

Н.В. Власенко¹, Н.М. Буланов³, С.В. Моисеев³,
Т.А. Семенов², С.Н. Кузин¹, В.Г. Акимкин¹



¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии,
Москва, Российская Федерация

² Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Влияние генетических факторов на иммунопатогенез и клинические фенотипы АНЦА-ассоциированных васкулитов

В обзоре представлены последние данные о возможных факторах риска развития АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), среди которых особое внимание исследователей привлекают факторы окружающей среды, такие как климатические, химические и др. Проанализированы противоречивые мнения различных авторов о роли отдельных возбудителей инфекционных заболеваний в развитии ААВ. Особое внимание в обзоре уделено научным данным о влиянии вариантов строения генов, кодирующих различные компоненты иммунной системы, на развитие патогенетического процесса ААВ. Указана актуальная информация об ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с течением, риском развития и вероятностью рецидива ААВ, максимально ассоциированными из которых являются гены, кодирующие белки главного комплекса гистосовместимости (HLA), толл-подобные рецепторы (TLR), а также ингибитор сериновых протеиназ — альфа-антитрипсин. Проведен анализ научных публикаций, описывающих молекулярный механизм развития патологического очага, формирующего условия для синтеза комплексов PR3–АНЦА и MPO–АНЦА, характерных для ААВ. Приведены и обобщены данные ряда зарубежных исследований о связи отдельных SNP, ассоциированных с особенностями течения гранулематоза с полиангиитом, микроскопическим полиангиитом, а также эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Представлены актуальные схемы лечения ААВ и перспективные направления развития медикаментозной помощи пациентам.

Ключевые слова: системные васкулиты, антитела к цитоплазме нейтрофилов, однонуклеотидные полиморфизмы

Для цитирования: Власенко Н.В., Буланов Н.М., Моисеев С.В., Семенов Т.А., Кузин С.Н., Акимкин В.Г. Влияние генетических факторов на иммунопатогенез и клинические фенотипы АНЦА-ассоциированных васкулитов. *Вестник РАМН.* 2021;76(6):642–651. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1702>

642

N.V. Vlasenko¹, N.M. Bulanov³, S.V. Moiseev³, T.A. Semenenko², S.N. Kuzin¹, V.G. Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

² National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya,
Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Influence of Genetic Factors on Immunopathogenesis and Clinical Phenotypes of ANCA-associated Vasculitis

The review presents the recent data on assumed risk factors for the development of ANCA-associated vasculitis (AAV), among which environmental factors, such as climatic, chemical, etc., are of particular interest of researchers. Controversial opinions of various authors on the role of individual causative agents of infectious diseases in the development of AAV are analyzed. The review pays special attention to scientific data on the influence of variants of the structure of genes encoding various components of the immune system on the development of the pathogenetic process of AAV. Up-to-date information on the association of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) with the course, risk of development and the likelihood of AAV recurrence is indicated, the most associated of which are genes encoding proteins of the main histocompatibility complex (HLA), a toll-like receptors (TLR's), as well as an inhibitor of serine proteinases-alpha-antitrypsin (AAT). The analysis of scientific publications describing the molecular mechanism of the development of a pathological focus that forms the conditions for the synthesis of PR3–ANCA and MPO–ANCA complexes characteristic of AAV has been carried out. The data of a number of foreign studies on the relationship of individual SNPs associated with the features of the course of granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, as well as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis are presented and summarized. The review presents current AAV treatment regimens and promising directions for the development of medical care for patients.

Keywords: systemic vasculitis, antibodies to neutrophil cytoplasm, single-nucleotide polymorphisms

For citation: Vlasenko NV, Bulanov NM, Moiseev SV, Semenenko TA, Kuzin SN, Akimkin VG. Influence of Genetic Factors on Immunopathogenesis and Clinical Phenotypes of ANCA-associated Vasculitis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(6):642–651. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1702>

Введение

Аутоиммунные заболевания представляют обширную группу нозологий, характеризующихся потерей иммунологической толерантности к собственным клеткам и тканям, в результате чего развиваются патоморфологические процессы с разной степенью поражения одного или нескольких органов. Одними из наиболее тяжелых системных аутоиммунных заболеваний являются АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ), которые занимают ведущее место среди причин развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита и диффузного альвеолярного кровотечения у взрослого населения [1, 2]. Согласно данным В.А. Добронравова и соавт. [3], среди пациентов с ААВ с поражением почек в 78% случаев заболевание протекало с развитием быстро прогрессирующего или острого нефритического синдрома. При этом даже своевременное начало индукционной терапии, регламентируемой Международными рекомендациями по лечению ААВ, обеспечивает стойкую или частичную ремиссию лишь у 81% пациентов.

В соответствии с классификацией, принятой на согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г., ААВ — группа первичных системных васкулитов, характеризующихся воспалительным поражением преимущественно мелких сосудов (капилляров, венул) различных органов и наличием в циркуляции антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). ААВ представлены тремя самостоятельными нозологическими формами: микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА, по старой классификации — гранулематоз Вегенера) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА, синдром Черга–Стросс). Особенностью МПА является развитие некротизирующего васкулита мелких сосудов преимущественно почек и легких без образования гранулем в пораженных тканях и развития эозинофилии [4]. Средний возраст пациентов с МПА на момент дебюта заболевания составляет 55–70 лет. В отличие от МПА, при ГПА развитию некротизирующего васкулита сопутствует формирование очагов гранулематозного воспаления в различных органах, в первую очередь верхних дыхательных путей, придаточных пазухах носа, орбите и легких [5]. Наиболее часто заболевание развивается у пациентов в возрасте 64–75 лет [6]. При ЭГПА наблюдаются сочетание васкулита мелких сосудов, гранулематозного воспаления и эозинофильной инфильтрации, с частым развитием рефрактерной бронхиальной астмы и гиперэозинофилии. ЭГПА характерен в том числе для пациентов из более молодых возрастных групп [7–9].

Согласно последним эпидемиологическим данным, отмечается относительное повышение уровня заболеваемости ААВ, которое в настоящее время составляет для ГПА—9,11, МПА—9,12, ЭГПА — 4,7 нового случая на 1 млн населения в год. С учетом тяжести течения и прогноза эти показатели следует признать значительными [10]. Важно отметить, что имеющиеся статистические данные описывают либо общемировую ситуацию, либо ситуацию в отдельных странах. В Российской Федерации учет пациентов с ААВ практически не ведется.

