

Полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* связан с предрасположенностью к анкилозирующему спондилиту в российской когорте пациентов

М.Ю. Крылов¹, Ш.Ф. Эрдес¹, Н.В. Коновалова², Д.А. Варламов²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии» 127550, Российская Федерация, Москва, ул. Тимирязевская, 42

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology 127550, Russian Federation, Moscow, Timiryazevskaya str., 42

Контакты:

Крылов Михаил Юрьевич,
mekry@yandex.ru
Contacts: Mikhail Krylov,
mekry@yandex.ru

Поступила 20.04.2022

Принята 01.11.2022

Введение. В последнее время многочисленные исследования показали, что полиморфизмы гена *TNFAIP3* связаны с восприимчивостью к некоторым аутоиммунным воспалительным заболеваниям, включая системную красную волчанку, системную склеродермию, ревматоидный артрит и псориаз. Однако результаты исследований, посвященных изучению ассоциаций между полиморфизмами гена *TNFAIP3* и риском развития анкилозирующего спондилита (АС), неоднозначны и малочисленны.

Цель исследования — изучить возможную ассоциацию rs10499194 полиморфизма гена *TNFAIP3* с предрасположенностью к анкилозирующему спондилиту и его клиническим фенотипам.

Материалы и методы. Полиморфизм rs10499194 С/Т гена *TNFAIP3* был изучен у 200 пациентов с АС (130 мужчин и 70 женщин). Все больные имели диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.), и высокую активность заболевания. У всех пациентов были исследованы демографические и клинико-серологические характеристики. Возраст больных составил в среднем $39,4 \pm 12,6$ года, длительность заболевания — $15,0 \pm 10,6$ года. 175 из 200 (87,5%) пациентов были серопозитивны по HLA-B27. У 125 (62,5%) больных выявлен периферический артрит, у 148 (74,0%) — энтезиты, у 137 (68,5%) — коксит. Полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* был изучен с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени, с помощью набора компании «Синтол».

Результаты. Анализ частот генотипов и аллелей не показал статистически значимых различий с контрольной группой. При стратификации по полу, возрасту, клиническим проявлениям выявлена ассоциация генотипа СТ с повышенным риском АС среди мужчин (отношение шансов (ОШ) — 2,24; $p=0,010$), генотипа ТТ и аллеля Т с высоким риском развития периферического артрита (ОШ=3,94; $p=0,019$ и ОШ=1,64; $p=0,027$ соответственно). Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) у носителей генотипа ТТ был статистически значимо выше, чем при наличии генотипа СТ ($p=0,002$).

Заключение. Настоящее исследование подтвердило связь генетического полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с АС. Стратификация по полу и клиническим проявлениям показала ассоциацию генотипа СТ с повышенным риском АС среди мужчин, генотипа ТТ и аллеля Т — с высоким риском развития периферического артрита и высоким значением BASDAI у носителей генотипа ТТ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, ген *TNFAIP3*, полиморфизм rs10499194, генотип rs10499194ТТ, пол, периферический артрит, индекс BASDAI

Для цитирования: Крылов МЮ, Эрдес ШФ, Коновалова НВ, Варламов ДА. Полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* связан с предрасположенностью к анкилозирующему спондилиту в российской когорте пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):624–629.

RS10499194 GENE POLYMORPHISM TNFAIP3 IS ASSOCIATED WITH A PREDISPOSITION TO ANKYLOSING SPONDYLITIS IN A RUSSIAN COHORT OF PATIENTS

Mikhail Yu. Krylov¹, Shandor F. Erdes¹, Nina V. Kononova², Dmitry A. Varlamov²

Background. Recently, numerous studies have shown that *TNFAIP3* gene polymorphisms have been associated with susceptibility to certain autoimmune inflammatory diseases, including systemic lupus erythematosus, scleroderma, rheumatoid arthritis and psoriasis. However, the results of studies devoted to the study of associations between *TNFAIP3* gene polymorphisms and the risk of ankylosing spondylitis (AS) are ambiguous and few.

