

Ассоциация полиморфизмов генов *TNFAIP3* (rs10499194) и *TNF-α* (rs1800629) с предрасположенностью к системной красной волчанке с ювенильным началом и ее клиническим фенотипам в российской педиатрической популяции

Крылов М.Ю., Каледя М.И., Самаркина Е.Ю.

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

Многочисленные исследования последнего времени показали, что полиморфизмы генов *TNFAIP3* и *TNF-α* связаны с восприимчивостью к некоторым аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, включая системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию, ревматоидный артрит, псориаз и др. Однако результаты исследований, посвященных изучению ассоциаций между этими полиморфизмами и риском развития СКВ у детей, неоднозначны и малочисленны.

Цель исследования — проверка гипотезы о возможной связи полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* и rs1800629 гена *TNF-α* с предрасположенностью к ювенильной СКВ (юСКВ) и ее клиническим фенотипам в российской детской популяции.

Материал и методы. Оба полиморфизма были изучены методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени у 63 детей (15 мальчиков и 48 девочек) с достоверным диагнозом юСКВ, средний возраст которых составил $12,3 \pm 3,2$ года (3–17 лет), а средняя длительность заболевания — $4,1 \pm 2,4$ года. В качестве контроля были использованы данные о частоте генотипов и аллелей соответствующих генных полиморфизмов *TNFAIP3* и *TNF-α* у 309 здоровых неродственных доноров крови в возрасте старше 18 лет (20–45 лет).

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что частота мутантного аллеля rs10499194T гена *TNFAIP3* у пациентов с юСКВ была значимо ниже по сравнению с контролем (20,6 и 30,7%; $p=0,023$), а его носительство незначительно снижало риск развития СКВ (отношение шансов, ОШ 0,58; 95% доверительный интервал, ДИ 0,32–1,05; $p=0,053$). Частота мутантного аллеля rs1800629A гена *TNF-α* была незначительно выше при юСКВ по сравнению с контролем (соответственно 38,1 и 26,2%; $p=0,056$), а его носительство незначительно повышало риск развития СКВ (ОШ 1,73; 95% ДИ 0,93–3,16; $p=0,056$). Анализ распределения частот генотипов rs10499194 в группах пациентов с артритом и без такового выявил значимые различия ($p=0,003$). Носительство генотипов с мутантным аллелем Т (СТ+ТТ генотипы) при юСКВ статистически значимо снижало риск развития артрита ($p=0,003$). В то же время у носителей хотя бы одного аллеля С риск возникновения артрита был в 3,76 раз выше, чем у носителей другого аллеля ($p=0,006$). Не выявлено связи rs1800629 полиморфизма гена *TNF-α* с клиническими фенотипами юСКВ.

Заключение. Мутантный аллель rs10499194T статистически значимо снижает риск развития артрита как одного из клинических проявлений юСКВ, а мутантный аллель rs1800629A гена *TNF-α* связан с тенденцией к повышению риска развития юСКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом; ген *TNFAIP3*; полиморфизм rs10499194; ген *TNF-α*; полиморфизм rs1800629; клинический фенотип; артрит.

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов; mekryu@yandex.ru

Для ссылки: Крылов МЮ, Каледя МИ, Самаркина ЕЮ. Ассоциация полиморфизмов генов *TNFAIP3* (rs10499194) и *TNF-α* (rs1800629) с предрасположенностью к системной красной волчанке с ювенильным началом и ее клиническим фенотипам в российской педиатрической популяции. Современная ревматология. 2023;17(3):16–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-16-21

Association of *TNFAIP3* (rs10499194) and *TNF-α* (rs1800629) gene polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus with juvenile onset and its clinical phenotypes in the Russian pediatric population

Krylov M. Yu., Kaleda M. I., Samarkina E. Yu.

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

Numerous recent studies have shown that *TNFAIP3* and *TNF-α* gene polymorphisms are associated with susceptibility to certain autoimmune and inflammatory diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE), systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, psoriasis, etc. However, the results of studies on associations between these polymorphisms and the risk of developing SLE in children are ambiguous and few in number. **Objective:** to test the hypothesis of a possible association between the rs10499194 polymorphism of the *TNFAIP3* gene and the rs1800629 polymorphism of the *TNF-α* gene with susceptibility to juvenile SLE (jSLE) and its clinical phenotypes in the Russian pediatric population.

