

К.В. Савостьянов^{1, 2}, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Д.А. Чистяков^{1, 3}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Ассоциация генов, не кодирующих компоненты главного комплекса гистосовместимости, с ювенильным идиопатическим артритом

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое хроническое ревматическое заболевание у детей. Выделяют 7 вариантов ЮИА, которые имеют как общие, так и различающиеся клинические признаки. При этом объединяющим симптомом для всех субтипов является артрит (воспалительное поражение суставов). Гены главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) человека, по всей видимости, представляют собой основной локус предрасположенности к ЮИА, который объясняет приблизительно 17% генетической предрасположенности к 6 вариантам ЮИА. Ассоциация генов ГКГ с системным ЮИА не установлена. В результате применения различных методов генетического анализа, включая исследования типа случай–контроль, полногеномный поиск ассоциаций и метаанализ, было открыто более 20 генетических локусов, не относящихся к генам ГКГ, предрасполагающих к различным вариантам ЮИА. По меньшей мере половина данных локусов являются общими для ЮИА и ревматоидного артрита, тем самым указывая на общность патогенных механизмов обоих заболеваний. Новые открытия в этой области также свидетельствуют о весьма вероятной роли эпигенетических нарушений в патогенезе ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, генетическая ассоциация, предрасположенность, полиморфизм, ревматоидный артрит.

(Вестник РАМН. 2014; 9–10: 83–94)

83

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое многофакторное, заболевание, развивающееся у детей в возрасте младше 16 лет [1]. Международная лига ревматологических ассоциаций выделяет 7 вариантов ЮИА: системный, олигоартикулярный (персистирующий и распространившийся) полиартикулярный (положительный или отрицательный по ревматоидному фактору), артрит, ассоциированный

с энтезитом, псориатический артрит, а также недифференцированный артрит [2].

Частота заболеваемости ЮИА в Северной Америке и Европе варьирует от 16 до 160 случаев на 100 000 детей с увеличением числа заболевших от 4 до 14 в год [3]. У европеоидов олигоартикулярный ЮИА является наиболее распространенным вариантом заболевания, диагностируемым в 50% случаев [3]. У больных олигоартикулярным ЮИА на момент дебюта и в течение первых 3 мес заболевания поражается четыре или меньше су-

K.V. Savost'yanov¹, E.I. Alexeeva^{1, 2}, D.A. Chistiakov^{1, 3}

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Contribution OF Non-HLA Genes to Juvenile Idiopathic Arthritis Susceptibility

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatologic disease in children. JIA is a group of disorders that share the clinical manifestation of chronic joint inflammation. The Human Leukocyte Antigen region (HLA) seems to be a major susceptibility locus for JIA that is estimated to account for 17% of familial segregation of the disease. Genome-wide association studies (GWAS), case-control studies and meta-analyses of the post-GWAS era revealed over 20 non-HLA loci conferring susceptibility to JIA. At least a half of those are shared between JIA and rheumatoid arthritis, an adult rheumatic disease, thereby suggesting for similarity of pathogenic mechanisms of both diseases. New findings also suggest for a likely role of epigenetic alterations in the pathogenesis of JIA that should be investigated in the future.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, genetic association, susceptibility, polymorphism, rheumatoid arthritis.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 83–94)

ставов. При этом у некоторых детей заболевание со временем прогрессирует и приобретает полиартикулярный характер течения. Полиартикулярный ЮИА, отрицательный по ревматоидному фактору (РФ), является вторым по частоте встречаемости вариантом болезни. Его диагностируют у 10–15% больных ЮИА, и он характеризуется поражением более четырех суставов на момент дебюта. Положительный по РФ полиартикулярный ЮИА клинически сходен с ревматоидным артритом (РА) взрослых и встречается редко. Системный артрит занимает 3-е по распространенности место. В популяциях европеоидов системный артрит в структуре ЮИА составляет 5–15%, в Японии — 50%, в Российской Федерации — 22%. В отличие от других вариантов ЮИА, системный артрит сопровождается высокой температурой тела, сыпью, сплено- и гепатомегалией, полисерозитом и поражением лимфатических узлов. Артритом, связанным с энтезитом, в среднем болеют менее 5% детей с ЮИА. Псориагический артрит встречается у европеоидов крайне редко.