The aim of the study was to study the possible association of rs10499194 polymorphism of the *TNFAIP3* gene with a predisposition to AS and its clinical phenotypes.

Material and methods. The rs10499194 S/T polymorphism of the *TNFAIP3* gene was studied in two hundred patients with AS (130 men and 70 women). All patients were diagnosed with AS, according to the modified New York criteria, 1984 and high activity of the disease. Demographic and clinical-serological characteristics were studied in all patients. The average age of patients was $39,4 \pm 12,6$ years; the average duration of the disease was $15,0 \pm 10,6$ years. Out of 200 patients, 175 (87.5%) were seropositive for HLA-B27 antigen. Extra axial arthritis was detected in 125 (62.5%) patients, 148 (74.0%) had enthesitis, 137 (68.5%) had coxitis. The polymorphism rs10499194 of the *TNFAIP3* gene was studied using an allele-specific polymerase chain reaction in real time (PCR-RV) using the Synthol kit.

Results. The analysis of the frequencies of genotypes and alleles did not show significant differences with the control group. Stratification by sex, age, and clinical manifestations showed an association of the CT genotype with an increased risk of AS among men (OR=2.24; $p=0.010$), the TT genotype and the T allele with a high risk of predisposition to the development of extra axillary peripheral arthritis (OR=3.94; $p=0.019$ and OR=1.64; $p=0.027$ respectively). The BASDAI index was statistically significantly higher in carriers of the TT genotype compared to the CT genotype ($p=0.002$).

Conclusion. The present study confirmed the association of the genetic polymorphism rs10499194 of the *TNFAIP3* gene with AS. Stratification by gender and clinical manifestations showed an association of the CT genotype with an increased risk of AS among men, the TT genotype and the T allele with a high risk of predisposition to the development of extra axillary peripheral arthritis and a high BASDAI index in carriers of the TT genotype.

Key words: ankylosing spondylitis, *TNFAIP3* gene, rs10499194 polymorphism, rs10499194 TT genotype, gender, extraaxillary arthritis, BASDAI
For citation: Krylov MYu, Erdes SF, Konvalova NV, Varlamov DA. Polymorphism rs10499194 of the *TNFAIP3* gene is not associated with a predisposition to ankylosing spondylitis in the Russian cohort of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):624–629 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2022-624-629

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. По своей природе АС относится к мультифакториальным заболеваниям, развивающимся с участием генетических и средовых факторов. Семейные и близнецовые исследования показали четкую наследственную природу АС, характеризующуюся сильной связью с лейкоцитарным антигеном HLA-B27, ассоциирующимся с локусом В HLA класса I главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) [2]. При этом АС развивается только у 1–5% носителей HLA-B27 аллеля [3], что указывает на существование других не-HLA-B27 генетических маркеров, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию [4].

До настоящего времени многие потенциальные генетические факторы, не связанные с HLA, включая некоторые локусы восприимчивости, были обнаружены в ходе исследования полногеномных ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) [5, 6]. Поскольку обнаруженные ассоциации не могут полностью объяснить их связь с заболеванием, несомненно, существуют и другие генетические локусы, связанные с патогенезом АС [7].

Одним из них является ген *TNFAIP3* (tumor necrosis factor alpha induced protein 3). Ген кодирует белок 3, являющийся ферментом, модифицирующим убиквитин, который чаще обозначается как белок A20 и является критически важным для ингибирования регуляции сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF- κ B, nuclear factor каппа В) после передачи сигнала через рецептор фактора некроза опухоли (ФНОР), Toll-подобные рецепторы (ТПР) и рецептор интерлейкина 1 (ИЛ-1R). Чрезмерная активация NF- κ B пути может приводить к избыточной экспрессии многих провоспалительных генов, вызывая воспалительные реакции и поражение тканей [8, 9]. A20 играет значительную роль в регуляции созревания и функции дендритных клеток (ДК). ДК с неактивным A20-белком ингибировали регуляторные Т-клетки (Treg), Т-хелперные (Th) клетки, а также гиперактивированные цитотоксические Т-лимфоциты, которые продуцировали интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [10]. В последнее время многочисленные исследования показали, что полиморфизмы гена *TNFAIP3* были связаны с восприимчивостью к некоторым аутоиммунным воспалительным заболеваниям, включая системную красную волчанку (СКВ) [11], системную склеродермию (ССД) [12], ревматоидный артрит (РА) [13] и псориаз [14].

