

Взаимосвязь генетических особенностей и неэффективности терапии при переключении генно-инженерных биологических препаратов/ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом

Бобкова А.О.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Каратеев А.Е.¹, Гусева И.А.¹, Самаркина Е.Ю.¹,
Шабатина М.В.¹, Коновалова Н.В.³, Варламов Д.А.³

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 127550, Москва, ул. Тимирязевская, 42

Генетические полиморфизмы ряда генов могут определять ответ на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и ингибиторами Янус-киназ (иЯК) при ревматоидном артрите (РА).

Цель исследования — определить связь между полиморфизмами генов IL-6 (rs1800795), IL-6R (rs2228145), TNFAIP3 (rs10499194, rs6920220), TNFA (rs1800629), CTLA-4 (rs231775), TNFSF13B (BAFF) (rs9514828), KCNS1 (rs734784), COMT (rs4633), IL-10 (rs1800872) и STAT4 (rs7574865) и недостаточным ответом при переключении больных РА с неэффективного ГИБП и/или иЯК на другой ГИБП или иЯК.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 94 пациента с РА (85,1% женщин, средний возраст — 47,2±13,8 года) с умеренной или высокой активностью заболевания, сохранявшейся несмотря на терапию ГИБП/иЯК. Все пациенты были переключены на другой ГИБП/иЯК, в том числе 12 (12,8%) — на ингибитор фактора некроза опухоли α, 27 (28,7%) — на ингибитор интерлейкина 6, 46 (48,9%) — на ритуксимаб, 9 (9,6%) — на иЯК. Через 6 мес проведена оценка активности РА по индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI. Были выделены две группы пациентов: ответивших на терапию (n=47), достигших ремиссии или низкой активности (DAS28-СРБ ≤3,2, SDAI ≤11, CDAI <10) и не ответивших на лечение (n=47), у которых сохранялась умеренная/высокая активность по указанным индексам. Всем пациентам проводилось генотипирование полиморфизмов указанных генов методом полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. Носительство мутантного аллеля T (TT + CT) полиморфизма TNFAIP3 (rs10499194) и аллеля T (GT + TT) STAT4 (rs7574865) независимо увеличивало риск неэффективности ГИБП/иЯК (TT + CT vs CC: отношение шансов, ОШ 2,84; 95% доверительный интервал, ДИ 1,23–6,56; p=0,013; GT + TT vs GG: ОШ 3,18; 95% ДИ 1,36–7,46; p=0,007). Наличие минорных аллелей T полиморфизма гена TNFSF13B (BAFF) (rs9514828) и G (AG + GG) KCNS1 (rs734784) независимо ассоциировалось со снижением риска неэффективности терапии (CC vs CT + TT: ОШ 0,25; 95% ДИ 0,10–0,66; p=0,004; AA vs AG + GG: ОШ 0,29; 95% ДИ 0,12–0,74; p=0,008 соответственно). Для полиморфизма гена TNFA (rs1800629) статистически значимой являлась мультипликативная модель (G vs A: ОШ 3,12; 95% ДИ 1,1–9,03; p=0,037), а для гена CTLA-4 (rs231775) — сверхдоминантная модель (AA + GG vs AG: ОШ 2,6; 95% ДИ 1,14–6,25; p=0,022).

Заключение. Выделено шесть генетических предикторов неэффективности терапии при переключении ГИБП/иЯК: TNFAIP3 (rs10499194), STAT4 (rs7574865), TNFA (rs1800629), TNFSF13B (BAFF) (rs9514828), KCNS1 (rs734784) и CTLA-4 (rs231775).

Ключевые слова: переключение терапии; эффективность терапии; полиморфизм генов; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы Янус-киназ.

Контакты: Анастасия Олеговна Бобкова; nasta07041@gmail.com

Для ссылки: Бобкова АО, Ли́ла АМ, Каратеев АЕ, Гусева ИА, Самаркина ЕЮ, Шабатина МВ, Коновалова НВ, Варламов ДА. Взаимосвязь генетических особенностей и неэффективности терапии при переключении генно-инженерных биологических препаратов/ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2025;19(1):20–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-20-28

The association between genetic characteristics and treatment failure when switching from biologic disease-modifying antirheumatic drugs/Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis

*Bobkova A.O.¹, Lila A.M.^{1,2}, Karateev A.E.¹, Guseva I.A.¹, Samarkina E.Yu.¹,
Shabatina M.V.¹, Kononova N.V.³, Varlamov D.A.³*

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³42, Timiryazevskaya Street, Moscow 127550, Russia

Genetic polymorphisms in several genes can determine the response to therapy with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAKi) in rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to determine the association between polymorphisms of genes of IL-6 (rs1800795), IL-6R (rs2228145), TNFAIP3 (rs10499194, rs6920220), TNFα (rs1800629), CTLA-4 (rs231775), TNFSF13B (BAFF) (rs9514828), KCNS1 (rs734784), COMT (rs4633), IL-10 (rs1800872) and STAT4 (rs7574865) and inadequate response when switching RA patients from an ineffective bDMARD and/or JAKi to another bDMARD or JAKi.

Material and methods. The study group consisted of 94 patients with RA (85.1% women, mean age 47.2±13.8 years) with moderate or high disease activity that persisted despite therapy with a bDMARD/JAKi. All patients were switched to another bDMARD or JAKi, including 12 (12.8%) to a tumor necrosis factor-α inhibitor, 27 (28.7%) to an interleukin-6 inhibitor, 46 (48.9%) to rituximab and 9 (9.6%) to a JAKi. After six months, RA activity was assessed using the DAS28-CRP, SDAI and CDAI indices. Two groups of patients were identified: those who responded to treatment (n=47), achieved remission or low activity (DAS28-CRP ≤3.2, SDAI ≤11, CDAI <10), and those who did not respond to treatment (n=47) and had moderate/high activity according to the aforementioned indices. All patients underwent genotyping of the polymorphisms of the indicated genes using the polymerase chain reaction method.