Material and methods. Both polymorphisms were studied by allele-specific real-time polymerase chain reaction in 63 children (15 boys and 48 girls) with a confirmed diagnosis of jSLE, whose mean age was 12.3 ± 3.2 years (3–17 years), and the mean duration of the disease was 4.1 ± 2.4 years. Data on the frequency of genotypes and alleles of the corresponding *TNFAIP3* and *TNF- α* gene polymorphisms in 309 healthy unrelated blood donors over the age of 18 years (20–45 years) were used as controls.

Results and discussion. The study showed that the frequency of the rs10499194T mutant allele of the *TNFAIP3* gene in patients with jSLE was significantly lower compared to the control (20.6 and 30.7%; $p=0.023$), and its carriage slightly reduced the risk of developing SLE (odds ratio, OR 0.58; 95% confidence interval, CI 0.32–1.05, $p=0.053$). The frequency of the rs1800629A mutant allele of the *TNF- α* gene was slightly higher in jSLE compared with controls (38.1 and 26.2%, respectively; $p=0.056$), and its carriage slightly increased the risk of developing SLE (OR 1.73; 95% CI 0.93–3.16; $p=0.056$). An analysis of the frequency distribution of the rs10499194 genotypes in groups of patients with and without arthritis revealed significant differences ($p=0.003$). Carrying genotypes with the mutant T allele (CT+TT genotypes) in jSLE significantly reduced the risk of developing of arthritis ($p=0.003$). At the same time, the risk of arthritis in carriers of at least one C allele was 3.76 times higher than in carriers of the other allele ($p=0.006$). No relationship was found between the rs1800629 *TNF- α* gene polymorphism and the clinical phenotypes of jSLE.

Conclusion. The rs10499194T mutant allele statistically significant reduces the risk of arthritis development as one of the clinical manifestations of jSLE, and the rs1800629A mutant allele of the *TNF- α* gene is associated with a tendency to increase the risk of jSLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus with juvenile onset; *TNFAIP3* gene; polymorphism rs10499194; *TNF- α* gene; polymorphism rs1800629; clinical phenotype; arthritis.

Contact: Mikhail Yuriyevich Krylov; mekry@yandex.ru

For reference: Krylov MYu, Kaleda MI, Samarkina EYu. Association of *TNFAIP3* (rs10499194) and *TNF- α* (rs1800629) gene polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus with juvenile onset and its clinical phenotypes in the Russian pediatric population. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(3):16–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-16-21

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое воспалительное и сложное системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов (кожа, суставы, кровь, почки, нервная система) и разнообразием клинических проявлений [1, 2]. В развитии СКВ участвуют генетические и средовые факторы [3]. При ювенильном дебюте СКВ (юСКВ) чаще выявляются семейная агрегация и высокая частота рецидивов [4]. Согласно последним исследованиям, СКВ рассматривается как полигенная генетическая модель, которая может включать до 100 генов, причем каждый ген частично участвует в манифестации заболевания [5]. В исследовании полногеномных ассоциаций (Genome-wide association study, GWAS) были обнаружены многие потенциальные генетические факторы, включая некоторые локусы восприимчивости, не связанные с HLA-локусом [6–8]. Среди установленных ассоциаций были выявлены генетические локусы, задействованные в патогенезе СКВ, одним из которых является ген *TNFAIP3*.

Ген *TNFAIP3* — это *TNF- α* -индуцированный белок 3, расположенный на хромосоме 6q23, который кодирует фермент, модифицирующий убиквитин (известный как белок A20). В качестве убиквитин-модифицирующего белка A20 является частью сигнального пути ядерного фактора κ B (NF- κ B) и может ингибировать его функционирование путем модификации убиквитином специфических сигнальных молекул. Показано, что нарушение экспрессии A20 вызывает развитие нескольких аутоиммунных заболеваний человека [9]. Изучение миелодиспецифичных мышей с дефицитом A20 продемонстрировало, что у нокаутированных по белку A20 мышей возможно спонтанное возникновение тяжелого деструктивного полиартрита с некоторыми признаками ревматоидного артрита (РА) [10]. Кроме того, потеря A20 в клетках может спровоцировать прогрессирующую воспалительную реакцию и развитие аутоиммунной патологии [11]. М. Коол и соавт. [12] было установлено, что контроль активации дендритных клеток (ДК), осуществляемый белком