Цель настоящего исследования заключалась в проверке гипотезы о возможной ассоциации полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с предрасположенностью к анкилозирующему спондилиту и некоторым его клиническим фенотипам в русской популяции. Подобное исследование в России не проводилось.

Материалы и методы

В настоящее исследование было включено пациентов с АС, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2020–2021 гг. Все больные имели диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [15], и высокую активность заболевания. У всех были исследованы демографические и клинико-серологические характеристики. Возраст пациентов составлял в среднем $39,4 \pm 12,6$ года, длительность заболевания — $15,0 \pm 10,6$ года. 175 из 200 (87,5%) пациентов были серопозитивны по HLA-B27. У 125 (62,5%) больных выявлен внеаксиальный артрит, у 148 (74,0%) — энтезисы, у 137 (68,5%) — коксит. Медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ) составила 16,5 [7; 47] мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ) — 7,5 [2,1; 28] мг/л, индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 5,6 [4,6; 6,6], индекса ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — 3 [2,3; 3,7]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Генетический анализ

У всех участников исследования при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови. ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови. Полиморфизм rs10499194 гена *TNFAIP3* был изучен с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью набора компании «Синтол» (Россия), разработанного по нашей просьбе, согласно рекомендациям производителя.

Статистический анализ

Различия в распределении частот генотипов и аллелей среди пациентов и в контроле анализировались с помощью критерия χ^2 . В контрольную группу включены доноры крови, в основном мужчины. В генетическом исследовании полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* были использованы частотные характеристики, приведенные в статье И.А. Гусевой и соавт. [16]. Клинические фенотипы были представлены как дихотомические переменные. Нормальные распределения сравнивались с использованием анализа дисперсии ANOVA post hoc или χ^2 -теста Стьюдента и представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$) или как медиана и (25-й; 75-й перцентили). Для каждого полиморфизма было рассчитано отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) для оценки предрасположенности к АС и клиническим фенотипам в зависимости от носительства исследованных генотипов или аллелей. При малых значениях вариабельностей был использован 2-сторонний критерий Фишера. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрический метод Манна – Уитни. Уровень $p < 0,05$ считали статистически значимым. Анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В настоящее исследование были включены 130 мужчин и 70 женщин с АС. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных (n=200)

Параметры	Значения
Пол (муж./жен.), n	130/70
Возраст (годы), M±SD	39,4±12,6
Возраст начала заболевания (годы), M±SD	24,1±10,1
Длительность болезни (годы), Me [25-й; 95-й перцентили]	12 [8; 20,5]
HLA-B27-позитивность, n (%)	175 (87,5)
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 95-й перцентили]	16,5 [7; 47]
СРБ (мг/л), Me [25-й; 95-й перцентили]	7,5 [2,1; 38]
BASDAI, Me [25-й; 95-й перцентили]	5,6 [4,6; 6,6]
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 95-й перцентили]	3 [2,3; 3,7]

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs10499194 у пациентов с АС и в контроле представлено в таблице 2. Распределение генотипов среди пациентов АС и в контрольной группе соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Анализ распределения частот генотипов и аллелей не выявил статистически значимых различий между больными АС и контрольной группой.

Стратификационный анализ ассоциаций rs10499194 полиморфизма с риском АС по полу, возрасту и клиническим фенотипам

Для оценки возможных ассоциаций между изученным полиморфизмом и предрасположенностью к АС пациенты были стратифицированы по полу, возрасту, наличию периферического артрита, энтезита, коксита и активности АС, которая оценивалась по индексам BASDAI и ASDAS. Данные представлены в таблице 3.