Results and discussion. Carrying the mutant T allele (TT + CT) of the TNFAIP3 polymorphism (rs10499194) and the T allele (GT + TT) of STAT4 (rs7574865) independently increased the risk of bDMARD/JAKi inefficiency (TT + CT vs. CC: odds ratio, OR 2.84; 95% confidence interval, CI 1.23–6.56; p=0.013; GT + TT vs. GG: OR 3.18; 95% CI 1.36–7.46; p=0.007). The presence of T minor alleles of TNFSF13B (BAFF) (rs9514828) and G (AG + GG) KCNS1 (rs734784) gene polymorphisms was independently associated with a lower risk of treatment failure (CC vs. CT + TT: OR 0.25; 95% CI 0.10–0.66; p=0.004; AA vs. AG + GG: OR 0.29; 95% CI 0.12–0.74; p=0.008, respectively). For the TNFA gene polymorphism (rs1800629), the multiplicative model was statistically significant (G vs. A: OR 3.12; 95% CI 1.1–9.03; p=0.037), and for the CTLA-4 gene (rs231775), the super-dominant model was statistically significant (AA + GG vs. AG: OR 2.6; 95% CI 1.14–6.25; p=0.022).

Conclusion. Six genetic predictors of treatment failure in bDMARDs/JAKi switching were identified: TNFAIP3 (rs10499194), STAT4 (rs7574865), TNFA (rs1800629), TNFSF13B (BAFF) (rs9514828), KCNS1 (rs734784) and CTLA-4 (rs231775).

Keywords: therapy switching; therapy efficacy; gene polymorphism; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; Janus kinase inhibitors.

Contact: Anastasia Olegovna Bobkova; nasta07041@gmail.com

For reference: Bobkova AO, Lila AM, Karateev AE, Guseva IA, Samarkina EYu, Shabatina MV, Konovalova NV, Varlamov DA. The association between genetic characteristics and treatment failure when switching from biologic disease-modifying antirheumatic drugs/Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(1):20–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-20-28

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов и системным повреждением внутренних органов [1–3]. За последние годы лечение РА претерпело значительные изменения благодаря широкому внедрению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иЯК), которые существенно увеличили возможности достижения ремиссии или низкой активности заболевания (НАЗ) [4–8]. Тем не менее проблема персонализированного подхода к назначению ГИБП и иЯК, основанного на использовании надежных биомаркеров, по-прежнему не решена [9–14]. В качестве предикторов ответа на лечение оценивались возраст, пол, сопутствующая терапия, индекс массы тела, курение, продолжительность и активность РА, функциональный статус, наличие ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП), однако прогностические модели на основе данных параметров не позволяют добиться эффективной персонализации терапии [15–18].

В связи с этим большой интерес представляет оценка генетических особенностей пациентов с РА. Было установлено, что полиморфизмы ряда генов ассоциировались с изменением активности и течения РА [19–27], а также с вариабельностью

ответа на терапию ГИБП/иЯК. Поэтому выявление определенных генетических полиморфизмов может рассматриваться как ценный метод прогнозирования ответа на противоревматическую терапию [16, 28–35]. Однако, несмотря на большое число исследований, до настоящего времени не выявлено общепризнанных генетических маркеров ответа на ГИБП/иЯК.

Цель исследования — изучение потенциальной роли полиморфизмов генов IL-6 (rs1800795), IL-6R (rs2228145), TNFAIP3 (rs10499194, rs6920220), TNFA (rs1800629), CTLA-4 (rs231775), TNFSF13B (BAFF) (rs9514828), KCNS1 (rs734784), COMT (rs4633), IL-10 (rs1800872) и STAT4 (rs7574865) в качестве предикторов ответа на терапию ГИБП/иЯК в когорте пациентов с РА с предшествующей неэффективностью других препаратов из этих групп.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 94 пациента с достоверным диагнозом РА, соответствовавшим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., поступивших в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой) с октября 2022 по октябрь 2023 г. в связи с обострением РА и неэффективностью предшествующей те-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=94)
Table 1. Characteristics of the patients (n=94)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±σ	47,2±13,8
Пол, женщины/мужчины, %	85,1/14,9
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [6,0; 16]
РФ+, n (%)	75 (79,8)
АЦЦП+, n (%)	69 (73,4)
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [7,0; 15]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [4,0; 9,0]
ОАЗП по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 80,0]
ОАЗВ по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 70,0]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,0 [14,0; 64]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,6 [3,70; 33,0]
DAS28-СОЭ, М±σ	5,87±1,10
DAS28-СРБ, М±σ	5,38±0,90
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,5 [25,17; 41,83]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [23,5; 38,0]
Терапия на момент поступления, n (%):	
иФНОα	39 (41,5)
иИЛ6	12 (12,8)
РТМ	9 (9,6)
АБЦ	13 (13,8%)
иJAK	21 (22,3)

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; ОАЗП — общая оценка активности заболевания пациентом; ОАЗВ — общая оценка активности заболевания врачом; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; DAS28-СОЭ — Disease Activity Score по уровню СОЭ; DAS28-СРБ — Disease Activity Score по уровню СРБ; SDAI — Simplified Disease Activity Index; CDAI — Clinical Disease Activity Index; иФНОα — ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ6 — ингибиторы интерлейкина 6; РТМ — ритуксимаб; АБЦ — абатацепт.

нов: *IL-6R* (*rs2228145*), *TNFAIP3* (*rs10499194*, *rs6920220*), *TNFA* (*rs1800629*), *CTLA-4* (*rs231775*), *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*), *KCNK1* (*rs734784*), *COMT* (*rs4633*), *IL-10* (*rs1800872*) и *STAT4* (*rs7574865*). Полиморфизмы гена *IL-6* (*rs1800795*) были изучены только у 84 пациентов. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флуоресцентными метками (НПК «Синтол»). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия). Генотипирование выполнялось согласно инструкции фирмы-изготовителя наборов.

Проведено сопоставление генетических полиморфизмов каждого из изучаемых генов у пациентов с наличием или отсутствием клинического ответа на противоревматическую терапию.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием стандартного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corp., США) и MedCalc MedCalc Statistical Software version 20.030 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024). Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (М±σ), при отсутствии нормального распределения в группах — как медиана с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

рапии. Большинство пациентов составляли женщины среднего возраста, серопозитивные по РФ и АЦЦП, с умеренной или высокой активностью заболевания (табл. 1).