A20, имеет важное значение для развития системного аутоиммунитета. Отмечено, что A20 играет значительную роль в регуляции созревания и функции ДК. Эти клетки с неактивным белком A20 способны ингибировать регуляторные Т-клетки (Tregs), Т-хелперные клетки (Th), а также гиперактивированные цитотоксические Т-лимфоциты, которые продуцируют интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли (ФНО) α [13]. В многочисленных исследованиях последнего времени показано, что полиморфизмы гена *TNFAIP3* связаны с восприимчивостью к некоторым аутоиммунным воспалительным заболеваниям, включая СКВ, системный склероз, РА и псориаз [14–17].

Ген *TNF- α* — знание цитокиновых профилей при СКВ позволяет по-новому оценивать его роль в патогенезе и различных клинических аспектах этого заболевания. Некоторые цитокины, такие как ИЛ6, ИЛ10, интерферон α (ИФН α) и ФНО α , могут служить биомаркерами для мониторинга активности и прогнозирования тяжести СКВ [18, 19]. Кроме того, контроль экспрессии цитокинов потенциально может стать одним из терапевтических подходов к терапии СКВ [20]. Например, ФНО α является наиболее важным провоспалительным цитокином, поскольку может способствовать нарушению иммунной регуляции, входить в число факторов, вероятно ответственных за продукцию аутоантител, непосредственно участвовать в механизмах апоптоза [21] и патогенезе некоторых ревматических заболеваний, таких как РА [22]. При СКВ роль ФНО α менее ясна. Наиболее изученными являются биаллельные полиморфизмы промоторной области *TNF- α* 308 G/A и *TNF- α* 238 G/A [23]. В некоторых генетических исследованиях наблюдалась связь между полиморфизмом *TNF- α* -308 G/A и клиническими особенностями СКВ [24]. Скуловая и дискоидная сыпь, язвы полости рта, серозит и гематологические нарушения были связаны с полиморфизмом -308A/G гена *TNF- α* в тайваньской когорте [25], а феномен Рейно — с полиморфизмом -863A гена *TNF- α* в тайской когорте [26]. Во многих независимых исследованиях и нескольких метаанализах показано, что эти полиморфизмы,

особенно аллель $TNF-\alpha$ -308A, обуславливают восприимчивость к СКВ и РА и тяжесть этих заболеваний [27, 28]. Кроме того, о важной роли данного цитокина в развитии иммунных заболеваний свидетельствует улучшение клинических показателей у пациентов с СКВ после лечения рекомбинантными антителами к ФНО α [29]. Ювенильный дебют встречается у 20% больных СКВ. В исследовании S. Jimenez-Morales и соавт. [30] была подтверждена концепция, согласно которой $TNF-\alpha$ является генетическим фактором риска развития астмы, СКВ и ювенильной формы РА у мексиканских детей. В крупном национальном испанском когортном исследовании установлено значительное сходство клинических и серологических параметров у пациентов с юСКВ и взрослых больных СКВ [31]. Основные различия заключались в более выраженной активности и тяжести заболевания, большем числе органических поражений у детей по сравнению со взрослыми пациентами. В итальянской когорте были изучены генные полиморфизмы при трех разных аутоиммунных заболеваниях — СКВ, РА и первичном синдроме Шегрена. Авторы подтвердили важное значение вариантных аллелей гена $TNFAIP3$ в развитии аутоиммунных заболеваний и наличие у них общих генетических предрасполагающих факторов [32]. Китайские исследователи провели секвенирование всего экзома у 52 детей с СКВ и у 12 из них выявили связь с заболеванием мутаций в пяти различных генах: $SLC7A7$, $NRAS$, $TNFAIP3$, $PIK3CD$ и IDS [33]. В другом китайском исследовании было обнаружено, что полиморфизмы гена $TNFAIP3$ ассоциируются с несколькими аутоиммунными заболеваниями. Был сделан вывод о том, что $TNFAIP3$ является геном предрасположенности к СКВ в популяции ханьцев [34].

