные нами генетические факторы, которые участвуют в патогенезе воспалительных заболеваний жировой ткани, по-видимому, могут использоваться в качестве биомаркеров, позволяющих верифицировать виды и варианты Пн, а также выбирать адекватную терапию для таких пациентов. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее изучение роли полиморфизмов генов *SAAI*, *CRP* и *STAT4* в формировании генетической предрасположенности к основным клиническим фенотипам Пн в более крупных выборках с однородными генетическими признаками и оценкой происхождения их вариантов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Molina-Ruiz AM, Requena L. Erythema nodosum. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(2):81-6. doi:10.1016/j.medcli.2016.03.038
- Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2007; 25(4):563-70.
- Cox NH, Jorizzo JL, Bourke JF, Savage COS. Vasculitis, Neutrophilic Dermatoses and Related Disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th edition. Vol. 1. Wiley; 2010. P. 82-7.
- Elkayam O, Caspi D, Segal R, et al. Familial erythema nodosum. *Arthritis Rheum*. 1991 Sep;34(9):1177-9. doi: 10.1002/art.1780340915.
- Labunski S, Posern G, Ludwig S, et al. Tumour necrosis factor-alpha promoter polymorphism in erythema nodosum. *Acta Derm Venereol*. Jan-Feb 2001;81(1):18-21. doi: 10.1080/00015550116912.
- Amoli MM, Ollier WER, Lueiro M, et al. Lack of association between ICAM-1 gene polymorphisms and biopsy-proven erythema nodosum. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):403-5.
- Zheng W, Song W, Wu Q, et al. Analysis of the clinical characteristics of thirteen patients with Weber–Christian panniculitis. *Clin Rheumatol*. 2019 Dec;38(12):3635-41. doi: 10.1007/s10067-019-04722-y. Epub 2019 Aug 12.
- Akdis AC, Kilicurgay K, Helvacı S, et al. Immunological evaluation of erythema nodosum in tularaemia. *Br J Dermatol*. 1993 Sep; 129(3):275-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11846.x.
- Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Идиопатический лобулярный панникулит как общеклиническая проблема. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):49-53. [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic lobular panniculitis as a general clinical problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):49-53. (In Russ.)].
- Сахарова КВ, Черкасова МВ, Эрдес ШФ. Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология*. 2021;15(6):72-5. [Sakharova KV, Cherkasova MV, Erdes ShF. Serum amyloid A as a marker of ankylosing spondylitis activity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(6):72-5. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2021-6-72-75.
- Hwang YG, Balasubramani GK, Metes ID, et al. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 17;18(1):108. doi: 10.1186/s13075-016-1009-y.
- Sun L, Ye RD. Serum Amyloid A1: Structure, Function and Gene Polymorphism. *Gene*. 2016 May 25;583(1):48-57. doi: 10.1016/j.gene.2016.02.044. Epub 2016 Mar 3.
- Крылов МЮ, Егорова ОН, Белов БС. Генетические аспекты панникулитов в российской популяции (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):553-6. [Krylov MYu, Egorova ON, Belov BS. Genetic aspects of panniculites in the Russian population (pilot study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(5):553-6. (In Russ.)].
- De Simone C, Caldarola G, Scalfaferrı F, et al. Clinical, histopathological, and immunological evaluation of a series of patients with erythema nodosum. *Int J Dermatol*. 2016 May; 55(5):e289-94. doi: 10.1111/ijd.13212. Epub 2016 Feb 24.
- Frucht DM, Aringer M, Galon J, et al. Stat4 is expressed in activated peripheral blood monocytes, dendritic cells, and macrophages at sites of Th1-mediated inflammation. *J Immunol*. 2000 May 1;164(9):4659-64. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4659.
- Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev*. 2004 Dec;202:139-56. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00211.x.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.05.2022/27.06.2022/2.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной исследовательской работы «Инновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани» (ИКБРС 0397-2020-0006).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has been conducted within scientific topic "Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic diseases of the connective tissue" (IKBRS 0397-2020-0006).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Крылов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>

Егорова О.Н. <http://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Коновалова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-7004-981X>