ЮИА развивается в результате взаимодействия многих генетических и негенетических факторов. Поскольку ЮИА объединяет разнородные по своему клиническому проявлению субтипы, приводящие к хроническому поражению суставов, генетические факторы, определяющие патогенез отдельных вариантов ЮИА, могут быть общими. Также следует отметить, что локусы предрасположенности к ЮИА могут быть связаны и с другими аутоиммунными заболеваниями. Данная гипотеза поддерживается случаями ЮИА, сочетающегося с такими аутоиммунными болезнями, как сахарный диабет (СД) 1-го типа [4], аутоиммунный тиреоидит [5] и целиакия [6].

Генетическая компонента вносит существенный вклад в развитие ЮИА. Близнецовые методы генетического анализа показали 25–40% степень конкордантности ЮИА у однойцевых близнецов, что значительно выше частоты встречаемости данного заболевания в общей популяции, достигающей в среднем одного случая на 1000 человек [7], тогда как заболеваемость ЮИА в sibсовых парах примерно в 15–30 раз выше распространенности ЮИА в общей популяции [4]. Таким образом, величина семейного риска (λ_s) для ЮИА варьирует от 15 до 30, что сопоставимо с λ_s для СД 1-го типа. Более того, отмечено, что sibсовые пары обнаруживают значительную конкордантность по отношению к возрасту манифестации, течению и степени тяжести ЮИА [4].

Считается, что гены главного комплекса гистосовместимости (ГКГ, англ. *HLA* — Human Leukocyte Antigen) человека являются главным локусом предрасположенности к ЮИА, объясняющим приблизительно 17% семейной кластеризации (λ_s) заболевания [8]. К настоящему времени проведено множество исследований, касающихся оценки роли генов *HLA* в патогенезе ЮИА, причем ассоциация нескольких локусов *HLA* была подтверждена в различных этнических группах. Например, для генов *HLA* класса I была неоднократно продемонстрирована ассоциация аллелей *HLA-A2* и *HLA-B27* у больных ЮИА с недифференцированным спондилоартритом [9, 10].

Олигоартикулярный артрит ассоциирован с такими аллелями *HLA* класса II, как *DRB1*01*, *DRB1*08*, *DRB1*11*, *DRB1*13*, *DPB1*02*, *DQB1*04* (предрасполагающие варианты), *DRB1*04* и *DRB1*07* (протективные варианты) [8]. Ассоциаций системного ЮИА с генами *HLA* не установлено. Генетическая ассоциация локуса *HLA* с различными вариантами ЮИА подробно описана в ряде недавних обзоров [8–10]. В связи с этим в настоящем обзоре мы решили охарактеризовать связь генов, не относящихся к локусу *HLA*, с развитием ЮИА.

Гены предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту, обнаруженные в популяционных исследованиях типа случай–контроль

Подход с использованием генов-кандидатов широко применяли в исследованиях генетической предрасположенности к ЮИА. В течение последних 40 лет было изучено свыше 100 генов на предмет возможной связи их наличия с развитием ЮИА [8]. Однако успехи, достигнутые при использовании данного подхода, оказались весьма скромными. Низкая эффективность подобного рода исследований может быть в значительной мере обусловлена небольшими размерами выборок, которые повышают риск получения ложноположительных результатов. Только для двух локусов генетическая ассоциация с заболеванием была продемонстрирована более чем в двух широко-масштабных исследованиях типа случай–контроль. Это гены тирозиновой фосфатазы типа 22 (*PTPN22*; маркер rs2467701) и α -субъединицы рецептора интерлейкина 2 (*IL2RA*; rs2104286; табл. 1) [11].

PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22). Ассоциация между ЮИА и мононуклеотидными полиморфными маркерами (SNPs — single nucleotide polymorphisms) rs2467701 [odds ratio (OR) = 1,64, $p = 1,9 \times 10^{-13}$], rs6679677 (OR = 1,58, $p = 1,98 \times 10^{-12}$) и rs2488457 (OR = 1,32, $p = 6,74 \times 10^{-8}$), расположенными в гене *PTPN22*, была показана и затем подтверждена у европеоидов США [12]. Для двух маркеров из трех достоверность ассоциации достигла значения $5,0 \times 10^{-8}$, принимаемого в качестве порогового показателя в поиске геномных ассоциаций. В целом аллель T гена *PTPN22* (полиморфизм C1858T; rs2467701) показал наиболее значимую связь с ЮИА в европейских популяциях (OR = 1,311, $p < 1,0 \times 10^{-8}$) [13].