Этиология и патогенез

Причины, детерминирующие развитие ААВ, в настоящее время не установлены, однако выделены следующие три основные группы факторов риска:

1) условия окружающей среды и негативизирующее воздействие химических факторов, включающих курение табака [11], низкую интенсивность естественного ультрафиолетового облучения и уровень витамина D в организме [12], а также воздействие кремнезема [13] и растворителей [14] на организм, характерное для отдельных профессиональных групп. Необходимо отметить, что полученные данные о корреляции уровня ультрафиолетового облучения и витамина D в организме совпадают с предположениями о географической детерминации ААВ. Ряд авторов [15–17] отмечает тенденцию к увеличению распространенности ГПА и ЭГПА при отдалении локации проживания населения от экваториальной области. Описаны случаи развития ААВ, ассоциированные с лекарственными воздействиями — приемом левамизола, D-пенициллина и других препаратов [18, 19];

2) некоторые инфекционные процессы. Носительство *Staphylococcus aureus* в течение длительного времени рассматривалось в качестве фактора риска развития рецидивов гранулематоза с полиангиитом. Описаны два предположительных механизма влияния *S. aureus* на активность заболевания:

- постоянная иммунная активация организма в ответ на персистирующие экзотоксины патогена [20];
- характерная молекулярная мимикрия, активирующая Т-клеточный иммунитет [21].

Однако мнение о влиянии *S. aureus* на течение ААВ неоднозначно. Так, E. Besada et al. [22] указывают на отсутствие различий риска рецидивов системных васкулитов у группы пациентов с медикаментозной элиминацией *S. aureus* в сравнении с когортой без антимикробного лечения. Об ассоциации ААВ с вирусными агентами, такими как вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, парвовирус и хантавирусы, также нет единого мнения;

3) генетические факторы, среди которых выделяют варианты строения ДНК, а также уровень экспрессии протеинов, формирующих иммунный профиль.

Для всех форм ААВ характерна выработка антител к миелопероксидазе либо к протеиназе-3, располагающихся на мембране нейтрофилов и обозначаемых МРО–АНЦА и PR3–АНЦА соответственно. АНЦА являются высокочувствительными, хотя и не патогномичными маркерами для ААВ и имеют существенное значение в диагностике этой группы заболеваний (табл. 1). Их возможно определить при помощи ИФА [23, 24].

В настоящее время считается, что возникновению ААВ предшествует активный воспалительный процесс, ввиду которого осуществляется гиперпродукция провоспалительных цитокинов, активирующих синтез и экспрессию на мембранах нейтрофилов миелопероксидазы и протеиназы-3 (так называемый прайминг нейтрофилов). АНЦА связываются с протеиназой-3 или миелопероксидазой, а также с CD32, поверхностным протеином многих иммунцитов, участвующим в осуществлении ряда биологических функций, таких как фагоцитоз, цитолиз, дегрануляция и активация транскрипции генов цитокинов [26, 27]. В результате взаимодействия комплекса

Таблица 1. Частота сочетания нозоформы ААВ и циркулирующих антител [25], %

	ГПА	МПА	ЭГПА
PR3–АНЦА	75	25	10
МРО–АНЦА	20	60	30
Отсутствие антител	5	15	60

AG–AT–CD32 возникает цитокин-опосредованное высвобождение свободных форм кислорода и литических ферментов (активация нейтрофилов). Процесс, представленный выше, предрасполагает к явлению, именуемому нетозом (Netosis), клеточной гибели нейтрофилов с высвобождением в экстрацеллюлярное пространство нитей, состоящих из клеточного содержимого лейкоцитов [28], что, в свою очередь, является мишенью для антинуклеарных антител (АНА).

АНА — семейство аутоантител, взаимодействующих с нуклеиновыми кислотами и ассоциированными с ними белками. В настоящее время известно более 200 подтипов вышеуказанных антител. Для системной красной волчанки приняты классификационные критерии ACR (American College of Rheumatology), где наличие АНА является входным критерием [29]. При ААВ также возможно выявление антинуклеарных антител в циркуляции, однако с меньшей частотой встречаемости. В частности, X. Zhao et al. [30] установили в 50% случаев заболевания повышенный уровень АНА, из них 43% были положительны по показателю анти-дсДНК. При этом клиническое значение АНА у пациентов с ААВ до настоящего времени не ясно.

Выделяют три класса антигенов (мишеней) для антинуклеарных антител:

- ДНК ассоциированные — анти-дсДНК, а также антитела к гистонам и нуклеосомам;
- РНК-ассоциированные — антитела к малой ядерной РНК (U1–6) и одноцепочечной РНК (ssRNA);
- ассоциированные с мембранами клеток АМА-M2 и др.

Механизмы патогенетического действия антинуклеарных антител заключаются в формировании иммунных комплексов аутоантиген–антитело на стенках органов и тканей, формирующих воспалительный процесс [31]. В дополнение к описанным выше апоптозу и нетозу клеток происходит формирование сниженного уровня в плазме ДНК-аз и РНК-аз, которые необходимы для своевременного элиминирования потенциальных аутоиммунных мишеней. Результатом этого комплексного процесса является накопление внеклеточного генетического материала, который в норме должен быть изолирован клеткой либо элиминирован [32].

Еще одним сходным звеном в патогенезе ААВ и СКВ выступает активация системы комплемента, вклад которой в развитие органных поражений у пациентов с ГПА и МПА был доказан в ряде исследований. Однако следует отметить, что при СКВ ведущее значение имеет активация системы комплемента по классическому пути, в то время как при ААВ — по альтернативному [33].

Роль генетических факторов в развитии ААВ

Любая форма аутоиммунного заболевания сопровождается нарушением функционирования различных компонентов иммунной системы. Причиной, вероятно, служат генетические детерминанты, ассоциированные с патологическим процессом. Обнаружение таких детерминант в перспективе сделает возможным разработку стратегий персонализированного подхода к лечению пациентов, что в значимой мере повысит шансы благоприятного исхода. Кроме того, появится возможность разработки и внедрения рекомендаций для эпидемиологической практики посредством определения контингентов риска с определенным генетическим профилем.

Одной из стратегий обнаружения «патологических маяков» является определение полиморфных локусов генома человека (SNP), характерных для той или иной патологии. Наиболее информативны полногеномные исследования ассоциаций (GWAS-исследования) и метаанализы их результатов [34–37], благодаря которым формируется общее представление о потенциальных маркерах и определяется целесообразность дальнейших исследований в отдельных регионах генома. Прежде всего внимание исследователей обращено на компоненты иммунной системы, непосредственно вовлеченные в патологический процесс.