На момент включения в исследование все пациенты были представлены на экспертную комиссию по назначению ГИБП для решения вопроса о переключении на другой препарат по причине неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. 12 (12,8%) больным были назначены иФНОα, 27 (28,7%) — иИЛ6, 46 (48,9%) — РТМ, 9 (9,6%) — иJAK.

Оценка эффективности лечения ГИБП/иJAK проводилась через 6 мес. При достижении ремиссии или НАЗ (DAS28-СРБ ≤3,2; SDAI ≤11; CDAI <10) терапия расценивалась как эффективная, в противном случае пациентов относили в группу не ответивших на лечение. В каждую из этих групп включено по 47 пациентов, группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию РФ и АЦЦП.

У всех пациентов на момент поступления в клинику НИИР им. В.А. Насоновой были взяты образцы венозной крови для проведения генотипирования полиморфизмов ге-

Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (в %). При оценке полученных результатов использовали χ²-критерий Пирсона и точный критерий Фишера (анализ таблиц сопряженности).

Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов теоретически ожидаемым по уравнению Харди–Вайнберга оценивали с использованием критерия независимости χ² Пирсона. Различия в распределении генотипов и аллелей полиморфизмов генов между группами определяли по величине критерия χ². Для оценки меры риска неэффективности терапии вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) с помощью логистического регрессионного анализа. Анализ проводился согласно трем моделям наследования: доминантной, рецессивной и мультипликативной. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

им. В.А. Насоновой (протокол №23 от 17.11.2022).

Результаты. Распределение генотипов полиморфных вариантов генов *TNFAIP3* (*rs10499194*), *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*), *KCNS1* (*rs734784*) и *STAT4* (*rs7574865*) статистически значимо различалось у пациентов в зависимости от ответа на терапию ГИБП/иJak ($p=0,041$, $p=0,008$, $p=0,033$ и $p=0,019$ соответственно). Распределение генотипов полиморфизмов генов *TNFA* (*rs1800629*) и *CTLA-4* (*rs231775*) имело тенденцию к статистически значимому различию ($p=0,065$, $p=0,083$ соответственно), а распределение генотипов полиморфизмов генов *IL-6* (*rs1800795*), *IL-6R* (*rs2228145*), *TNFAIP3* (*rs6920220*), *COMT* (*rs4633*) и *IL-10* (*rs1800872*) не различалось в двух группах ($p=0,22$, $p=0,77$, $p=0,81$, $p=0,57$ и $p=0,76$ соответственно; табл. 2).

Статистический анализ взаимосвязи исследованных полиморфизмов с эффективностью терапии ГИБП/иJak после смены исходного класса препарата с использованием различных генетических моделей выявил ряд статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов генов *TNFAIP3* (*rs10499194*), *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*), *KCNS1* (*rs734784*) и *STAT4* (*rs7574865*). Так, наличие в генотипе хотя бы одного минорного аллеля Т (СТ + ТТ) полиморфизма *TNFAIP3* (*rs10499194*) увеличивало риск неэффективности терапии в соответствии с доминантной генетической моделью (CC vs CT + TT: ОШ 2,84; 95% ДИ 1,2–6,56; $p=0,013$; см. табл. 2). У пациентов с генотипом СТ + ТТ неэффективность ГИБП/иJak отмечена в 63% случаев, в то время как при наличии гомозиготного генотипа СС — лишь в 37,5% ($p=0,03$). Также в соответствии с мультипликативной генетической моделью (С vs Т) минорный аллель Т повышал риск развития неэффективности терапии в 2 раза (ОШ 2,0; 95% ДИ: 1,0–3,8; $p=0,036$).

В то же время носительство мутантного аллеля Т полиморфизма гена *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*) было ассоциировано со снижением риска неэффективности назначенной терапии в соответствии с доминантной генетической моделью (CC vs CT + TT: ОШ 0,25; 95% ДИ 0,10–0,66; $p=0,004$; см. табл. 2). Данные о частоте неэффективности терапии в зависимости от наличия минорного аллеля Т ($p=0,005$) представлены на рис.1.

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов в зависимости от ответа на терапию ГИБП/иJAK, n (%)

Table 2. Distribution of genotypes and alleles of gene polymorphisms depending on response to bDMARD/JAKi therapy, n (%)

Показатель		Ответ на терапию		p
		есть (n=47)	нет (n=47)	
IL-6 (rs1800795), n=84				
Генотип	GG	9 (21,4)	13 (31)	0,216
	CG	22 (52,4)	24 (57,1)	
	CC	11 (26,2)	5 (11,9)	
Аллели	G	40 (47,6)	40 (47,6)	1,0
	C	44 (52,4)	44 (52,4)	
IL-6R (rs2228145), n=94				
Генотип	AA	17 (36,2)	20 (42,6)	0,772
	AC	21 (44,7)	20 (42,6)	
	CC	9 (19,1)	7 (14,9)	
Аллели	A	55 (58,5)	60 (63,8)	0,456
	C	39 (41,5)	34 (36,2)	
TNFA (rs1800629), n=94				
Генотип	GG	42 (89,4)	34 (72,3)	0,065
	AG	5 (10,6)	12 (25,5)	
	AA	0	1 (2,1)	
Аллели	G	89 (94,7)	80 (85,1)	0,037
	A	5 (5,3)	14 (14,9)	
Доминантная модель	GG	42 (89,4)	34 (72,3)	0,036
	AG + AA	5 (10,6)	13 (27,7)	
TNFAIP3 (rs10499194), n=94				
Генотип	CC	30 (63,8)	18 (38,3)	0,041
	CT	14 (29,8)	25 (53,2)	
	TT	3 (6,4)	4 (8,5)	
Аллели	C	74 (78,7)	61 (64,9)	0,036
	T	20 (21,3)	33 (35,1)	
Доминантная модель	CC	30 (63,8)	18 (38,3)	0,013
	CT + TT	17 (36,2)	29 (61,7)	
TNFAIP3 (rs6920220), n=94				
Генотип	GG	28 (59,6)	32 (68,1)	0,809
	AG	17 (36,2)	13 (27,7)	
	AA	2 (4,3)	2 (4,3)	
Аллели	G	73 (77,7)	77 (81,9)	0,47
	A	21 (22,3)	17 (18,1)	
CTLA-4 (rs231775), n=94				
Генотип	AA	14 (29,8)	20 (42,6)	0,083
	AG	26 (55,3)	15 (31,9)	
	GG	7 (14,9)	12 (25,5)	
Аллели	A	54 (57,4)	55 (58,5)	0,88
	G	40 (42,6)	39 (41,5)	
Сверхдоминантная модель	AA + GG	21 (44,7)	32 (68,1)	0,022
	AG	26 (55,3)	15 (31,9)	
TNFSF13B (BAFF) (rs9514828), n=94				
Генотип	CC	8 (17)	21 (44,7)	0,008
	CT	32 (68,1)	18 (38,3)	
	TT	7 (14,9)	8 (17)	
Аллели	C	48 (51,1)	60 (63,8)	0,078
	T	46 (48,9)	34 (36,2)	
Доминантная модель	CC	8 (17)	21 (44,7)	0,004
	CT + TT	39 (83)	26 (55,3)	
KCNS1 (rs734784), n=94				
Генотип	AA	9 (19,1)	21 (44,7)	0,033
	AG	31 (66)	20 (42,6)	
	GG	7 (14,9)	6 (12,8)	
Аллели	A	49 (52,1)	62 (66)	0,055
	G	45 (47,9)	32 (34)	
Доминантная модель	AA	9 (19,1)	21 (44,7)	0,008
	AG + GG	38 (80,9)	26 (55,3)	