Нуклеотидная замена *c.1858C>T* гена *PTPN22* приводит к аминокислотной замене аргинина на триптофан (R620W) в молекуле лимфоидной тирозиновой фосфатазы Lyp, которая специфически экспрессируется в иммунных клетках и играет роль в ингибировании сигналов от T- и B-клеточных рецепторов. Вариант Lyp 620W более активен, чем Lyp 620R, и это приводит к выраженной способности к супрессии сигнала от T-клеточного рецептора [14]. Показано, что наличие аллеля высокого риска 1858T в гене *PTPN22* имеет непосредственное

Таблица 1. Ассоциация генов *PTPN22* и *IL2RA* с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) у европеоидов США и Великобритании

Ген	SNP	Больные ЮИА, n	Здоровые индивиды, n	OR (95% ДИ)	p	Источник
<i>PTPN22</i>	rs2467701	661 (британцы)	595 (британцы)	1,6 (1,23–2,09)	0,0005	[11]
<i>PTPN22</i>	rs2467701	320 (американцы)	555 (американцы)	1,41 (1,12–1,97)	0,04	[12]
<i>IL2RA</i>	rs2104286	654 (британцы)	3849 (британцы)	0,76 (0,66–0,88)	0,0002	[11]
<i>IL2RA</i>	rs2104286	747 (американцы)	1161 (американцы)	0,84 (0,65–0,99)	0,05	[11]

Примечание (здесь и в табл. 2–4). SNP — однонуклеотидные полиморфизмы, OR — отношение рисков (odds ratio), ДИ — доверительный интервал.

отношение к дефектам в регуляции и нарушениям центральной и периферической толерантности В лимфоцитов. Кроме того, вариант Lyr 620W более чувствителен к деградации с участием цитоплазматической протеазы кальпаина, что в итоге ведет к снижению содержанию данного варианта и гиперактивности Т и В клеток. Благодаря ключевой роли в иммунной регуляции наличие predisposing аллеля 1858T гена *PTPN22* может усиливать риск нарушения иммунной толерантности, повышенной активности дендритных клеток и индукции многочисленных аутоиммунных болезней, включая СД 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, системную красную волчанку, витилиго, системный склероз, миастению, РА и ЮИА [15].

IL2RA (interleukin 2 receptor alpha chain). Первоначальная ассоциация между маркером rs2104286 в гене *IL2RA* и развитием ЮИА не была подтверждена в независимой группе из 445 североамериканских детей, больных артритом, и 643 здоровых индивидуумов [16], поэтому положительные результаты о связи данного маркера с ЮИА, обнаруженные Hinks и соавт. [11], необходимо подтвердить. Данный SNP находится в положении *c.64+5006A>G* первого интрона гена *IL2RA* и является функционально значимым. Недавно Butterg и соавт. [17] сообщили о дифференциальном аллелеспецифическом связывании транскрипционного фактора TFAP4 с аллелем А маркера rs2104286. Данный факт является экспериментальным свидетельством возможных *cis*-регуляторных эффектов данного варианта на дифференциальную экспрессию гена *IL2RA*. Кроме того, для маркера rs2104286 и ряда других SNPs, связанных с ЮИА, была показана ассоциация с уровнями растворимой изоформы IL2RA (sIL2RA), не имеющей трансмембранного и цитоплазматического домена, в сыворотке крови [18].

Локус *IL2RA* представляет собой ген, связанный с несколькими аутоиммунными заболеваниями, включая ЮИА, СД 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, множественный склероз и ревматоидный артрит (РА) взрослых. Данный локус кодирует α -субъединицу рецептора интерлейкина (ИЛ) 2, которая связывает этот цитокин и имеет критическое значение в регуляции функции Т лимфоцитов [19]. Экспрессия рецептора IL2RA наблюдается в активированных Т клетках, включая регуляторные CD4+CD25+ Т клетки (Tregs). Повышенное содержание sIL2RA в сыворотке крови было зарегистрировано при аутоиммунных заболеваниях, в т.ч. при ЮИА [20]. Повышенная концентрация растворимого IL2RA у пациентов с ЮИА может быть полезна в качестве перспективного диагностического биомаркера синдрома активации макрофагов, сопровождающегося острой воспалительной реакцией в результате избыточной экспансии Т клеток и гемофагоцитирующих макрофагов.