Первичное звено запуска каскада реакций, характерных для приобретенного иммунитета, включает взаимодействие антиген-презентирующих клеток с наивными Т-лимфоцитами. Презентация антигенов осуществляется белками главного комплекса гистосовместимости (МНС), которые распознают Т-лимфоциты соответствующим рецептором (Т-клеточный рецептор, TCR). Данная одиночная связь недостаточна для запуска пролиферации специфических Т-лимфоцитов, и в качестве одного из дополнительных регуляторов выступает взаимодействие CD28+, расположенного на мембране Т-лимфоцита, с CD80/86, характерного для профессиональных антиген-презентирующих клеток. Высокой конкурирующей способностью за связывание с CD80/86 характеризуется CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок CD152). Данный протеин обладает антагонистическим эффектом относительно CD28+ и, формируя комплекс с CD80/86, ингибирует специфическую пролиферацию Т- и В- лимфоцитов. В эффекторных Т-лимфоцитах CTLA-4 расположен в цитоплазме клеток, в отличие от конкурента CD28+, и его интеграция в мембрану осуществляется после получения сигнала о высоком уровне связывания пар белковых молекул (TCR–МНС) и (CD80/86–CD28+). В то же время CTLA-4 постоянно экспонирован на поверхности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), что позволяет им получать преимущество в формировании связи с CD80/86 и осуществлять снижение пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов [38]. Данное свойство CTLA-4 в случае формирования аутоиммунного профиля имеет положительное значение, поскольку подавление пролиферации Т-лимфоцитов с потенциальными аутоагрессивными свойствами не допускает развития заболевания. Исследования, посвященные блокированию функционирования CTLA-4 на мышинных моделях, подтверждают неоспоримую роль CTLA-4 в поддержании иммуноtolерантности относительно клеток организма. В результате сниженной активности или полного выключения гена CTLA-4 у подопытных животных в течение 3–4 нед возникает фатальная мультиорганный лимфоцитарная инфильтрация с последующим разрушением тканей [39–42]. Однако функциональная активность CTLA-4 может являться негативным фактором при развитии патологий с высокой необходимостью своевременного реагирования на чужеродные генетические паттерны. К примеру, при возникновении патологических новообразований онкогенного характера в результате снижения эффективности Т-лимфоцитов происходят «ускользание» нехарактерных для организма молекулярных структур и, как результат, неконтролируемый рост раковых клеток. В настоящее время для лечения онкологических заболеваний разработаны моноклональные антитела против CTLA-4 [43, 44], способствующие обнаружению антигенных структур и эффективному иммунному ответу. Поскольку уста-

новлено, что CTLA-4 необходим для своевременного купирования потенциального аутоиммунного процесса, возникают сложности с применением моноклональных антител к CTLA-4 при лечении онкологических заболеваний ввиду неизбежных побочных аутоиммунных процессов. Стоит отметить, что данный вопрос в настоящее время весьма актуален и требует дополнительной разработки комбинаций активаторов специфических лимфоцитов и ингибиторов иммунных чек-пойнтов [45]. Относительно аутоиммунных процессов представлен ряд результатов исследований, подтверждающих статистически значимые различия генотипов ряда SNP гена CTLA-4 у пациентов в сравнении со здоровыми когортами населения. Так, L. Kamesh et al. [46] определили GG-генотип, а также наличие G-аллели, полиморфизмов +49 (A<G rs231775) и CT60 (G<A rs3087243) в качестве факторов риска возникновения ГПА (табл. 2). Аналогично в отношении

болезни Грейвса и болезни Хасимото W.H. Ting et al. [47] выявлена достоверная ассоциация с наличием аллели G для полиморфизмов +49 и CT60, что совпадает с результатами исследования Н. Patel et al. [48], выполненного на когорте пациентов с аутоиммунным гипотиреозом. V. Berce et al. [49] установили более высокий иммунологический ответ на терапию при астме у пациентов с генотипом AA в сравнении с гетеро- и гомозиготным аллелями гена CT60. E.J. Carr et al. [50] определили аллель A (G<A rs3087243) в качестве протективного фактора развития ААВ.

Поскольку процесс презентации антигена осуществляется белками МНС, логично предположить, что варианты строения генов, кодирующих данные протеины, могут влиять на ошибочную презентацию генетических паттернов собственного организма, что в реальности подтверждается рядом исследований. Действительно SNP

Таблица 2. Ассоциация SNP с риском развития АНЦА-ассоциированных васкулитов

Ген/Rs	Фактор риска / протективный фактор	Статистический показатель / ссылка
CTLA-4 rs231775 +49 A<G	(G): GG-генотип, а также наличие G-аллели	OR = 1,32; ДИ 1,06–1,65; $p < 0,05$ [46]
CTLA-4 rs3087243 CT60 G<A		OR = 1,48; ДИ 1,18–1,84; $p < 0,05$ [46]
HLA-DPA2 rs3117242 A>G	G	ГПА: OR = 5,39; $p = 3,1 \times 10^{-85}$ МПА: OR = 1,60; $p = 1,3 \times 10^{-3}$ PR3-АНЦА: OR = 7,03; $p = 6,2 \times 10^{-89}$ МРО-АНЦА: OR = 1,55; $p = 3,2 \times 10^{-2}$ [52]
HLA-DPA1 rs9277341 T>A	T	ГПА: $p = 2,78 \times 10^{-73}$; OR = 2,86 МПА: $p = 9,40 \times 10^{-4}$; OR = 1,45 PR3-АНЦА: $p = 4,52 \times 10^{-84}$; OR = 3,69 МРО-АНЦА: $p = 4,55 \times 10^{-20}$; OR = 2,61 [48]
HLA-DPB1 rs3117228 G>T	A	ГПА: $p = 3,64 \times 10^{-21}$; OR = 4,93; ДИ = 3,47–6,99 АНЦА+ $p = 2,08 \times 10^{-23}$; OR = 6,71; 95% ДИ: 4,43–10,17 [35]
HLA-DPB1 rs141530233	delA	ГПА: $p = 3,80 \times 10^{-93}$; OR = 3,82 МПА: $p = 9,45 \times 10^{-5}$; OR = 1,58 PR3-АНЦА: $p = 1,33 \times 10^{-106}$; OR = 6,19 МРО-АНЦА: $p = 3,53 \times 10^{-32}$; OR = 3,93 [35]
HLA-DPB1 rs1042169 G>A, T	G	ГПА: $1,09 \times 10^{-90}$; OR = 3,66 МПА: $2,22 \times 10^{-3}$; OR = 1,40 PR3-АНЦА: $6,53 \times 10^{-106}$; OR = 6,09 МРО-АНЦА: $3,44 \times 10^{-36}$; OR = 4,27 [35]
HLA-DQB1 rs1049072 G>A	A	ГПА: $p = 1,40 \times 10^{-7}$; OR = 1,31 МПА: $p = 4,16 \times 10^{-9}$; OR = 1,89 PR3-АНЦА: $p = 3,82 \times 10^{-3}$; OR = 1,17 МРО-АНЦА: $p = 7,53 \times 10^{-13}$; OR = 1,94 [35]
TLR9 rs352162 T>C	C	ГПА: $p = 6,47 \times 10^{-4}$; OR = 1,27; ДИ 1,11–1,46 PR3-АНЦА: 1,33 (1,14 to 1,54) 0,000213 (0,0026) [65]
TLR9 rs352140 C>A	A	ГПА: $p = 8,68 \times 10^{-4}$; OR = 1,26; ДИ 1,10–1,45 PR3-АНЦА: $p = 7,56 \times 10^{-4}$; OR = 1,29; ДИ 1,11–1,50 [65]
TLR9 rs352139 T>A	A	ГПА: $p = 5,286 \times 10^{-3}$; OR = 1,22; ДИ 1,06–1,39 PR3-АНЦА: $p = 4,501 \times 10^{-3}$; OR = 1,24; ДИ 1,07–1,44 [65]
TLR9 rs5743836 A>G	G	МПА: OR = 1,73; ДИ 1,07–2,80; $p = 2,3 \times 10^{-2}$ [65]