Обнаружена статистически значимая связь изученного полиморфизма с гендерными различиями в распределении генотипов. Частота генотипа СТ в группе мужчин была более чем в 2 раза выше, чем у женщин

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей rs10499194 полиморфизма в русской когорте пациентов с анкилозирующим спондилитом и в контрольной группе

Ген TNFA1P3 С/Т	Генотипы			Аллели	
	СС	СТ	ТТ	С	Т
Контроль* (n=309), n (%) (n=309)	150 (48,5)	128 (41,5)	31 (10,0)	428 (69,3)	190 (30,7)
Больные АС (n=200), n (%)	93 (46,5)	82 (41,0)	25 (12,5)	268 (66,8)	132 (33,2)
ОШ (95% ДИ)	0,91 (0,63–1,32)	0,99 (0,68–1,45)	1,29 (0,70–2,34)	0,89 (0,79–1,40)	1,12 (0,85–1,48)
p	p=0,610	p=0,961	p=0,374	p=0,418	p=0,418

Примечание: * – из статьи И.А. Гусевой и соавт. [16]; АС – анкилозирующий спондилит; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов rs10499194 полиморфизма в зависимости от пола и клинических проявлений у больных АС

Ген TNFA1P3 С/Т	Генотипы			Аллели	
	СС	СТ	ТТ	С	Т
Пол: , n (%)					
мужчины (n=130)	55 (42,3)	62 (47,7)	13 (10,0)	172 (66,1)	88 (33,8)
женщины (n=70)	38 (54,3)	20 (28,6)	12 (17,1)	96 (68,1)	44 (31,9)
ОШ (95% ДИ)	–	2,24 (1,16–4,43) ,	–	–	–
p	–	p=0,010	–	–	–
Возраст, лет					
≤ 39 лет (n=110)	52 (47,3)	43 (39,1)	13 (11,8)	147 (66,8)	69 (33,2)
≥ 39 лет (n=90)	39 (43,3)	39 (43,3)	12 (13,3)	117 (53,2)	63 (46,8)
Артрит+ (n=121)	52 (43,0)	48 (39,7)	21 (17,3)	152 (62,8)	90 (37,2)
Артрит– (n=79)	41 (51,9)	34 (43,0)	4 (5,1)	116 (73,1)	42 (26,9)
ОШ (95% ДИ)	–	–	3,94 (1,25–16,34)	–	1,64 (1,03–2,61)
p	–	–	p=0,019	–	p=0,027
Энтезит+ (n=148)	65 (43,9)	65 (43,9)	18 (12,2)	195 (65,9)	101 (32,6)
Энтезит– (n=50)	26 (52,0)	17 (34,0)	7 (14,0)	69 (69,6)	31 (30,4)
Коксит+ (n=136)	63 (46,3)	56 (41,2)	17 (12,5)	182 (66,9)	90 (33,1)
Коксит– (n=62)	28 (45,2)	26 (41,9)	8 (12,9)	82 (66,1)	42 (33,9)
BASDAI<4 (n=40)	19 (47,5)	19 (47,5)	2 (5,0)	57 (71,2)	23 (28,8)
BASDAI≥4 (n=158)	73 (46,2)	62 (39,2)	23 (14,5)	208 (65,8)	108 (34,2)
ASDAS<2,1 (n=70)	35 (50,0)	25 (35,7)	10 (14,3)	95 (67,8)	45 (32,2)
ASDAS≥2,1 (n=128)	56 (43,7)	57 (44,5)	15 (11,7)	169 (66,0)	87 (34,0)

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; «+» – наличие признака; «–» – отсутствие признака; жирным шрифтом выделены сравнимые показатели