Наблюдаемая корреляция между повышенным содержанием sIL2RA и генетическими вариантами *IL2RA*, связанными с аутоиммунными заболеваниями, объясняет патофизиологическую значимость этих полиморфных вариантов. У больных ЮИА содержание CD4+CD25+ Tregs снижено, а их иммуноингибиторная функция нарушена [21]. Поскольку sIL2RA способен связывать ИЛ 2, избыточное содержание растворимой изоформы IL2RA может приводить к недостатку ИЛ 2 для поддержания нормального развития и пролиферации CD4+CD25+Tregs. Последнее может обусловить уменьшение популяции и ослабление регуляторной функции CD4+CD25+ Tregs у носителей аллелей *IL2RA*, связанных с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний. Однако у больных ЮИА следует изучить связь между содержа-

нием sIL2RA в сыворотке крови, числом и функцией CD4+CD25+ Tregs и наличием вариантов гена *IL2RA* высокого риска.

Гены предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту, обнаруженные в результате полногеномного поиска ассоциаций

Геномный поиск ассоциаций представляет собой высокотехнологичную стратегию для идентификации маркеров, ассоциированных с каким-либо заболеванием, в масштабах всего генома с использованием высокоплотных SNP-панелей и крупномасштабных популяционных выборок. Внедрение данного подхода в генетику многофакторных заболеваний человека в 2006–2007 гг. привело к быстрому открытию многочисленных этиологических вариантов, имеющих слабый генетический эффект, который трудно обнаружить с помощью традиционного анализа типа случай–контроль.

VTCN1 (V-set domain-containing T-cell activation inhibitor 1). Первый полногеномный скрининг локусов предрасположенности к ЮИА был проведен в Великобритании [22]. Исследователи нашли 112 SNPs, достоверно ассоциированных с заболеванием. Позднее ассоциация 6 из 112 маркеров была подтверждена в валидационной группе. Наиболее сильную связь с ЮИА наблюдали для маркера rs2187684, расположенного между генами *HLA-DRB1* и *HLA-DQB1*. Тем самым был подтвержден основной вклад локуса *HLA* в предрасположенность к ЮИА. Второй по силе сигнал был обнаружен для маркера rs2358820, расположенного в гене *VTCN1*, кодирующего ингибитор активации Т клеток. Последующее тонкое картирование в локусе *VTCN1* продемонстрировало наиболее значимую ассоциацию для двух маркеров — rs10923223 и rs12046117 (OR = 1,45 и 1,68, соответственно), расположенных в интроне 1 данного гена (табл. 2). Интересно отметить, что маркер rs12046117 показал существенную ассоциацию с РА у голландцев и в двух независимых скандинавских популяционных выборках [23], а также достоверную связь с системной красной волчанкой в нескольких группах североамериканских европеоидов [24]. На основании вышеупомянутых фактов ген *VTCN1* можно считать вероятным кандидатом на связь с несколькими аутоиммунными болезнями. К сожалению, ни один из полиморфных вариантов *VTCN1*, ассоциированных с ЮИА, не достиг порогового значения, необходимого для установления полигеномной ассоциации. Во втором полногеномном сканировании локусов, predisposing к ЮИА, с использованием расширенных популяционных выборок, ассоциация данного гена не была подтверждена [25].

Ген *VTCN1* является потенциальным кандидатом на связь с аутоиммунными заболеваниями, кодируя белок В7-Н4, являющийся членом сверхсемейства молекул-костимуляторов В7 и выступающий в роли ингибитора активации Т клеток. Данный белок экспрессируется в активированных иммунных клетках, таких как Т и В лимфоциты, моноциты и дендритные клетки. Была показана способность этого белка ингибировать пролиферацию Т клеток и синтез ИЛ 2 с использованием молекулярных механизмов, основанных на супрессии активации сигнальных ERK, JNK и AKT, но не ZAP70 или LCK [26]. Хотя точная роль белка В7-Н4 в патогенезе ЮИА неизвестна, он может ингибировать воспаление, инициируемое аутореактивными Т клетками, в суставах больных ЮИА.