Показатель		Ответ на терапию		p
		есть (n=47)	нет (n=47)	
COMT (rs4633), n=94				
Генотип	CC	9 (19,1)	13 (27,7)	0,57
	CT	25 (53,2)	24 (51,1)	
	TT	13 (27,7)	10 (21,3)	
Аллели	C	43 (45,7)	50 (53,2)	0,31
	T	51 (54,3)	44 (46,8)	
IL-10 (rs1800872), n=94				
Генотип	CC	25 (53,2)	29 (61,7)	0,76
	AC	21 (44,7)	17 (36,2)	
	AA	1 (2,1)	1 (2,1)	
Аллели	C	71 (75,5)	75 (79,8)	0,48
	A	23 (24,5)	19 (20,2)	
STAT4 (rs7574865), n=94				
Генотип	GG	33 (70,2)	20 (42,6)	0,019
	GT	12 (25,5)	24 (51,1)	
	TT	2 (4,3)	3 (6,4)	
Аллели	G	78 (82,9)	64 (68,1)	0,019
	T	16 (17,1)	30 (31,9)	
Доминантная модель	GG	33 (70,2)	20 (42,6)	0,007
	GT + TT	14 (29,8)	27 (57,4)	

В свою очередь, наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля G (AG + GG) полиморфизма *KCNS1* (rs734784) снижало риск неэффективности терапии по сравнению с носительством генотипа AA (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,12–0,74; $p=0,008$) в соответствии с доминантной генетической моделью (см. табл. 2). У носителей хотя бы одного минорного аллеля G (AG + GG) неэффективность терапии встречалась в 40,6% случаев, а у больных с генотипом AA – в 70,0% ($p=0,01$).

Наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля T (GT + TT) полиморфизма *STAT4* (rs7574865) повышало риск развития неэффективности терапии по сравнению с носительством генотипа GG (ОШ 3,18; 95% ДИ 1,36–7,46; $p=0,007$) в соответствии с доминантной генетической моделью (см. табл. 2). Данные о частоте неэффективности в зависимости от наличия минорного аллеля T ($p=0,01$) представлены на рис. 2. Статистически значимой была мультипликативная модель (G vs T): ОШ – 2,29 (95% ДИ 1,15–4,56; $p=0,019$).

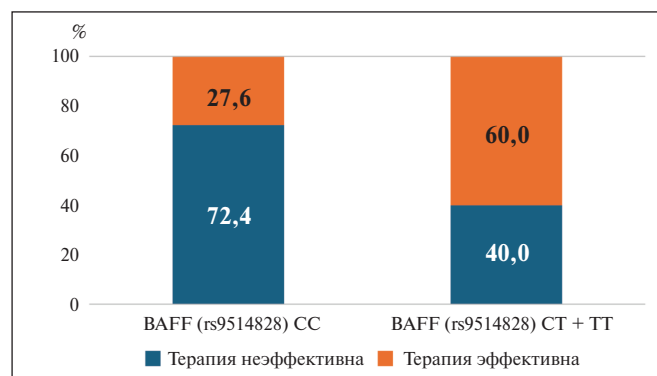


Рис. 1. Частота неэффективности терапии в зависимости от наличия минорного аллеля T (CT + TT) полиморфизма *TNFSF13B* (BAFF) (rs9514828)

Fig. 1. Frequency of treatment failure depending on the presence of the minor T allele (CT + TT) of the *TNFSF13B* (BAFF) polymorphism (rs9514828)

Для полиморфизма гена *TNFA* (rs1800629) статистически значимой являлась мультипликативная модель (G vs A): ОШ – 3,12 (95% ДИ 1,10–9,03; $p=0,037$). Наличие у больных в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля A (AG + AA) полиморфизма гена *TNFA* (rs1800629) увеличивало риск неэффективности терапии по сравнению с носительством генотипа GG: ОШ – 3,21 (95% ДИ 1,04–9,90; $p=0,036$) в соответствии с доминантной генетической моделью (см. табл. 2). У носителей хотя бы одного минорного аллеля A (AG + AA) неэффективность терапии встречалась в 72,2% случаев, а у больных с генотипом GG – в 44,7% ($p=0,04$).

Также статистически значимые различия были выявлены при изучении сверхдоминантной модели полиморфизма гена *CTLA-4* (rs231775), $p=0,022$. Наличие гомозиготного генотипа (AA + GG) увеличивало риск неэффективности терапии (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,14–6,25) по сравнению с гетерозиготным генотипом (см. табл. 2). У носителей гомозиготного генотипа AA + GG неэффективность терапии встречалась в 60,4% наблюдений, а при наличии гетерозиготного генотипа AG – в 36,6% ($p=0,03$).