Цель настоящего исследования — проверка гипотезы о возможной связи полиморфизма rs10499194 гена $TNFAIP3$ и полиморфизма rs1800629 гена $TNF-\alpha$ с предрасположенностью к юСКВ и некоторым ее клиническим фенотипам в русской детской популяции. Подобного исследования в России не проводилось.

Материал и методы

Пациенты и контрольные субъекты. В настоящее исследование было включено 63 пациента с юСКВ (15 мальчиков и 48 девочек), средний возраст которых составлял $12 \pm 3,2$ года (3—17 лет), а средняя длительность заболевания — $4,1 \pm 2,4$ года. Все пациенты проходили лечение в детском отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2016—2019 гг. В качестве контроля были использованы данные о частоте генотипов и аллелей соответствующих полиморфизмов генов $TNFAIP3$ и $TNF-\alpha$ у 309 здоровых неродственных доноров крови старше 18 лет (20—45 лет). Мы руководствовались отсутствием доказательств наличия корреляции между аллелями изучаемых генов и возрастом [30, 31, 35]. Диагноз юСКВ соответствовал критериям ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. [36] и SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [37].

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

Генотипирование в режиме реального времени. У всех участников были взяты образцы венозной крови. Геномная

ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови с помощью набора «ГС-генетика» («ДНК-Технология», Москва, Россия). Частоты полиморфизмов генов $TNFAIP3$ и $TNF-\alpha$ оценивались с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Меченые праймеры и зонды были разработаны и синтезированы в компании «СИНТОЛ» (Москва, Россия). Условия амплификации соответствовали рекомендациям производителя, использовался термоциклер ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, Россия).

Результаты

Частоты аллелей и генотипов. Были генотипированы полиморфизмы rs10499194 гена $TNFAIP3$ и rs1800629 гена $TNF-\alpha$ у 63 пациентов с юСКВ. В табл. 1 приведены демографические и клинико-лабораторные характеристики этой группы. Соотношение девочек и мальчиков в изученной группе составило 3:1. В табл. 2 представлены клинические фенотипы, встречавшиеся у пациентов с частотой более 40%. Распределение генотипов и аллелей rs10499194 гена $TNFAIP3$ и rs1800629 гена $TNF-\alpha$ в группе юСКВ и контрольной группе не имело существенных отклонений от равновесия Харди—Вайнберга. Анализ распределения частот аллелей гена $TNFAIP3$ показал статистически значимые различия между группой юСКВ и контролем ($p=0,023$; см. табл. 2). Частота аллеля rs10499194T у пациентов с юСКВ была статистически значимо ниже, чем в контроле, и составляла 20,6 и 30,7% соответственно ($p=0,023$). Частота гетерозиготного генотипа СТ у больных юСКВ и в контроле практически не различалась: 34,9 и 41,5% соответственно ($p=0,337$). В рецессивной генетической модели частота объединенных генотипов (СТ+ТТ) в когорте пациентов была незначительно ниже по сравнению с контролем: 38,1 и 51,5% соответственно ($p=0,053$).

Анализ распределения частот аллелей rs1800629 G/A гена $TNF-\alpha$ выявил незначительно более высокую частоту мутантного аллеля А в группе юСКВ по сравнению с конт-

Таблица 1. Характеристика пациентов с юСКВ, n (%)
Table 1. Characteristics of patients with jSLE, n (%)

Показатель	Значение
Возраст дебюта заболевания, годы*	$12 \pm 3,2$
Мужской пол	15 (23,8)
Женский пол	48 (76,2)
Артрит	46 (73,0)
Острое поражение кожи	50 (79,4)
Алоpecia	26 (41,3)
Почечная патология	26 (41,3)
Лейкопения	40 (63,5)
Гипокомплементемия	34 (54,0)
АНА+	63 (100)
Анти-дсДНК+	54 (85,7)

Примечание. * — данные представлены как $M \pm \sigma$: АНА — антинуклеарные антитела; анти-дсДНК — антитела к двуспиральной ДНК.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

ролем (19,9 и 13,6% соответственно; $p=0,071$; см. табл. 2). Частота генотипов с минорным аллелем А (GA+AA) в группе юСКВ была незначительно выше, чем в контроле (38,1 и 26,2% соответственно; $p=0,056$).