Таблица 2. Гены предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту, обнаруженные в результате полигенного поиска ассоциаций

Ген	SNP	Популяция	Популяционная когорта: случай–контроль	OR (95% ДИ)	p	Источник
<i>VTGN1</i>	rs2358820	Британцы	279/184	0,4 (0,23–0,68)	0,0004	[22]
			321/2024	0,45 (0,26–0,78)	0,03	
			654/1847	0,68 (0,52–0,89)	0,005	
<i>C3orf1 / CD80 (3q13)</i>	rs4688011	Американцы Смешанная выборка из американцев и европейцев	814/658	1,37 (1,17–1,69)	1,88×10 ⁻⁶ 3,6×10 ⁻⁷	[25] [25]
			1744/7010			
Около <i>JMJD1C (10q21)</i>	rs6479891	Американцы Смешанная выборка из американцев и европейцев	814/658 1744/7010	1,59 (1,31–1,97)	6,1×10 ⁻⁸ 4,3×10 ⁻⁵	[25] [25]
<i>REEP3 / JMJD1C</i>	rs12411988	Американцы Смешанная выборка из американцев и европейцев	814/658 1744/7010	1,57 (1,29–1,95)	1,16×10 ⁻⁷ 2,71×10 ⁻⁵	[25] [25]
Около <i>NRBF2 / JMJD1C</i>	rs10995450	Американцы Смешанная выборка из американцев и европейцев	814/658 1744/7010	1,31 (1,08–1,61)	6,74×10 ⁻⁵ 5,39×10 ⁻⁵	[25] [25]

86

Хромосомная область 10q21 (*NRBF2/JMJD1C/REEP3; nuclear receptor binding factor 2/ jumonji domain containing 1C / receptor accessory protein 3*). В результате второго полногеномного сканирования с привлечением популяционных выборок европеоидов США и Европы было обнаружено четыре новых SNPs, ассоциированных с ЮИА [25]. Три из них (rs6479891, rs12411988 и rs10995450) расположены в кластере генов *NRBF2/JMJD1C/REEP3* на хромосоме 10q21 (см. табл. 2). Маркер rs10995450 локализован в промоторной области гена *NRBF2*, который кодирует регуляторный фактор 2, связывающийся с несколькими ядерными рецепторами, включая *PPARA*, *PPARD* и *PPARG*. При связывании с рецептором *NRBF2* действует как активатор транскрипции. Ген *JMJD1C* кодирует гистоновую деметилазу, вовлеченную в коактивацию андрогенового рецептора и контроль биосинтеза стероидов. Маркер rs12411988 расположен в первом интроне гена *REEP3*, продуктом которого является транскрипционный регулятор 3, усиливающий экспрессию. *REEP3* является членом семейства белков *REEP*, содержащих т.н. домен *TB2/DP1 HVA22*, который участвует в регуляции внутриклеточного транспорта и секреции ряда вновь синтезированных белков. *REEP3* усиливает экспрессию рецепторов запаха и вкуса у млекопитающих, тогда как мутации в данном гене приводят к нарушениям развития нервной ткани [27]. Среди вышеупомянутых ген *JMJD1C*, по всей видимости, является наилучшим функциональным кандидатом на связь с ЮИА, поскольку он регулирует синтез стероидов, чья роль в регуляции иммунной системы общеизвестна. Например, андростеновые стероиды активируют иммунитет для того, чтобы усилить устойчивость к летальным инфекциям и смертельным дозам радиации. Необходимо в будущем провести детальный анализ функциональной связи между ЮИА и маркерами риска, расположенными в локусе *JMJD1C*. Практически неизученная к настоящему моменту активность гистоновой деметилазы у продукта гена *JMJD1C* свидетельствует о вовлеченности эпигенетических механизмов в патогенез ЮИА. В экспрессионном анализе, проведенном Thompson и соавт. [25], показано, что SNPs rs6479891 и rs12411988, локализованные в гене *JMJD1C*, обладают *cis*-регуляторным эффектом на экспрессию данного гена, что указывает на их функциональную значимость.