Полиморфизмы генов *IL-6* (rs1800795), *IL-6R* (rs2228145), *COMT* (rs4633) и *IL-10* (rs1800872) не были ассоциированы с риском неэффективности терапии в исследованной группе пациентов, нуждавшихся в переключении ГИБП/иJak.

Обсуждение. В настоящем исследовании оценивался вклад полиморфизмов 10 генов: *IL-6R*, *TNFAIP3*, *TNF-α*, *TNFAIP3*, *CTLA-4*, *TNFSF13B* (BAFF), *KCNS1*, *COMT*, *IL-10* и *STAT4* в развитие неэффективности терапии ГИБП/иJak у пациентов с РА. Было показано, что носительство минорного аллеля T для полиморфизмов *TNFAIP3* (rs10499194), *STAT4* (rs7574865) и аллеля A для *TNFA* (rs1800629) ассоциировано с увеличением риска неэффективности после переключения на другой препарат, в то время как наличие минорных аллелей

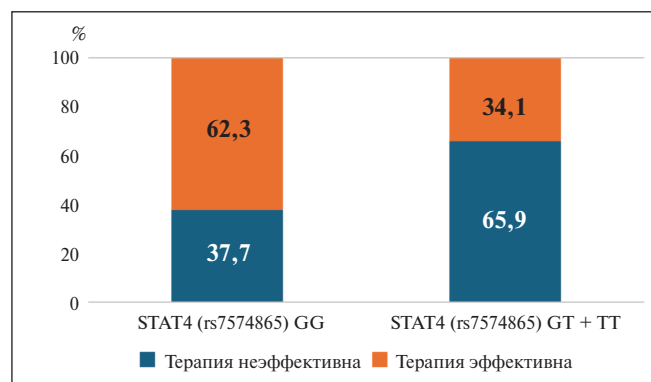


Рис. 2. Частота неэффективности терапии в зависимости от наличия минорного аллеля T (GT + TT) полиморфизма *STAT4* (rs7574865)

Fig. 2. Frequency of treatment failure depending on the presence of the minor T allele (GT + TT) of the *STAT4* polymorphism (rs7574865)

Г и Т полиморфизмов *KCNS1* (*rs734784*), *BAFF* (*rs9514828*) соответственно и генотипа AG полиморфизма *CTLA-4* (*rs231775*) связано со снижением этого риска.

В нашем исследовании установлено, что мутантный аллель Т полиморфизма *rs10499194* гена *TNFAIP3* повышал риск неэффективности терапии ГИБП/иJAK (ОШ 2,84; $p=0,013$). В литературе нам не удалось найти данных о взаимосвязи этого полиморфизма с недостаточным ответом на терапию ГИБП/иJAK. В то же время известно, что ген *TNFAIP3* кодирует убиквитин-модифицирующий фермент A20, критический регулятор сигнального пути NF- κ B, подавляющий развитие воспалительного каскада при РА [36]. В большинстве отечественных и зарубежных исследований показана протективная роль полиморфизма *rs10499194* в развитии РА [36–39]. Можно предположить, что наличие полиморфизма *rs10499194* гена *TNFAIP3* у пациентов с уже развившимся РА может определять резистентность к терапии в результате снижения выработки провоспалительных цитокинов, являющихся мишенью для ГИБП.

Согласно полученным нами данным, наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля Т (GT + TT) полиморфизма *STAT4* (*rs7574865*) повышало риск неэффективности терапии в 3 раза по сравнению с носительством генотипа GG в соответствии с доминантной генетической моделью. Влияние полиморфизма гена *STAT4* *rs7574865* на риск развития РА широко обсуждается в отечественной и зарубежной литературе [21, 40–42], установлена также взаимосвязь данного полиморфизма с ответом на ГИБП. Так, в исследовании P. Cignigliaro и соавт. [43] в итальянской когорте больных РА полиморфизм *STAT4* (*rs7574865*) ассоциировался с отсутствием ответа на иФНО α по критериям EULAR (ОШ 0,38; $p=0,05$). Эти данные были подтверждены при изучении связи между полиморфизмом *rs7574865* и ответом на терапию по критериям EULAR: носители вариантного аллеля хуже отвечали на терапию через 2 года (ОШ 0,16; $p=0,013$). Однако P.A. Juge и соавт. [44] при анализе взаимосвязи полиморфизма гена *STAT4* (*rs7574865*) и ответа на РТМ через 6 мес после инициации терапии не выявили статистически значимых различий ($p=0,284$) у ответивших и не ответивших на лечение пациентов в соответствии с рецессивной генетической моделью (GG + GT vs TT). Влияние мутации гена *STAT4* на эффективность терапии ГИБП может определяться тем, что кодируемый им белок является цитоплазматическим транскрипционным фактором для интерлейкина (ИЛ) 12 и ИЛ23, определяющих дифференцировку и пролиферацию Th1- и Th17-клеток [20]. Соответственно, мутация гена *STAT4* может приводить к усилению их активации и тем самым повышать выраженность иммунного воспаления [45].