Ген/Rs	Фактор риска / протективный фактор	Статистический показатель / ссылка
SERPINA1 rs28929474 (Z-аллель (T)) C>G, T rs17580 (S-аллель (T)) T>A	T	ГПА: $p = 3,53 \times 10^{-13}$; OR = 2,35 МПА: $p = 2,06 \times 10^{-2}$; OR = 1,88 PR3–АНЦА: $p = 1,29 \times 10^{-13}$; OR = 2,43 [35]
		SZ генотип PR3–АНЦА: $p = 0,002$; OR = 14,72; ДИ 2,26–∞ [82]
		Для PR3/МРО негативного ААВ Наличие S- или Z-аллели $p = 0,03$; OR = 2,74; ДИ 1,12–6,28 SZ генотип $p = 0,01$; OR = 31,81; ДИ 2,45–∞ [82]
PTPN22 rs6679677 C>A, T	A	ГПА: $p = 2,38 \times 10^{-7}$; OR = 1,40 МПА: $p = 8,96 \times 10^{-4}$; OR=1,58 PR3–АНЦА: $p = 7,89 \times 10^{-6}$; OR = 1,36 [35]
PTPN22 rs2476601 A>G, T	A	ГПА: $p = 1,77 \times 10^{-6}$; OR=1,36 МПА: $p = 1,31 \times 10^{-3}$; OR=1,56 PR3–АНЦА: $p = 3,19 \times 10^{-5}$; OR = 1,33 [35]
PRTN3 rs62132293 C>G	G	ГПА: $p = 7,06 \times 10^{-11}$; OR = 1,32 PR3–АНЦА: $p = 3,59 \times 10^{-13}$; OR = 1,39 МРО–АНЦА: $p = 3,22 \times 10^{-5}$; OR = 1,45 [35]
CTLA-4 rs3087243 G<A	A	OR = 0,84; ДИ = 0,75–0,95; $p = 6,4 \times 10^{-3}$ [50]
HLA–DPB1 rs9277554 C>G, T	T	OR = 0,24; $p = 1,92 \times 10^{-50}$; ДИ = 0,20–0,30 [51]

646

генов, кодирующих члены семейства HLA (лейкоцитарные антигены человека), в настоящее время имеют наибольшую статистическую значимость в отношении развития ААВ. Установлено, что аллель С (rs9277554) гена HLA–DPB1 определена в качестве фактора риска развития ГПА [51]. Р.А. Lyons et al. [52] сообщили о результатах GWAS-исследования, в котором обнаружили ассоциацию гена HLA–DPA2 (rs3117242) как с нозологической формой ААВ, так и с конкретным типом антител. В исследовании по ассоциации полиморфных вариантов локусов генов, вовлеченных в формирование аутоиммунного ответа при развитии АНЦА-ассоциированных васкулитов, Р. Merkel et al. [35] определили в качестве факторов риска аллель Т гена HLA–DPA1 (rs9277341), делецию аллели А (rs141530233) и аллель G (rs1042169) гена HLA–DPB1 и с меньшей значимостью аллель А гена HLA–DQB1 (rs1049072).

Значимый вклад в развитие аутоиммунных заболеваний вносит дисрегуляция врожденного иммунитета. В норме рецепторы клеток — участников естественного иммунитета распознают чужеродные молекулярные структуры. TLR (Toll-подобные рецепторы) представляют сигнальные рецепторные молекулы, индуцирующие активацию и экспрессию генов протеинов, специфически влияющих на деструкцию внедряющихся патогенов. Дефекты строения Toll-подобных рецепторов могут приводить как к тяжелым инфекционным поражениям организма, так и к аутоиммунным заболеваниям. Среди наиболее значимых в развитии ААВ выделяют TLR7 и TLR9. Данные рецепторы характерны для многих иммунных клеток, однако преимущественно располагаются на В- и Т-лимфоцитах [53, 54]. Они распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и мо-

лекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP). В аутоиммунных процессах такого рода паттернами распознавания могут являться органеллы клеток организма. TLR7 является РНК-распознающим рецептором, а TLR9 ответствен за ДНК-ассоциированные ауто-антигены [55]. Также TLR9 оказывает активизирующую роль на пролиферацию зародышевых В-лимфоцитов.

Активация Toll-подобных рецепторов приводит к продукции цитокинов, таких как интерферон-α (IFN-α), фактор некроза опухолей α (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6) и др., участвующих в каскаде реакций воспалительного процесса, включая дополнительное созревание В- и Т- лимфоцитов [56, 57]. Существует прямая зависимость синтеза анти-дсДНК от уровня трансляции TLR9 [58–60], что показали М. Chen et al. [61] в эксперименте по внедрению короткой интерферирующей РНК (siRNA) в ген TLR9, с последующим наблюдением улучшения течения СКВ у подопытных мышей ввиду снижения концентрации анти-дсДНК.

В схожем эксперименте S. Werwitzke et al. [62] протестировали на линии мышей, предрасположенных к возникновению системной красной волчанки, возможность снижения продукции анти-дсДНК специфическими моноклональными антителами IgM, что привело к отсрочке протеинурии и снижению тяжести патологии почек. Необходимо отметить, что в более поздних публикациях авторы отмечают наличие усиленного воспалительного процесса при нокаутировании гена TLR9 на мышиных моделях за счет гиперфункции TLR7 [63, 64].