Далее был проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов двух полиморфизмов между группами пациентов с разными фенотипическими проявлениями юСКВ, представленными в табл. 1. Из указанных в табл. 1 фенотипов только предрасположенность к артриту была связана с полиморфизмом *TNFAIP3* (табл. 3).

При анализе распределения частот генотипов в группах пациентов с артритом и без такового отмечены статистически значимые различия ($p=0,005$).

Носительство генотипов с мутантным аллелем Т (генотипы СТ+ТТ) и низкая частота аллеля rs1800629Т у пациентов ассоциировались со сниженным риском развития артрита (ОШ 0,15; $p=0,003$ и ОШ 0,27; $p=0,006$ соответственно). Вместе с тем носители хотя бы одного аллеля С дикого типа rs1800629 имели в 3,76 раз более высокий риск возникновения артрита по сравнению с носителями мутантного аллеля ($p=0,006$).

Оценка распределения частот аллелей и генотипов rs1800629 полиморфизма гена *TNF-α* не показала связи этого полиморфизма с клиническими фенотипами юСКВ. Также не выявлено связи двух полиморфизмов с другими клиническими фенотипическими вариантами юСКВ, включая гендерную принадлежность и возраст дебюта юСКВ.

Обсуждение. В настоящем пилотном исследовании мы впервые в российской детской популяции предприняли попытку оценить вклад полиморфизмов двух генов *TNFAIP3* и *TNF-α* в предрасположенность к СКВ. Ген *TNFAIP3* кодирует убиквитин-модифицирующий фермент A20, являющийся критическим регулятором сигнального пути NF-κB, который, как известно, участвует в активации иммунологических и аутореактивных процессов. Было обнаружено, что несколько генетических полиморфизмов гена *TNFAIP3* связано с различными аутоиммунными заболеваниями у взрослых, включая РА [16], СКВ [14], системный склероз [15], псориаз [17] и др.

В нашем исследовании впервые показано, что мутантный аллель Т полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* снижал риск возникновения юСКВ (ОШ 0,59; $p=0,023$). Кроме того, этот аллель уменьшал риск развития артрита — одного из

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов rs10499194 гена *TNFAIP3* и rs1800629 гена *TNF-α* в группе пациентов с юСКВ и контрольной группе, n (%)

Table 2. Distribution of allele and genotyp frequencies of rs10499194 of the *TNFAIP3* gene and rs1800629 of the *TNF-α* gene in the group of patients with jSLE and in the control group, n (%)

Ген/аллели/генотипы	Больные юСКВ	Контроль	ОШ (95% ДИ)	p
<i>TNFAIP3</i>:				
С	100 (79,4)	428 (69,3)	1,71 (1,06–2,83)	
Т	26 (20,6)	190 (30,7)	0,59 (0,35–0,95)	0,023
СТ	22 (34,9)	128 (41,5)	0,76 (1,13–5,04)	0,337
ТТ	2 (3,2)	31 (10,0)	0,29 (0,56–14,44)	0,081
СТ+ТТ	24 (38,1)	159 (51,5)	0,58 (0,32–1,05)	0,053
<i>TNF-α</i>:				
А	25 (19,9)	84 (13,6)	1,57 (0,92–2,63)	0,071
GA	23 (34,9)	78 (25,2)	1,70 (0,91–3,12)	0,067
AA	1 (3,2)	3 (0,97)	1,65 (0,03–20,84)	0,525
GA+AA	24 (38,1)	81 (26,2)	1,73 (0,93–3,16)	0,056

Примечание. Здесь и в табл. 3: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены значимые различия между сравниваемыми показателями.