Нами было показано, что минорный аллель А полиморфизма гена *TNFA* (*rs1800629*) ассоциирован с высоким риском неэффективности ГИБП/иJAK (ОШ 3,21; 95% ДИ 1,04–9,90), что согласуется с результатами большинства исследований. Так, в недавнем метаанализе R.F. Al-Sofi и соавт. [46], в котором изучалась прогностическая значимость данного полиморфизма, показано, что аллель А полиморфизма *rs1800629* гена *TNFA* -308G > A был связан с плохим ответом на иФНО α в целом (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,55–0,92) в 25 исследованиях, включавших 4341 пациента, в том числе с РА. В исследовании, не вошедшем в этот метаанализ, установлено, что отсутствие ответа на иФНО α чаще наблюдалось у носителей генотипа AG, чем генотипа GG ($p<0,05$), причем го-

мозиготный вариантный генотип (AA) не выявлен ни в одном случае [47]. В работе J.R. Maxwell и соавт. [48] была обнаружена ассоциация между ответом на лечение иФНО α ($p=0,001$) и полиморфизмом гена *TNFA* -308G > A (*rs1800629*) во всей когорте больных ($n=1050$), после стратификации по препаратам вариантный генотип AA был связан со значительно худшим ответом по сравнению с аллелем G у пациентов, которым назначали этанерцепт – ЭТЦ ($p=0,001$). Крайне интересные результаты получены российским коллективом авторов под руководством И.А. Гусевой. При изучении ассоциации полиморфизмов гена *TNFA* -308G > A с первичным ответом на тоцилизумаб установлено, что у пациентов с генотипами GG и AG наблюдался хороший и удовлетворительный ответ на терапию (ОШ 8,0; 95% ДИ 1,2–52,8; $p=0,03$). В то же время генотип AA не был выявлен в исследуемой группе, что может быть связано с малым числом пациентов, не ответивших на лечение [49].

Мы показали, что наличие мутантного аллеля Т в полиморфизме гена *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*) сопряжено со снижением риска неэффективности ГИБП/иJAK (ОШ 0,25; $p=0,004$). В то же время P.A. Juge и соавт. [44] установили, что *TNFSF13B* *rs9514828* (генотип CC + CT) ассоциирован с хорошим ответом на РТМ ($p=0,035$). Хотя наши данные свидетельствуют об обратном, стоит отметить, что в указанном исследовании группа не ответивших на лечение была небольшой ($n=22$) и в этой группе уровень BAFF до начала терапии РТМ был ниже, чем в группе ответивших на терапию, что может косвенно свидетельствовать о сниженной продукции BAFF из-за наличия мутантного аллеля. BAFF – это В-клеточный активирующий фактор, который модулирует процессы активации и дифференцировки В-клеток, вырабатывающих противоопухолевые антитела [50], тем самым снижая ответ на терапию ГИБП при РА [44]. Также установлена связь повышенной экспрессии гена *BAFF* с повышенной продукцией аутоантител [51] у больных РА с высокой скоростью прогрессирования заболевания [52]. Таким образом, наличие мутантного аллеля может приводить к снижению продукции BAFF, а следовательно, и к уменьшению продукции антилекарственных антител и провоспалительных медиаторов.

Мы обнаружили связь между полиморфизмом *KCNS1* (*rs734784*) и ответом на терапию ГИБП/иJAK и показали, что наличие в генотипе хотя бы одного мутантного аллеля G (AG + GG) в 3,45 раза снижало риск неэффективности терапии по сравнению с носительством генотипа AA. Мы не встретили в литературе данных о влиянии этого гена на эффективность ГИБП/иJAK. Ген *KCNS1* кодирует субъединицу калиевого канала Kv9.1 нейронов, которая модулирует его работу, способствуя развитию хронической боли [53]. Согласно последним данным, наличие аллеля G в гене *KCNS1* (*rs734784*) (A > G) ассоциировалось с повышением риска послеоперационной боли [54, 55]. Различия наших результатов и данных литературы можно объяснить расхождением в патогенезе воспалительной боли у пациентов с РА и послеоперационной боли.

При изучении полиморфизма гена *CTLA-4* (*rs231775*) нами установлено, что генотип AG (AA + GG vs AG) снижал риск неэффективности терапии ГИБП/иJAK (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,16–0,88), это не противоречит результатам исследования N.M. Pete и соавт. [28], по данным которого аллель G ассоциировался с более благоприятным ответом по критериям

EULAR после 12 мес лечения АБЦ (G vs AA; ОШ 3,48; 95% ДИ 1,20–10,09).

В свою очередь, полиморфизмы генов *IL-6* (*rs1800795*), *IL-6R* (*rs2228145*), *TNFAIP3* (*rs6920220*), *COMT* (*rs4633*) и *IL-10* (*rs1800872*) не были связаны с риском неэффективности терапии в группе пациентов, нуждавшихся в переключении ГИБП/иЯК. Также нужно отметить, что в работе Н. Schotte и соавт. [34], которые анализировали ответ на ЭТЦ в зависимости от четырех полиморфизмов гена ИЛ10, в частности, не было установлено взаимосвязи полиморфизма *-592 C>A* (*rs1800872*) с исходом терапии ЭТЦ.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, был проанализирован только один полиморфизм для каждого выбранного гена. Возможно, в ответе на лечение участвуют другие полиморфизмы (или комбинации полиморфизмов). Кроме того, определенные ограничения связаны с относительно скромным размером выборки. Учитывая небольшое число наблюдений, мы не проводили коррекцию