В исследованиях, посвященных генетической детерминированности пациентов к возникновению ААВ во взаимосвязи с вариантами строения гена TLR9, С. Hutmam et al. [65] обнаружили три SNP гена TLR9: rs352162,

rs352140 и rs352139, достоверно ассоциированных с гранулематозом с полиангиитом и наличием PR3-антител, а также локуса rs5743836 с микроскопическим полиангиитом и МПО-антителами. Тестирование ряда генов, кодирующих функционально связанные с TLR9 протеины, таких как rs1800795 гена IL6, rs4251545 гена IRAK4, rs7744 гена MyD88 и rs540386 гена TRAF6, не выявило значимых ассоциативных связей.

A. Ito et al. [66] оценивали различие в частотах аллелей и генотипов девяти локусов в гене TLR9 у пациентов с болезнью Бехчета в сравнении со здоровым населением. В результате выделен один локус, а именно rs352140, с достоверным различием частот. R. Shahin et al. [67] установили ассоциацию генотипа AG локуса rs352139 (TLR9) с повышенным риском возникновения системной красной волчанки, а также с наличием антинуклеарных антител.

Публикаций по ассоциации полиморфизмов гена TLR7 с аутоиммунными заболеваниями крайне мало, а по системными васкулитам они вообще отсутствуют. Вместе с тем T. Sada et al. [68] определили два из восьми изучаемых полиморфизмов (rs5743733 и rs3853839) в ассоциации с болезнью Бехчета, а большей значимостью для женского населения, что обусловлено расположением гена, кодирующего TLR7, в X-хромосоме. I. Raafat et al. [69] обнаружили связь rs3853839 ($p = 0,021$) гена TLR7 с СКВ, однако выборка для исследования представляла 50 пациентов с равным количеством человек в качестве группы сравнения. Полиморфные локусы, ассоциированные с болезнью Бехчета, могут также представлять интерес и в отношении ААВ, однако в настоящий момент данный вопрос не раскрыт. Несомненно, существует необходимость развивать данное направление исследований и дополнять данные о роли SNP гена TLR7 в развитии аутоиммунных заболеваний.

Мишенью аутоиммунной атаки при ААВ является цитоплазма нейтрофилов, являющихся важным компонентом врожденного иммунитета. Нейтрофилы секретируют интерфероны, цитокины, в том числе провоспалительные и гомеостатические, продуцируют ряд ростовых пептидных факторов, а также осуществляют защиту от многоклеточных паразитов. Активация нейтрофилов осуществляется посредством взаимодействия фактора некроза опухоли α (TNF- α), хемоаттрактантов (IL-8), а также липополисахаридов клеточной стенки бактерий, вследствие чего происходит транслокация сериновых протеаз на поверхность нейтрофилов и их секреция в плазму [70]. Нейтрофилы являются продуцентами таких сериновых протеаз, как эластаза нейтрофилов (NE), протеиназа-3 (PR3) и катепсин G (CG), осуществляющих процессинг проформ цитокинов острой фазы воспаления. К примеру, все три протеазы способны активировать провоспалительные цитокины суперсемейства IL-1, такие как IL-1 β , IL-18 и IL-33 [28].

Наиболее важной из вышеуказанных протеаз в отношении ААВ в настоящее время представляется PR3. Данный фермент располагается преимущественно в азурофильных гранулах нейтрофилов и на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов. Механизм влияния PR3 подробно описан на примере развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [71, 72]. В норме PR3 осуществляет процессинг медиаторов острой фазы воспаления при опосредованной презентации интегрированного в организм антигена [73, 74]. При возникновении патологических состояний секретируемая PR3 участвует в деградации тканей, клеток и организма в целом; клеточная фракция PR3 ускоряет апоптоз нейтрофилов,

а мембраносвязанные молекулы PR3 усиливают АНЦА-ассоциированный иммунный ответ [75].

Часть мембранных PR3 является аутоантигенами (mPR+), в свою очередь, (mPR-) не влияют на формирование аутоиммунного ответа. Количественное соотношение (mPR3+/mPR-) на поверхности лейкоцитов с преобладанием mPR3+ является важным диагностическим признаком, характерным для ААВ [76]. Пропорция (mPR3+/mPR-) постоянна для каждого отдельного индивида и, соответственно, генетически детерминирована, однако уровень транскрипции и экспрессии, как гена, кодирующего PR3, так и МПО, вероятно, зависит от эпигенетической регуляции. Так, D.J. Ciavatta et al. [77] отмечают снижение метилирования H3K27me3 с соответствующим увеличением транскрипции и повышением концентрации мРНК PR3 и МПО у пациентов с ААВ относительно группы сравнения, а В.Е. Jones et al. [78] указывают на динамические изменения метилирования промоторных областей генов, кодирующих МПО и PR3. При этом авторы уточняют, что риск рецидива у пациентов, находящихся в ремиссии и без наблюдаемого обратного метилирования изучаемых участков генов, гораздо выше в сравнении с пациентами с адекватной эпигенетической регуляцией генома.

Одним из самых распространенных в организме человека ингибиторов сериновых протеаз является альфа-1 антитрипсин, его трансляция осуществляется с гена SERPINA1. Так как альфа-антитрипсин оказывает блокирующее действие на сериновые протеазы, можно предположить о необходимости баланса уровня продукции альфа-антитрипсина и сериновых протеаз, поскольку активация белков острой фазы может привести как к успешной остановке развития патологического процесса за счет реактивного реагирования в ответ на интеграцию антигенных структур в организм хозяина, так и к хроническим воспалительным состояниям. Функции альфа-антитрипсина не ограничиваются собственно ингибированием сериновых протеаз, данный фермент также важен в индуцировании синтеза ILRA1 — антагониста рецептора IL-1 (IL1R1) [79], который, в свою очередь, ответствен за осуществление противовоспалительного пути [80].

В настоящее время установлено, что уровень синтеза альфа-антитрипсина чрезвычайно важен в развитии ряда заболеваний. В качестве основной причины различного профиля продукции и функционирования альфа-антитрипсина отмечают наличие вариантов молекулярного строения гена SERPINA1, отнесенных к неблагоприятным. В частности, установлено, что Z-аллель (p.Glu342Lys) (rs28929474) и S-аллель (p.Glu264Val) (rs17580) гена SERPINA1 в сочетании ZZ и ZS повышают риск возникновения АНЦА-ассоциированного ГПА васкулита ввиду снижения синтеза альфа-антитрипсина [81, 82]. В исследовании по влиянию полиморфизмов на риски возникновения ААВ W. Li et al. [83] определили в качестве факторов риска rs28929474 суммарно для МПА и ГПА и отдельно, с большей значимостью.