клинических проявлений юСКВ (ОШ 0,27; $p=0,006$). В предыдущих работах не выявлено однозначной взаимосвязи полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с иммунными нарушениями. R.R. Graham и соавт. [38] подтвердили, что rs10499184 был положительно связан с риском СКВ и РА в исследовании GWAS. В то же время мутация в rs10499194 оказывала защитное действие при некоторых аутоиммунных заболеваниях. В частности, R.M. Plenge и соавт. [39] в исследовании GWAS установили, что минорный аллель в rs10499194 был связан с устойчивостью к РА. В метаанализе M.J. Wang и соавт. [40] зафиксирован пониженный риск развития РА в европейских популяциях и его отсутствие в азиатских когортах в случае наличия полиморфизмов rs10499194, rs13207033 гена *TNFAIP3*.

Таким образом, наше исследование подтвердило связь аллеля rs10499194Т в гене *TNFAIP3* с пониженным риском развития юСКВ и артрита как одного из клинических проявлений юСКВ. Роль вариантов промоторной области гена *TNF-α* при СКВ в настоящее время достаточно известна. Наиболее изученными являются биаллельные полиморфизмы *TNF-α* 308 G/A и *TNF-α* 238 G/A, расположенные в промоторной области гена. По данным S. Jimenez-Morales и соавт. [30], у мексиканских детей младше 16 лет эти полиморфизмы связаны с восприимчивостью к астме, СКВ и РА, а также с тяжестью этих заболеваний, особенно это касается аллеля *TNF-α* -308A. В недавнем метаанализе, включавшем 41 опубликованное исследование, отмечалась связь минорного аллеля (А) и генотипа AA полиморфизма *TNF-α* (G-308A) с предрасположенностью к развитию СКВ во взрослой популяции [41]. Мы показали, что носители хотя

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* у пациентов с юСКВ с артритом и без него, n (%)

Артрит	СС	Генотипы СТ	ТТ	СТ+ТТ	Аллели С	Т
Есть (n=46)	34 (73,9)	11 (23,9)	1 (2,2)	12 (26,1)	79 (85,9)	13 (14,1)
Нет (n=17)	5 (29,4)	11 (64,7)	1 (5,9)	12 (70,6)	21 (61,8)	13 (38,2)
ОШ (95% ДИ)	6,80 (1,72–29,14) $p=0,003$			0,15 (0,03–0,58) $p=0,003$	3,76 (1,37–10,23) $p=0,006$	0,27 (0,10–0,73) $p=0,006$

бы одного аллеля А (генотипы GA+AA) rs1800629 полиморфизма гена *TNF-α* имеют тенденцию к повышению риска развития юСКВ (ОШ 1,73; $p=0,056$). Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, С.Г. Parks и соавт. [42] обнаружили статистически значимую ассоциацию носительства аллеля -308А гена *TNF-α* с повышенным риском развития СКВ у взрослых европейцев (ОШ 2,3), но не афроамериканцев. Авторы также выявили комбинацию генотипов HLA-DR3, *TNF-α*-308А и *IL-1α*-889С/С, которая в 8 раз увеличивала риск возникновения СКВ (ОШ 8,0; $p=0,00001$).

Наша работа имеет ограничения, связанные с небольшим количеством пациентов, что снижает ее статистическую силу и подтверждает необходимость дальнейшего изучения данной

проблемы на более многочисленных выборках пациентов и в разных этнических группах.

Заключение. Мутантный аллель Т rs10499194 полиморфизма гена *TNFAIP3* статистически значимо уменьшает риск развития артрита как одного из клинических проявлений юСКВ, а мутантный аллель А полиморфизма rs1800629 G/A гена *TNF-α* в рецессивной модели ассоциирован с тенденцией к повышению риска развития юСКВ.