Хромосомная область 3q13 (*C3orf1/CD80*). Thompson и соавт. [25] также обнаружили ассоциацию между ЮИА и маркером rs4688011, картированным в интроне 4 гена *C3orf1*, который кодирует *TIMMDC1* — транслоказу, расположенную на внутренней мембране митохондрий (см. табл. 2). Этот белок имеет четыре трансмембранных домена, которые являются эволюционно консервативными у различных видов. Однако вряд ли данный белок вовлечен в патогенез ЮИА. Рядом с геном *C3orf1* расположен ген *CD80*, являющийся гораздо более «привлекательным» функциональным кандидатом. *CD80* (или *B7-1*) — это трансмембранный рецептор на поверхности клеток, представляющих антигены, который работает совместно с рецептором *CD86 (B7-2)* в ходе активации Т-клеток. Тандем *CD80 / CD86* связывает молекулы ко-стимуляторов *CD28*, что приводит к активации Т-клеток и *CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)*, что, наоборот, ингибирует активацию Т-лимфоцитов и приводит к индукции иммунной толерантности. Следовательно, сигнальный каскад *CD28 / CD80 / CD86 / CTLA-4* выступает в качестве ключевого регулятора активации Т-клеток, индукции иммунной толерантности и гомеостаза *CD4+CD25+ Tregs* [28].

В дендритных клетках, выделенных из синовиальной жидкости больных ЮИА, по сравнению с дендритными клетками периферической крови была отмечена повышенная экспрессия антигенов *CD80, CD86* и *CD40* [29]. Данное наблюдение свидетельствует о более высокой степени созревания и, следовательно, повышенной способности синовиальных дендритных клеток представлять антигены. Аналогично, в суставах больных ЮИА Morbach и соавт. [30] показали увеличение числа синовиальных В-клеток памяти, которые имели как высокую экспрессию *CD80/CD86*, так и способность активировать аллогенные Т-лимфоциты и индуцировать противовоспалительный фенотип Т-клеток-хелперов 1-го типа (T_{H1}) по сравнению с В-клетками периферической крови. Таким образом, присутствие популяции дендритных клеток и В-лимфоцитов, имеющих высокую экспрессию *CD80/CD86* в суставной жидкости больных ЮИА, может служить в качестве биомаркера воспаления, связанного с ЮИА.

В будущем внутри генного кластера *C3orf1/CD80* необходимо найти этиологический маркер. Для маркера

rs4688011 была показана связь с количественными изменениями в экспрессии обоих генов [25]. Данный маркер лежит внутри расширенного геномного гаплотипа, общего для генов *C3orf* и *CD80*. Следовательно, данный SNP может иметь высокую вероятность неравновесного сцепления с функциональным этиологическим маркером, находящимся в гене *CD80*.

Гены предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту, обнаруженные в результате скрининга локусов, показавших ранее ассоциацию с ревматоидным артритом

С использованием метода полногеномного сканирования было открыто достаточно много генетических вариантов, каждый из которых вовлечен в патогенез нескольких аутоиммунных заболеваний. Поскольку молекулярный механизм патогенеза аутоиммунных и воспалительных заболеваний имеет ряд сходных черт, они также могут иметь общие гены предрасположенности. В связи с этим генетики стали исследовать локусы, для которых была доказана ассоциация с такой аутоиммунной болезнью, как РА, на возможную связь с ЮИА. Последующие генетические исследования показали наличие локусов, вовлеченных в этиологию как ЮИА, так и РА.

TRAF1/C5 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 1/complement component 5). В первичном анализе де-

вяти локусов, ранее показавших ассоциацию с РА, были обнаружены два (*STAT4* и *TRAF1/C5*), которые показали строгую связь с ЮИА (табл. 3) [31]. Для двух других локусов (*TNFAIP3* и *PRKCCQ*) наблюдаемая ассоциация была не такой значимой. В ранних исследованиях, касающихся связи гена *TRAF1/C5* с ЮИА, были получены неоднозначные результаты. Маркер rs10818488 показал ассоциацию с полиартикулярным ЮИА (OR =1,46, p=0,004) у голландцев [32], тогда как у европеоидов США была описана слабая ассоциация между маркером rs3761847 и ЮИА (OR =1,45, p =0,03551) [33]. Однако при анализе независимой выборки североамериканских европеоидов связь между маркером rs3761847 и ЮИА не была подтверждена [16]. Таким образом, результаты, полученные Hinks и соавт. [31], подтвердили наличие ассоциации локуса *TRAF1/C5* с ЮИА.