Лечение

Прогресс в понимании механизмов патогенеза ААВ способствовал совершенствованию подходов к лечению и, как следствие, улучшению прогноза у пациентов [84]. Основным методом лечения ААВ является многокомпонентная иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатиками, при этом выбор пре-

паратов, дозы и продолжительность лечения определяют индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания [85]. Выделяют два этапа лечения: индукцию ремиссии, цель которой — быстрое подавление активности заболевания, и поддержание ремиссии, направленное на предотвращение обострений. У пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими проявлениями (в первую очередь при поражении почек и легких) в начале лечения используют высокие дозы ГКС в сочетании с алкилирующим цитостатиком циклофосфамидом или моноклональным анти-телом к CD20-рецепторам В-лимфоцитов (ритуксимабом) [86]. При более легком течении заболевания возможно назначение в качестве альтернативы циклофосфамиду и ритуксимабу метотрексата и микофенолата мофетила. Для поддерживающей терапии используют ритуксимаб в более низкой дозе, азатиоприн, метотрексат или микофенолата мофетил в сочетании с низкими дозами ГКС.

До настоящего времени персонализированный подход к лечению ААВ разработан не в полной мере: оптимальная продолжительность поддерживающего лечения окончательно не установлена, существенные трудности вызывает прогнозирование рецидивов заболевания, кроме того, существенную роль в накоплении необратимых повреждений органов и структуре летальных исходов играют нежелательные явления проводимой иммуносупрессивной терапии, в частности инфекционные осложнения. При этом вопрос о возможности применения генетических маркеров для прогнозирования развития органных поражений, ответа на лечение, выбора оптимальной схемы терапии и риска обострений заболевания изучен недостаточно. В частности, перспективным представляется изучение вариантов генов, кодирующих Fc-рецепторы, которые, по данным отдельных исследований, могут быть ассоциированы с различной степенью риска поражения почек и ответом на иммуносупрессивную терапию ритуксимабом [87, 88]. Принимая во внимание роль активации системы комплемента и эффективность препаратов, блокирующих систему комплемента, в экспериментах на животных и клинических исследованиях, можно предположить влияние вариантов генов, кодирующих белки — регуляторы системы комплемента, на активность заболевания и эффективность новых классов иммуносупрессивных препаратов, в частности антагонистов рецепторов C5a [89].

Хорошо известна ассоциация между наличием PR3–АНЦА и высокого риска развития рецидива ААВ. Однако до настоящего времени не разработаны надежные маркеры, позволяющие индивидуально оценить риск обострений заболевания, особенно в долгосрочной перспективе. Учитывая достоверные ассоциации между носительством PR3–АНЦА и определенными аллелями генов MHC

и SERPINA-1, возникает закономерный вопрос о возможном наличии взаимосвязи между генетическими факторами и вероятностью обострений заболевания.

Заключение

Вопрос этиологии большинства аутоиммунных заболеваний в настоящее время является нераскрытым. Сегодня исследователями используются различные подходы для выявления биологических детерминант, ассоциированных с ААВ. Обнаружение взаимосвязи SNP с различными параметрами ААВ, такими как риск развития заболевания, тяжесть течения, эффективность терапии и др., имеет фундаментальное значение, поскольку дополнительные данные смогут дать обоснованные представления о масштабах проблемы в стране. Кроме того, такого рода информация необходима прежде всего для внедрения в практику превентивных мер и развития системы мониторинга населения с отнесением к группам риска по аутоиммунным заболеваниям. Формирование контингентов риска в отношении ААВ посредством определения SNP-ассоциации, возможно, позволит разработать методики превентивного «сдерживания» аутоиммунных процессов и приведет к раннему и точному обнаружению начинающегося патологического процесса.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены и их результаты опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Н.В. Власенко — сбор и анализ актуальных литературных данных об АНЦА-ассоциированных васкулитах; Н.М. Буланов — предоставление биологических материалов, клинических данных о курации пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами; С.В. Моисеев — предоставление биологических материалов, клинических данных о курации пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами; Т.А. Семенов — сбор и анализ актуальных литературных данных об АНЦА-ассоциированных васкулитах; С.Н. Кузин — сбор и анализ актуальных литературных данных об АНЦА-ассоциированных васкулитах; В.Г. Акимкин — анализ актуальных литературных данных об АНЦА-ассоциированных васкулитах. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63(3):1164–1177. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x>
- Travis WD, Colby TV, Lombard C, et al. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:1112–1125.
- Добронравов В.А., Карунная А.В., Казимирчик А.В., Смирнов А.В.. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клиничко-морфологическая презентация и исходы // *Нефрология.* — 2019. — Т. 23. — № 6. — С. 29–44. [Dobronravov VA, Karunnaya AV, Kazimirchik AV, Smirnov AV. ANCA-associated vasculitis with dominant renal involvement: clinical and morphological presentation and outcomes. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(6):29–44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-29-44>
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1002/art.37715>
- Сафаргалиева Л.Х., Фролова Э.Б., Тухватуллина Г.В., и др. Гранулематоз Вегенера // *Вестник современной клинической медицины.* — 2010. — Т. 3. — Приложение 2. — С. 107–112. [Safargaliev LH, Frolova EB, Tuhvatullina GV, i dr. Granulematoz Vegenera. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.* 2010;3(Prilozhenie2):107–112. (In Russ.)]

6. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res.* 2016;5(2):61–69. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01014>
7. Altinel Acoglu E, Yazilits F, Gurkan A, et al. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in a 4-Year-Old Child: Is Montelukast and/or Clarithromycin a Trigger? *Arch Iran Med.* 2019;22(3):161–163.
8. Liu X, Wang L, Zhou K, et al. A delayed diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated with extensive artery occlusion of lower extremities in children: case report and literature review. *Pediatr Rheumatol.* 2019;17(26). doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0331-8>
9. Eleftheriou D, Gale H, Pilkington C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the UK. *Rheumatology.* 2016;55(7):1263–1272. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew029>
10. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 3):iii42–iii50. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa089>
11. McDermott G, Fu X, Stone JH, et al. Association of Cigarette Smoking with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA Intern Med.* 2020;180(6):870–876. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0675>
12. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res.* 2016;5(2):61–69. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01014>
13. Gómez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1129–1135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.016>
14. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):814–823. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10830>
15. Li J, Cui Z, Long JY, et al. The frequency of ANCA-associated vasculitis in a national database of hospitalized patients in China. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):226. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1708-7>
16. Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, et al. Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(9):1656–1663. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew232>
17. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl 1):i14–i22. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv022>
18. Dartel A, Chaigne B, Moachon L, et al. Levamisole-induced vasculopathy: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):921–926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.07.010>
19. Rozina T, Fastovets S, Lee O, et al. D-penicillamine-induced autoimmune disorders. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1741–1742. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.08.025>
20. Popa ER, Stegeman CA, Kallenberg CG, et al. Staphylococcus aureus and Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res.* 2002;4(2):77–79. doi: <https://doi.org/10.1186/ar392>
21. Ooi JD, Jiang JH, Eggenhuizen PJ, et al. A plasmid-encoded peptide from Staphylococcus aureus induces anti-myeloperoxidase nephritogenic autoimmunity. *Nat Commun.* 2019;10(1):3392. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11255-0>
22. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Staphylococcus Aureus carriage and long-term Rituximab treatment for Granulomatosis with polyangiitis. *Peer J.* 2015;3:e1051. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.1051>
23. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683–692. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140>
24. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, et al. International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):1360–1372. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1628SO>
25. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, et al. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J Clin Med.* 2021;10(7):1446. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10071446>
26. Takai T. Fc receptors and their role in immune regulation and autoimmunity. *J Clin Immunol.* 2005;25(1):1–18. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-005-0353-8>
27. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):91–101. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0145-y>
28. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med.* 2017;23(3):279–287. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
29. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–1412. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40930>
30. Zhao X, Wen Q, Qiu Y, et al. Clinical and pathological characteristics of ANA/anti-dsDNA positive patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Rheumatol Int.* 2021;41:455–462. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04704-3>
31. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis — the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol.* 2015;6:475. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00475>
32. Celhar T, Magalhães R, Fairhurst A-M. TLR7 and TLR9 in SLE: when sensing self goes wrong. *Immunologic Research.* 2012;53(1–3):58–77. doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8270-1>
33. Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(3):394–402. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.13498>
34. Lyons PA, Smith KGC. L31. A GWAS in ANCA-associated vasculitis: Will genetics help re-define clinical classification? *La Presse Médicale.* 2013;42(4):589–591. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.303>
35. Merkel PA, Xie G, Monac PA, et al. Vasculitis Clinical Research Consortium. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated with Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.).* 2017;69(5):1054–1066. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40034>
36. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;75(9):1687–1692. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207601>
37. Lee KS, Kronbichler A, Pereira Vasconcelos DF, et al. Genetic Variants in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Bayesian Approach and Systematic Review. *J Clin Med.* 2019;8(2):266. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8020266>
38. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):98–106. doi: <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>
39. Chambers CA, Cado D, Truong T, et al. Thymocyte development is normal in CTLA-4-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(17):9296–9301. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.17.9296>
40. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multi-organ tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3(5):541–547. doi: [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90125-6](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90125-6)

41. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science*. 1995;270(5238):985–988. doi: <https://doi.org/10.1126/science.270.5238.985>
42. Klocke K, Sakaguchi Sh, Holmdahl R, et al. Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(17):E2383–E2392. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1603892113>
43. Tang F, Du X, Liu M, et al. Anti-CTLA-4 antibodies in cancer immunotherapy: selective depletion of intratumoral regulatory T cells or checkpoint blockade? *Cell Biosci*. 2018;8:30. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0229-z>
44. Zhao Y, Yang W, Huang Y, et al. Evolving Roles for Targeting CTLA-4 in Cancer Immunotherapy. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(2):721–734. doi: <https://doi.org/10.1159/000490025>
45. Чикилева И.О., Шубина И.Ж., Самойленко И.В., и др. Влияние антител к CTLA-4 и PD-1 на содержание их рецепторов мишеней // *Медицинская иммунология*. — 2019. — Т. 21. — № 1. — С. 59–68. [Chikileva IO, Shubina IZh, Samoylenko IV, et al. Influence of antibodies against CTLA-4 and PD-1 upon quantities of their target receptors. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya*. 2019;21(1):59–68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-59-68>
46. Kamesh L, Heward JM, Williams JM, et al. CT60 and +49 polymorphisms of CTLA 4 are associated with ANCA-positive small vessel vasculitis. *Rheumatology*. 2009;48(12):1502–1505. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep280>
47. Ting WH, Chien MN, Lo FS, et al. Association of Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA4) Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease in Children and Adults: Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154394. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154394>
48. Patel H, Mansuri MS, Singh M, et al. Association of Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4) and Thyroglobulin (TG) Genetic Variants with Autoimmune Hypothyroidism. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149441. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149441>
49. Berce V, Potocnik U. Functional polymorphism in CTLA4 gene influences the response to therapy with inhaled corticosteroids in Slovenian children with atopic asthma. *Biomarkers*. 2010;15(2):158–166. doi: <https://doi.org/10.3109/13547500903384318>
50. Carr EJ, Niederer HA, Williams J, et al. Confirmation of the genetic association of CTLA4 and PTPN22 with ANCA-associated vasculitis. *BMC Med Genet*. 2009;10:121. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-121>
51. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2457–2468. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38036>
52. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367(3):214–223. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108735>
53. Santiago-Raber ML, Baudino L, Izui S. Emerging roles of TLR7 and TLR9 in murine SLE. *J Autoimmun*. 2009;33(3–4):231–238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.10.001>
54. Santiago-Raber ML, Dunand-Sauthier I, Wu T, et al. Critical role of TLR7 in the acceleration of systemic lupus erythematosus in TLR9-deficient mice. *J Autoimmun*. 2010;34(4):339–348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.11.001>
55. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:98–108. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00544-4>
56. Sakata K, Nakayamada S, Miyazaki Y, et al. Up-Regulation of TLR7-Mediated IFN- α Production by Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1957. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01957>
57. Wang Y, Liang J, Qin H, et al. Elevated expression of miR-142-3p is related to the pro-inflammatory function of monocyte-derived dendritic cells in SLE. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):263. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1158-z>
58. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(11):823–835. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1957>
59. Capolunghi F, Rosado MM, Cascioli S, et al. Pharmacological inhibition of TLR9 activation blocks autoantibody production in human B cells from SLE patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2281–2289. doi: [10.1093/rheumatology/keq226](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq226)
60. Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, et al. Role of pathogenic auto-antibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):145–149. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem327>
61. Chen M, Zhang W, Xu W, et al. Blockade of TLR9 signaling in B cells impaired anti-dsDNA antibody production in mice induced by activated syngenic lymphocyte-derived DNA immunization. *Mol Immunol*. 2011;48(12–13):1532–1539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.04.016>
62. Werwitzke S, Trick D, Kamino K, et al. Inhibition of lupus disease by anti-double-stranded DNA antibodies of the IgM isotype in the (NZB x NZW)F1 mouse. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3629–3638. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21379>
63. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:98–108. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00544-4>
64. Celhar T, Magalhães R, Fairhurst A-M. TLR7 and TLR9 in SLE: when sensing self goes wrong. *Immunologic Research*. 2012;53(1–3):58–77. doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8270-1>
65. Husmann CA, Holle JU, Moosig F, et al. Genetics of toll like receptor 9 in ANCA associated vasculitides. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;73(5):890–896. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202803>
66. Ito A, Ota M, Katsuyama Y, et al. Lack of association of Toll-like receptor 9 gene polymorphism with Behçet's disease in Japanese patients. *Tissue Antigens*. 2007;70(5):423–426. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2007.00924.x>
67. Shahin RMH, El Khateeb E, Khalifa RH, et al. Contribution of Toll-Like Receptor 9 Gene Single-Nucleotide Polymorphism to Systemic Lupus Erythematosus in Egyptian Patients. *Immunological Investigations*. 2016;45(3):235–242. doi: <https://doi.org/10.3109/08820139.2015.1137934>
68. Sada T, Ota M, Katsuyama Y, et al. Association analysis of Toll-like receptor 7 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patients. *Human Immunology*. 2011;72(3):269–272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.12.007>
69. Raafat II, El Guindy N, Shahin RMH, et al. Toll-like receptor 7 gene single nucleotide polymorphisms and the risk for systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Einzel-nukleotidpolymorphismen im Toll-like-receptor-7-Gen (TLR7) und das Risiko eines systemischen Lupus erythematosus: eine Fall-Kontroll-Studie. Z Rheumatol*. 2018;77(5):416–420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0283-7>
70. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol*. 1999;65(2):137–150. doi: <https://doi.org/10.1002/jlb.65.2.137>
71. Jerke U, Hernandez DP, Beaudette P, et al. Neutrophil serine proteases exert proteolytic activity on endothelial cells. *Kidney Int*. 2015;88(4):764–775. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.159>
72. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol*. 1999;65(2):137–150. doi: <https://doi.org/10.1002/jlb.65.2.137>
73. Joosten LA, Netea MG, Fantuzzi G, et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive inter-