[ОШ=2,24 (95% ДИ: 1,16–4,43; $p=0,010$)]. Стратификационный анализ показал статистически значимую ассоциацию rs10499194 полиморфизма с периферическим артритом у пациентов с АС. Все больные были разделены на две группы: с наличием артрита (+) и отсутствием артрита (–), в которых анализировалось распределение частот генотипов и аллелей rs10499194 полиморфизма. Носительство мутантного генотипа ТТ в 3,94 раза повышало риск развития периферического артрита у пациентов с АС [ОШ=3,94 (95% ДИ: 1,25–16,34; $p=0,019$)], а носительство аллеля Т повышало риск артрита в 1,64 раза [ОШ=1,64 (95% ДИ: 1,03–2,61; $p=0,027$)]. Носительство аллеля С дикого типа, наоборот, снижало риск развития артрита [ОШ=0,61 (95% ДИ: 0,38–0,97; $p=0,027$)].

У пациентов с высокой активностью АС (BASDAI \geq 4,0) отмечалась несколько более высокая частота мутантного генотипа ТТ по сравнению с пациентами, имевшими умеренную активность (BASDAI $<$ 4,0), однако различия не достигали статистической значимости (14,5% и 5,0%). Не выявлено статистически значимых различий между носительством мутантного аллеля Т и генотипа ТТ и предрасположенностью к артриту в зависимости от пола пациентов. Проведенный аналогичный анализ не выявил статистически значимых ассоциаций rs10499194 полиморфизма с возрастом пациента, наличием энтезитов и коксита.

Обсуждение

Предпосылкой для настоящего исследования служит мнение многих исследователей, согласно которому большинство частых ревматических заболеваний имеют общие предрасполагающие генетические факторы. Нами была выдвинута гипотеза о возможной ассоциации полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с предрасположенностью к АС и некоторым его клиническим фенотипам в русской популяции пациентов. Ранее было установлено, что ряд генетических полиморфизмов гена *TNFAIP3* связан с различными аутоиммунными заболеваниями, включая РА, СКВ, ССД, псориаз и др. Ряд исследований показал, что полиморфизм rs610604 гена *TNFAIP3* является генетическим маркером восприимчивости к псориазу [11] и болезни Грейвса [17]. G. Ogozco и соавт. [18] установили, что другой полиморфизм rs13207033 обеспечивает защиту от РА, в то время как rs6920220 обуславливает повышенный риск развития РА. В нашем исследовании, проведенном ранее, также была выявлена ассоциативная связь полиморфизмов rs675520 и rs10499194 гена *TNFAIP3* с риском развития РА в русской популяции [16]. В полногеномном исследовании R.R. Graham и соавт. [19] подтвердили положительную связь rs10499184 полиморфизма с предрасположенностью к СКВ. В немецком когортном исследовании «случай-контроль» было показано, что варианты rs10499194 повышают риск рассеянного склероза [20]. В то же время при некоторых аутоиммунных заболеваниях мутация rs10499194 играет защитную роль. В исследовании GWAS было показано, что минорный аллель Т rs10499194 играет протективную роль в предрасположенности к РА [21]. S. Prahallad и соавт. [22] обнаружили сильную ассоциацию вариантов rs10499194 со сниженным риском ювенильного идиопатического артрита. В нашем исследовании мы не выявили связи rs10499194 полиморфизма, представляющего собой замену основания С на Т с предрасположенностью к АС. Полученные