Благодарности

Выражаем признательность врачам детского отделения (руководитель — к.м.н. И.П. Никишина) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за помощь в отборе пациентов для настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28; 358(9): 929-39. doi: 10.1056/NEJMra071297
2. Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 342-91.
3. Han JW, Zheng HF, Cui Y, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2009 Nov;41(11):1234-7. doi: 10.1038/ng.472. Epub 2009 Oct 18.
4. Sinicato NA, Oliveira L, Lapa AT, et al. Familial aggregation of autoimmune diseases in childhood and adulthood systemic lupus erythematosus. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 1392.
5. Yuan YJ, Luo XB, and Shen N. Current advances in lupus genetic and genomic studies in Asia. *Lupus*. 2010 Oct;19(12):1374-83. doi: 10.1177/0961203310376639.
6. Musone SL, Taylor KE, Lu TT, et al. Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2008 Sep; 40(9):1062-4. doi: 10.1038/ng.202.
7. Nititham J, Taylor KE, Gupta R, et al. Meta-analysis of the TNFAIP3 region in psoriasis reveals a risk haplotype that is distinct from other autoimmune diseases. *Genes Immun*. 2015 Mar;16(2):120-6. doi: 10.1038/gene.2014.75. Epub 2014 Dec 18.
8. Chen S, Wang Q, Wu Z, et al. Genetic association study of TNFAIP3, IFIH1, IRF5 polymorphisms with polymyositis/dermatomyositis in Chinese Han population. *PLoS One*. 2014 Oct 22;9(10):e110044. doi: 10.1371/journal.pone.0110044. eCollection 2014.
9. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol*. 2009 Aug;30(8): 383-91. doi: 10.1016/j.it.2009.05.007. Epub 2009 Jul 28.
10. Matmati M, Jacques P, Maelfait J, et al. A20 (TNFAIP3) deficiency in myeloid cells triggers erosive polyarthritis resembling rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2011 Aug 14; 43(9):908-12. doi: 10.1038/ng.874.
11. Chu Y, Vahl JC, Kumar D, et al. B cells lacking the tumor suppressor TNFAIP3/A20 display impaired differentiation and hyperactivation and cause inflammation and autoimmunity in aged mice. *Blood*. 2011 Feb 17; 117(7):2227-36. doi: 10.1182/blood-2010-09-306019. Epub 2010 Nov 18.
12. Kool M, van Loo G, Waelput W, et al. The ubiquitin-editing protein A20 prevents dendritic cell activation, recognition of apoptotic cells, and systemic autoimmunity. *Immunity*. 2011 Jul 22;35(1):82-96. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.013. Epub 2011 Jun 30.
13. Sun SC, Chang JH, Jin J. Regulation of nuclear factor-kappaB in autoimmunity. *Trends Immunol*. 2013 Jun;34(6):282-9. doi: 10.1016/j.it.2013.01.004. Epub 2013 Feb 20.
14. Liu X, Qin H, Wu J, Xu J. Association of TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms with systemic lupus erythematosus risk: A meta-analysis. *Gene*. 2018 Aug 20;668:155-65. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.062. Epub 2018 May 18.
15. Allanore Y, Saad M, Dieude P, et al. Genome-wide scan identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as novel risk loci for systemic sclerosis. *PLoS Genet*. 2011 Jul;7(7): e1002091. doi: 10.1371/journal.pgen.1002091. Epub 2011 Jul 7.
16. Zhang L, Yuan X, Zhou Q, et al. Associations Between TNFAIP3 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis Risk: A Meta-analysis. *Arch Med Res*. 2017 May;48(4): 386-92. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.08.003. Epub 2017 Sep 6.
17. Li XL, Yu H, Wu GS. Investigating the genetic association of HCP5, SPATA2, TNIP1, TNFAIP3 and COG6 with psoriasis in Chinese population. *Int J Immunogenet*. 2014 Dec; 41(6):503-7. doi: 10.1111/iji.12150. Epub 2014 Sep 27.
18. Yap DY, Lai KN. Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basics to recent advances. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:365083. doi: 10.1155/2010/365083. Epub 2010 May 6.
19. Sabry A, Sheashaa H, El-Husseini A, et al. Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity. *Cytokine*. 2006 Aug; 35(3-4):148-53. doi: 10.1016/j.cyt.2006.07.023. Epub 2006 Oct 5.
20. Aringer M, Smolen JS. Tumor necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus*. 2004;13(5): 344-7. doi: 10.1191/0961203303lu1024oa.
21. Aringer M, Smolen JS. Complex cytokine effects in a complex autoimmune disease: tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(4):172-7. doi: 10.1186/ar770. Epub 2003 May 14.
22. Joseph A, Brasington R, Kahl L, et al. Immunologic rheumatic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S204-15. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.067.
23. Zuniga J, Vargas-Alarcon G, Hernandez-Pacheco G, et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Genes Immun*. 2001 Nov;2(7):363-6. doi: 10.1038/sj.gene.6363793.
24. Azizah MR, Kuak SH, Ainol SS, et al. Association of the tumor necrosis factor alpha gene polymorphism with susceptibility and clinical-immunological findings of systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2004 Jun-Sep;22(2-3):159-63.
25. Lin YJ, Chen RH, Wan L, et al. Association of TNF-α gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Taiwanese patients. *Lupus*. 2009 Oct;18(11):974-9. doi: 10.1177/0961203309105361.
26. Hirankarn N, Avihingsanon Y, Wongpiya-bovorn J. Genetic susceptibility to SLE is associated with TNF-alpha gene polymorphism -863, but not -308 and -238, in Thai population. *Int J Immunogenet*. 2007 Dec;34(6):425-30. doi: 10.1111/j.1744-313X.2007.00715.x.
27. Lee YH, Harley JB, Nath SK. Meta-analysis of TNF-alpha promoter -308 A/G polymorphism and SLE susceptibility. *Eur J Hum*