- leukin-1beta. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3651–3662. doi: <https://doi.org/10.1002/art.25006>
74. Kessenbrock K, Fröhlich L, Sixt M, et al. Proteinase 3 and neutrophil elastase enhance inflammation in mice by inactivating anti-inflammatory progranulin. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2438–2447. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI134694>
 75. Korkmaz B, Lesner A, Guarino C, et al. Inhibitors and Antibody Fragments as Potential Anti-Inflammatory Therapeutics Targeting Neutrophil Proteinase 3 in Human Disease. *Pharmacol Rev.* 2016;68(3):603–630. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.115.012104>
 76. Witko-Sarsat V, Lesavre P, Lopez S, et al. A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(6):1224–1233.
 77. Ciavatta DJ, Yang J, Preston GA, et al. Epigenetic basis for aberrant upregulation of autoantigen genes in humans with ANCA vasculitis. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3209–3219. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI40034>
 78. Jones BE, Yang J, Muthigi A, et al. Gene-Specific DNA Methylation Changes Predict Remission in Patients with ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1175–1187. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050548>
 79. Lewis EC, Mizrahi M, Toledano M, et al. alpha1-Antitrypsin monotherapy induces immune tolerance during islet allograft transplantation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(42):16236–16241. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0807627105>
 80. Srinivasan L, Harris MC, Kilpatrick LE. Cytokines and Inflammatory Response in the Fetus and Neonate. *Fetal and Neonatal Physiology.* 2017;1241–1254.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35214-7.00128-1>
 81. Seixas S, Marques PI. Known Mutations at the Cause of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency an Updated Overview of SERPINA1 Variation Spectrum. *Appl Clin Genet.* 2021;14:173–194. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S257511>
 82. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3760–3767. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27742>
 83. Li W, Huang H, Cai M, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Update: Genetic Pathogenesis. *Front Immunol.* 2021;12:624848. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624848>
 84. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И., и др. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2014. — Т. 23. — № 1. — С. 32–37. [Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI, et al. Izmenenie klinicheskogo techeniya i prognoza granulematoza s poliangiitom (Vegenera): rezul'taty 40-letnego nabljudeniya. *Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2014;23(1):32–37. (In Russ.)]
 85. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Practice Guideline Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583–1594. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>
 86. Буланов Н.М., Козловская Н.Л., Тао Е.А., и др. Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2020. — Т. 29. — № 4. — С. 72–84. [Bulanov NM, Kozlovskaya NL, Tao EA, et al. Evidence-based treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. *Sovremennye podhody k lecheniju ANCA-associrovannyh vaskulitov s porazheniem pochek s pozicij mediciny, osnovannoj na dokazatel'stvah. Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(4):72–84. (In Russ.)] doi: [10.32756/0869-5490-2020-4-72-84](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-72-84)
 87. Kelley JM, Monach PA, Ji C, et al. IgA and IgG antineutrophil cytoplasmic antibody engagement of Fc receptor genetic variants influences granulomatosis with polyangiitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(51):20736–20741. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1109227109>
 88. Robledo G, Márquez A, Dávila-Fajardo CL, et al. Association of the FCGR3A-158F/V gene polymorphism with the response to rituximab treatment in Spanish systemic autoimmune disease patients. *DNA Cell Biol.* 2012;31(12):1671–1677. doi: <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1799>
 89. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2756–2767. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.201611179>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Власенко Наталья Викторовна, научный сотрудник [*Natalia V. Vlasenko*, Research Associate]; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3с6, Korolenko str., 107076, Moscow, Russia]; e-mail: vlasenko@cmd.su, SPIN-код: 1933-5968, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

Буланов Николай Михайлович, к.м.н, доцент [*Nikolay M. Bulanov*, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: nmbulanov@gmail.com, SPIN-код: 7408-5706, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Моисеев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор [*Sergey V. Moiseev*, MD, PhD, Professor]; e-mail: moiseev_s_v@staff.sechenov.ru, SPIN-код: 3462-7884, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Семененко Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор [*Tatiana A. Semenenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: meddy@inbox.ru, SPIN-код: 8375-2270, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Кузин Станислав Николаевич, д.м.н., профессор [*Stanislav N. Kuzin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: kuzin@cmd.su, SPIN-код: 1372-7623, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>

Акимкин Василий Геннадиевич, д.м.н., академик РАН [*Vasily G. Akimkin*, MD, PhD, Academician of the RAS]; e-mail: akimkin@pcr.ms, SPIN-код: 4038-7455, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>