данные отличаются от результатов исследования, проведенного в китайской популяции пациентов с АС [23]. Авторы продемонстрировали, что аллель Т rs10499194 и генотип СТ в гене *TNFAIP3* были связаны со сниженным риском АС. Полиморфизм rs10499194 снижал риск у мужчин в возрасте \geq 29 лет, имеющих BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) $<$ 4, BASDAI $<$ 4 и позитивных по HLA-B27. Кроме того, была показана связь комбинированного гаплотипа rs13207033A-rs10499194T полиморфизмов гена *TNFAIP3* со сниженной восприимчивостью к АС. Снижение риска развития РА у носителей rs10499194 полиморфизма было показано в исследовании M. Wang и соавт. [13]. В работе X. Chang и соавт. [24] были получены противоположные результаты: носители генотипа СТ имели повышенный риск развития РА в китайской популяции. Данное исследование установило связь rs10499194 полиморфизма с полом. Известно, что среди мужчин АС встречается в 2 раза чаще, чем среди женщин. Частота генотипа СТ в группе мужчин была более чем в 2 раза выше, чем в группе женщин [ОШ=2,24 (95% ДИ: 1,16–4,43; $p=0,010$)]. Последние исследования позволили показать четкий половой диморфизм иммунного ответа между полами. Мужчины с АС имели статистически значимо более высокие уровни ФНО- α и ИЛ-17А по сравнению с женщинами [25]. В другом исследовании было показано, что некоторые гаплотипы гена тканевой-неспецифической щелочной фосфатазы и ANKH гена ассоциированы с АС у мужчин в отличие от женщин [26, 27]. Половой диморфизм при АС наблюдается во внеаксиальных (ВАП) и внескелетных (ВСП) проявлениях. Среди наиболее частых ВСП отмечают острый передний увеит, который у мужчин встречается чаще, чем у женщин (соответственно в 33,3 и 28,5% случаев) [28]. Несколько исследований показали более высокую частоту воспалительного заболевания кишечника у женщин по сравнению с мужчинами [29]. Энтезиты также чаще встречаются среди женщин [30].

В настоящем исследовании мы впервые установили связь rs10499194 полиморфизма гена *TNFAIP3* с высоким риском развития одного из внеаксиальных проявлений АС – периферического артрита. У носителей мутантного ТТ генотипа риск развития артрита был почти в 4 раза выше по сравнению с СС генотипом дикого типа (ОШ=3,88; $p=0,020$). Носительство аллеля Т повышало риск в 1,61 раза (ОШ=1,61; $p=0,034$).

Полученные нами данные позволяют предполагать, что изученный полиморфизм гена *TNFAIP3* не определяет восприимчивость к АС в русской популяции. С другой стороны, данные об участии rs10499194 полиморфизма в формировании предрасположенности к развитию периферического артрита согласуются с ранее опубликованным сообщением об ассоциации этого полиморфизма с предрасположенностью к РА [17, 24,25].

Заключение

Настоящее исследование подтвердило связь генетического полиморфизма rs10499194 гена *TNFAIP3* с АС. Анализ частот генотипов и аллелей у больных не показал статистически значимых различий с контрольной группой. Стратификация по полу и клиническим проявлениям выявила ассоциацию генотипа СТ с повышенным риском АС среди мужчин, генотипа ТТ и аллеля Т с высоким риском

предрасположенности к развитию периферического артрита и с тенденцией к высокой активности АС у носителей генотипа ТТ.

Для верификации полученных данных необходимы дальнейшие исследования функциональных свойств rs10499194 мутации и ее связи с АС в разных популяционных группах.