- Genet.* 2006 Mar;14(3):364-71. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201566.
28. Lee YH, Ji JD, Song GG. Tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: A meta-analysis. *J Rheumatol.* 2007 Jan; 34(1):43-9. Epub 2006 Nov 15.
29. Aringer A, Steiner G, Graninger WB, et al. Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):274-9. doi: 10.1002/art.22327.
30. Jimenez-Morales S, Velazquez-Cruz R, Ramirez-Bello J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population. *Hum Immunol.* 2009 Apr; 70(4):251-6. doi: 10.1016/j.humimm.2009.01.027. Epub 2009 Feb 4.
31. Torrente-Segarra V, Monte TCS, Rua-Figueroa I, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol* Nov-Dec 2017;35(6):1047-1055.
32. Ciccacci C, Latini A, Perricone C, et al. TNFAIP3 Gene Polymorphisms in Three Common Autoimmune Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Primary Sjogren Syndrome-Association with Disease Susceptibility and Clinical Phenotypes in Italian Patients. *J Immunol Res.* 2019 Aug 27;2019:6728694. doi: 10.1155/2019/6728694.
33. Li G, Liu H, Li Y, et al. Genetic heterogeneity in Chinese children with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Jan-Feb;39(1):214-22. doi: 10.55563/clinexpheumatol/zte897.
34. Han JW, Wang Y, Li HB, et al. Single nucleotide polymorphisms of TNFAIP3 are associated with systemic lupus erythematosus in Han Chinese population. *Int J Immunogenet.* 2016 Apr;43(2):96-100. doi: 10.1111/iji.12250.
35. Lopez P, Gomez J, Prado C, et al. Influence of functional interleukin 10/tumor necrosis factor-alpha polymorphisms on interferon-alpha, IL-10, and regulatory T cell population in patients with systemic lupus erythematosus receiving antimalarial treatment. *J Rheumatol.* 2008 Aug;35(8):1559-66. Epub 2008 Jun 15.
36. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
37. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
38. Graham RR, Cotsapas C, Davies L, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008 Sep;40(9):1059-61. doi: 10.1038/ng.200.
39. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2007 Dec;39(12):1477-82. doi: 10.1038/ng.2007.27. Epub 2007 Nov 4.
40. Wang MJ, Yang HY, Zhang H, et al. TNFAIP3 gene rs10499194, rs13207033 polymorphisms decrease the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget.* 2016 Dec 13;7(50):82933-82942. doi: 10.18632/oncotarget.12638.
41. Mahto H, Tripathy R, Meher BM, et al. TNF- α promoter polymorphisms (G-238A and G-308A) are associated with susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and *P. falciparum* malaria: a study in malaria endemic area. *Sci Rep.* 2019 Aug 13;9(1):11752. doi: 10.1038/s41598-019-48182-5.
42. Parks CG, Pandey JP, Dooley MA, et al. Genetic polymorphisms in tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF-beta in a population-based study of systemic lupus erythematosus: associations and interaction with the interleukin-1alpha-889 C/T polymorphism. *Hum Immunol.* 2004 Jun;65(6):622-31. doi: 10.1016/j.humimm.2004.03.001.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.11.2022/20.03.2023/27.03.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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 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>

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>