множественных сравнений, поэтому наши результаты следует рассматривать лишь как предварительные.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить шесть генетических предикторов неэффективности терапии ГИБП/иЯК: *TNFAIP3* (*rs10499194*), *STAT4* (*RS7574865*), *TNFA* (*rs1800629*), *TNFSF13B* (*BAFF*) (*rs9514828*), *KCNS1* (*rs734784*) и *CTLA-4* (*rs231775*). Выделение этих полиморфизмов может помочь определить группу больных, требующих повышенного внимания при назначении ГИБП/иЯК, особенно после неудачи первой линии терапии. Однако, учитывая ограниченную прогностическую возможность отдельных полиморфизмов, можно полагать, что выявление комбинаций полиморфизмов генов, играющих ключевую роль в патогенезе РА и ответе на лечение ГИБП/иЯК, позволит добиться большей персонализации терапии. Для реализации подобного исследования потребуются значительное увеличение выборки, включение различных этнических групп больных, а также стратификация по классам препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: новые возможности и рекомендации. Терапевтический архив. 2016; 88(12):4-10. [Nasonov EL. Prospects for rheumatoid arthritis pharmacotherapy: New opportunities and recommendations. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(12):4-10. (In Russ.)].
2. Thomas K, Lazani A, Kaltsonoudis E, et al. Treatment patterns and achievement of the treat-to-target goals in a real-life rheumatoid arthritis patient cohort: data from 1317 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Sep 28;12:1759720X20937132. doi: 10.1177/1759720X20937132. eCollection 2020.
3. Yu C. et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):727-738. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7. Epub 2018 Oct 19.
4. Бобкова АО, Лиля АМ. Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназы у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2023; 17(3):82-88. [Bobkova AO, Lila AM. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Joournal*. 2023;17(3): 82-88. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-82-88
5. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021;15(5):7-11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Joournal*. 2021;15(5): 7-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
6. Smolen J, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
7. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):95-106. doi: 10.1136/ard-2022-223365. Epub 2022 Nov 11.
8. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10.
9. Wei K, Jiang P, Zhao J, et al. Biomarkers to Predict DMARDs Efficacy and Adverse Effect in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2022 Mar 28;13:865267. doi: 10.3389/fimmu.2022.865267.
10. Wei M, Chu CQ. Prediction of treatment response: Personalized medicine in the management of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022 Mar;36(1):101741. doi: 10.1016/j.berh.2021.101741. Epub 2022 Jan 19.
11. Yoshii I, Sawada N, Chijiwa T. Clinical characteristics and variants that predict prognosis of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2022 Nov;42(11):1947-1954. doi: 10.1007/s00296-022-05124-1. Epub 2022 Apr 11.
12. Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunol Med*. 2022 Mar; 45(1):35-44. doi: 10.1080/25785826.2021.1928383. Epub 2021 May 25.
13. Novella-Navarro M, Plasencia C, Torno C, et al. Clinical predictors of multiple failure to biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 Dec 9;22(1): 284. doi: 10.1186/s13075-020-02354-1
14. Gamboa-Cardenas RV, Ugarte-Gil MF, Loreto M, et al. Clinical predictors of remission and low disease activity in Latin American early rheumatoid arthritis: data from the GLADAR cohort. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct; 38(10):2737-2746. doi: 10.1007/s10067-019-04618-x. Epub 2019 Jun 3.
15. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295-303. [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(3):295-303. (In Russ.)].
16. Law-Wan J, Sparfel MA, Derolez S, et al. Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: An individual patient data pooled analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*. 2021 Nov;7(3):e001882. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001882.
17. Roodenrys NMT, Welsing PMJ, van Roon J, et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search // Rheumatology (United Kingdom). *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3552-3566. doi: 10.1093/rheumatology/keac114.
18. Nouri B, Nair N, Barton A. Predicting treatment response to IL6R blockers in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3603-3610. doi: 10.1093/rheumatology/keaa529.
19. Ciccacci C, Conigliaro P, Perricone 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 Nov;186(2):157-163. doi: 10.1111/cei.12831. Epub 2016 Aug 2.
20. Tarakji I, Habbal W, Monem F. Association Between STAT4 rs7574865 Polymorphism and Rheumatoid Arthritis: Debate Unresolved. *Open Rheumatol J*. 2018 Oct 24;12:172-178. doi: 10.2174/1874312901812010172. eCollection 2018.
21. Gao W, Dong X, Yang Z, et al. Association between rs7574865 polymorphism in STAT4 gene and rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020 Jan;71:101-103. doi: 10.1016/j.ejim.2019.11.009. Epub 2019 Nov 19.
22. Santillan-Lopez E, Mucoz-Valle JF, Oregon-Romero E, et al. Analysis of TNFSF13B polymorphisms and BAFF expression in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2022 Jun;10(6):e1950. doi: 10.1002/mgg3.1950. Epub 2022 Apr 12.
23. Wang YL, Li XY, Liu L, et al. Evaluation of genetic polymorphisms in TNF 308G/A rs1800629 associated with susceptibility and severity of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta analysis. *Exp Ther Med*. 2024 May 13;28(1):279. doi: 10.3892/etm.2024.12567. eCollection 2024 Jul.
24. Toonen EJM, Barrera P, Fransen J, et al. Meta-analysis identified the TNFA -308G > A promoter polymorphism as a risk factor for disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Dec 7;14(6):R264. doi: 10.1186/ar4110.
25. Shen N, Ruan Y, Lu Y, et al. Three single nucleotide polymorphisms of TNFAIP3 gene increase the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget*. 2017 Mar 28;8(13):20784-20793. doi: 10.18632/oncotarget.15265.
26. Liu W, Yang Z, Chen Y, et al. The Association Between CTLA-4, CD80/86, and CD28 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis: An Original Study and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 2;8:598076. doi: 10.3389/fmed.2021.598076. eCollection 2021.
27. Zhou C, Gao S, Yuan X, et al. Association between CTLA-4 gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021 Aug 2;13(15):19397-19414. doi: 10.18632/aging.203349. Epub 2021 Aug 2.
28. Pete NM, Del Mar Maldonado Montoro M, Perez Ramirez C, et al. Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms of CTLA-4, CD80 and CD86 on the Effectiveness of Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Pers Med*. 2020 Nov 11;10(4):220. doi: 10.3390/jpm10040220.
29. Sainz L, Riera P, Moya P, et al. Role of IL6R Genetic Variants in Predicting Response to Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceutics*. 2022 Sep 14;14(9):1942. doi: 10.3390/pharmaceutics14091942.
30. Schotte H, Schmidt H, Gaubitz M, et al. Interleukin-6 promoter haplotypes are associated with etanercept response in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Dec;34(12):2021-8. doi: 10.1007/s10067-015-3107-7. Epub 2015 Nov 3.
31. Augusto Silva dos Santos Rodrigues P, Lima de Oliveira, Mattos Brandro K, et al. Genetic variants in the TNF pathway impact TNFi response in a mixed population with rheumatoid arthritis. *Gene*. 2024 Nov 30;928:148804. doi: 10.1016/j.gene.2024.148804. Epub 2024 Jul 30.
32. Sainz L, Riera P, Moya P, et al. Impact of IL6R genetic variants on treatment efficacy and toxicity response to sarilumab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2023 Nov 24;25(1):226. doi: 10.1186/s13075-023-03209-1.
33. Janahiraman S, et al. Genetic Biomarkers as Predictors of Response to Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2022 Jul 20;13(7):1284. doi: 10.3390/genes13071284.
34. Schotte H, Too CL, Lee KW, et al. Putative IL-10 Low Producer Genotypes Are Associated with a Favourable Etanercept Response in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2015 Jun 24;10(6):e0130907. doi: 10.1371/journal.pone.0130907. eCollection 2015.
35. Robledo G, Davila-Fajardo CL, Marquez A, et al. Association between -174 interleukin-6 gene polymorphism and biological response to rituximab in several systemic autoimmune diseases. *DNA Cell Biol*. 2012 Sep;31(9):1486-91. doi: 10.1089/dna.2012.1684. Epub 2012 Jun 26.
36. Zhang X, Li W, Zhang X, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFAIP3 were associated with the risks of rheumatoid arthritis in northern Chinese Han population. *BMC Med Genet*. 2014 May 15;15:56. doi: 10.1186/1471-2350-15-56.
37. 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.
38. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(1):21-30.
- [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Investigation of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):21-30. (In Russ.)].
39. Гусева ИА. Молекулярно-генетическая характеристика раннего ревматоидного артрита. Молекулярная медицина. 2016; 14(1):15-21.
- [Guseva IA. Molecular-genetic characteristics of range rheumatoid arthritis. *Molekulyarnaya meditsina*. 2016;14(1):15-21. (In Russ.)].
40. Гусева ИА, Крылов МЮ, Демидова НВ и др. Полиморфизм rs7574865 гена STAT4 и риск развития раннего ревматоидного артрита (исследование Ремарка). Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):62-65.
- [Guseva IA, Krylov MYu, Demidova NV, et al. The RS7574865 polymorphism of the stat4 gene and risk of early rheumatoid arthritis development (The remarka study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;57(1):62-65. (In Russ.)].
41. Elshazli R, Settini A. Association of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis update. *Immunobiology. Immunobiology*. 2015 Aug;220(8):1012-24. doi: 10.1016/j.imbio.2015.04.003. Epub 2015 Apr 28.
42. Ebrahimiyan H, Mostafaei S, Aslani S, et al. Studying the Association between STAT4 Gene Polymorphism and Susceptibility to Rheumatoid Arthritis Disease: An Updated Meta-Analysis. *Iran J Immunol*. 2019 Mar;16(1):71-83. doi: 10.22034/IJI.2019.39408.
43. Conigliaro P, Ciccacci C, Politi C, et al. Polymorphisms in STAT4, PTPN2, PSORS1C1 and TRAF3IP2 Genes Are Associated with the Response to TNF Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0169956. doi: 10.1371/journal.pone.0169956. eCollection 2017.
44. Juge PA, Gazal S, Constantin A, et al. Variants of genes implicated in type 1 interferon pathway and B-cell activation modulate the EULAR response to rituximab at 24 weeks in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017 Sep 28;3(2):e000448. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000448. eCollection 2017.
45. Jiang X, Zhou Z, Zhang Y, et al. An updated meta-analysis of the signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) rs7574865 G/T polymorphism and rheumatoid arthritis risk in an Asian population. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(6):477-80. doi: 10.3109/03009742.2014.918174. Epub 2014 Sep 2.
46. Al-Sofi RF, Bergmann MS, Nielsen CH, et al. The Association between Genetics and Response to Treatment with Biologics in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, and Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024 May 26;25(11):5793. doi: 10.3390/ijms25115793.
47. Wang Z, Kong L, Zhang H, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha -308G/A Gene Polymorphisms Combined with Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Efficacy and Safety of Anti-TNF- α Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis, Rheumatoid Arthritis, and Psoriasis Arthritis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 21;12:811719. doi: 10.3389/fphar.2021.811719. eCollection 2021.