Исследование проводилось в рамках научной темы; регистрационный № НИОКТР АААА-А19-119021190147-6.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрлес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):474-476 [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474-476 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476
2. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241-249. doi: 10.1002/art.1780270301-5
3. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:675-690. doi: 10.1053/berh.2002.0243
4. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:883-886. doi: 10.1136/ard.59.11.883
5. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(2):123-127. doi: 10.1038/ng.513
6. Lin Z, Bei JX, Shen M, Li Q, Liao Z, Zhang Y, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis. *Nat Genet*. 2011;44(1):73-77. doi: 10.1038/ng.1005
7. Reveille JD. Biomarkers in axial spondyloarthritis and low back pain: A comprehensive review. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):617-634. doi: 10.1007/s10067-021-05968-1
8. Wullaert A, Bonnet MC, Pasparakis M. NF-kappaB in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell Res*. 2011;21:146-158. doi: 10.1038/cr.2010.175
9. Sun SC, Chang JH, Jin J. Regulation of nuclear factor-kappaB in autoimmunity. *Trends Immunol*. 2013;34:282-289. doi: 10.1016/j.it.2013.01.004
10. Liu X, Qin H, Wu J, Xu J. Association of TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms with systemic lupus erythematosus risk: A meta-analysis. *Gene*. 2018;668:155-165. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.062
11. Allanore Y, Saad M, Dieudé P, Avouac J, Distler JH, Amouyel P, et al. Genome-wide scan identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as novel risk loci for systemic sclerosis. *PLoS Genet*. 2011;7(7):e1002091. doi: 10.1371/journal.pgen.1002091
12. Zhang L, Yuan X, Zhou Q, Shi J, Song Z, Quan R, et al. Associations between TNFAIP3 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis risk: A meta-analysis. *Arch Med Res*. 2017;48(4):386-392. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.08.003
13. Wang MJ, Yang HY, Zhang H, Zhou X, Liu RP, Mi YY. TNFAIP3 gene rs10499194, rs13207033 polymorphisms decrease the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget*. 2016;7(50):82933-82942. doi: 10.18632/oncotarget.12638
14. 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;41:503-507. doi: 10.1111/iji.12150
15. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
16. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ, Лучихина ЕЛ, Новиков АА, Александрова ЕН, 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, Luchikhina EL, Novikov AA, Aleksandrova EN, 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):21-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-21-30
17. Song RH, Yu ZY, Wang Q, Muhali FS, Jiang WJ, Xiao L, et al. Polymorphisms of the TNFAIP3 region and Graves' disease. *Autoimmunity*. 2014;47(7):459-465. doi: 10.3109/08916934.2014.914504
18. Orozco G, Hinks A, Eyre S, Ke X, Gibbons LJ, Bowes J, et al. Combined effects of three independent SNPs greatly increase the risk estimate for RA at 6q23. *Hum Mol Genet*. 2009;18(14):2693-2699. doi: 10.1093/hmg/ddp193
19. Graham RR, Cotsapas C, Davies L, Hackett R, Lessard CJ, Leon JM, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2008;40(9):1059-1061. doi: 10.1038/ng.2008
20. Hoffjan S, Okur A, Epplen JT, Wieczorek S, Chan A, Akkad DA. Association of TNFAIP3 and TNFRSF1A variation with multiple sclerosis in a German case-control cohort. *Int J Immunogenet*. 2015;42(2):106-110. doi: 10.1111/iji.12183
21. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, Price AL, de Bakker PI, Maller J, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2007;39(12):1477-1482. doi: 10.1038/ng.2007.27
22. Prahalad S, Hansen S, Whiting A, Guthery SL, Clifford B, McNally B, et al. Variants in TNFAIP3, STAT4, and C12orf30 loci associated with multiple autoimmune diseases are also associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2124-2130. doi: 10.1002/art.24618
23. Yang J, Hu X, Wu M, Ma Y, Zhang X, Chen M, et al. TNFAIP3 genetic polymorphisms reduce ankylosing spondylitis risk in Eastern Chinese Han population. *Sci Rep*. 2019;9(1):10209. doi: 10.1038/s41598-019-46647-1
24. Zhang X, Li W, Zhang X, Zhao L, Zhang X, Jiang L, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFAIP3 were associated with the risks of rheumatoid arthritis in northern Chinese Han population. *BMC Med Genet*. 2014;15:56. doi: 10.1186/1471-2350-15-56
25. Gracey E, Yao Y, Green B, Qiayum Z, Baglaenko Y, Lin A, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):679-689. doi: 10.1002/art.39464
26. Tsui HW, Inman RD, Reveille JD, Tsui FW. Association of a TNAP haplotype with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):234-243. doi: 10.1002/art.22307
27. Tsui HW, Inman RD, Paterson AD, Reveille JD, Tsui FW. ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: Gender

- differences. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R513-R525. doi: 10.1186/ar1701
28. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):955-959. doi: 10.1136/ard.2007.075754
29. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582
30. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, et al.; Brazilian Registry on Spondyloarthritis. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):687-695. doi: 10.1007/s10067-011-1890-3

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

Эрдес Ш.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

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

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