48. Maxwel JR, Potter C, Hyrich KL, et al. Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet.* 2008 Nov 15;17(22):3532-8. doi: 10.1093/hmg/ddn245. Epub 2008 Aug 19.
49. Гусева ИА, Панасюк ЕЮ, Сорока НЕ и др. Ассоциативная взаимосвязь генетических маркеров с эффективностью лечения ревматоидного артрита тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):377-382.
- [Guseva IA, Panasyuk EYu, Soroka NE, et al. Association of genetic markers with the efficiency of tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;51(4):377-382. (In Russ.)].
50. Hernandez-Breijo B, Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, et al. BAFF predicts immunogenicity in older patients with rheumatoid arthritis treated with TNF inhibitors. *Sci Rep.* 2021 Jun 2;11(1):11632. doi: 10.1038/s41598-021-91177-4.
51. Camarena DC, Marin-Rosales M, Cruz A, et al. Analysis of TNFSF13B polymorphisms and BAFF expression in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome patients. *Mol Genet Genomic Med.* 2022 Jun;10(6):e1950. doi: 10.1002/mgg3.1950. Epub 2022 Apr 12.
52. Wei F, Chang Y, Wei W. The role of BAFF in the progression of rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2015 Dec;76(2):537-544. doi: 10.1016/j.cyt.2015.07.014. Epub 2015 Jul 18.
53. Costigan M, Belfer I, Griffin RS, et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in KCNS1. *Brain.* 2010 Sep;133(9):2519-27. doi: 10.1093/brain/awq195. Epub 2010 Aug 18.
54. Chidambaram V, Gang Y, Pilipenko V, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Genetic Risk of Developing Chronic Postsurgical Pain. *J Pain.* 2020 Jan-Feb;21(1-2):2-24. doi: 10.1016/j.jpain.2019.05.008. Epub 2019 May 23.
55. Глемба КЕ, Гусева ИА, Каратеев АЕ и др. Влияние полиморфизмов генов KCNS1, COMT и OPRM1 на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):578-583.
- [Glemba KE, Guseva IA, Karateev AE, et al. Polymorphisms of the KCNS1, COMT and OPRM1 genes and development of postoperative pain in patients with osteoarthritis who underwent total knee or hip replacement. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021;59(5):578-583. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.11.2024/12.01.2025/15.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008, номер государственного задания 1021051503137-7.

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 article was prepared within the framework of the basic research topic FURS-2022-008, state assignment number 1021051503137-7.

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.

Бобкова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

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

Шабатина М.В. <https://orcid.org/0009-0009-7981-5360>

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

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