Гены *TRAF1* и *C5* лежат по соседству друг с другом на хромосоме 9q33-34. Первый из них кодирует фактор 1, связывающийся с рецептором фактора некроза опухоли TNFR и являющийся членом семейства белков TRAF, которые опосредуют проведение сигнала от различных рецепторов семейства TNFR. Гетеродимерный комплекс TRAF1 / TRAF2 контролирует активацию протеинкиназ MAPK8 / JNK и ядерного фактора транскрипции NF-κB в результате стимулирующего воздействия фактора некроза опухоли (ФНО) α. В результате данной активации происходит транслокация NF-κB в ядро, сопровождающаяся последующей индукцией экспрессии многочис-

Таблица 3. Новые гены предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту (ЮИА), обнаруженные в результате скрининга локусов, ранее показавших ассоциацию с ревматоидным артритом

Ген	SNP	Больные ЮИА, n	Здоровые индивиды, n	OR (95% ДИ)	p	Источник
<i>STAT4</i>	rs11889341	1054 (британцы)	3531 (британцы)	1,24 (1,1–1,39)	0,0005	[46]
<i>STAT4</i>	rs7574865	445 (американцы)	643 (американцы)	1,24 (1,02–1,51)	0,029	[16]
		1054 (американцы)	3531 (американцы)	1,24 (1,1–1,39)	0,0005	[46]
		809 (американцы)	3535 (американцы)	1,36 (1,15–1,6)	2,98×10 ⁻⁴	[12]
		1015 (американцы+немцы)	1569 (американцы+немцы)	1,31 (1,14–1,51)	4,75×10 ⁻⁵	[12]
<i>STAT4</i>	rs8179673	1054 (британцы)	3531 (британцы)	1,25 (1,11–1,4)	0,0002	[46]
<i>STAT4</i>	rs10181656	1054 (британцы)	3531 (британцы)	1,24 (1,11–1,4)	0,0002	[46]
<i>STAT4</i>	rs3821236	809 (американцы)	3535 (американцы)	1,28 (1,11–1,47)	4,75×10 ⁻⁴	[12]
		1015 (американцы+немцы)	1569 (американцы+немцы)	1,26 (1,08–1,46)	0,00124	[12]
<i>TRAF1/C5</i>	rs10818488	338 (голландцы)	511 (голландцы)	1,46 (1,12–1,9) ^a	0,004 ^a	[32]
<i>TRAF1/C5</i>	rs3761847	130 (американцы)	1952 (американцы)	1,45 (1,02–2,04)	0,03551	[33]
<i>TRAF1/C5</i>	rs2900180	1054 (британцы)	3531 (британцы)	1,21 (1,09–1,35)	0,0003	[31]
<i>TNFAIP3</i>	rs10499194	445 (американцы)	643 (американцы)	0,74 (0,61–0,91)	<0,004	[16]
<i>TNFAIP3</i>	rs6920220	445 (американцы)	643 (американцы)	1,30 (1,05–1,61)	0,015	[16]
		1054 (британцы)	3531 (британцы)	1,16 (1,16–1,31)	0,02	[31]
<i>TNFAIP3</i>	rs13207033	1054 (британцы)	3531 (британцы)	0,87 (0,77–0,98)	0,02	[31]
<i>PRKCCQ</i>	rs4750316	1054 (британцы)	3531 (британцы)	0,88 (0,88–1,0)	0,05	[31]
<i>ADAD1-IL2-IL21 (4q27)</i>	rs6822844	655 (европейцы)	791 (европейцы)	0,76 (0,62–0,93)	0,00708	[32]
		1054 (британцы)	3531 (британцы)	0,78 (0,67–0,9)	0,0006	[46]
<i>ADAD1-IL2-IL21 (4q27)</i>	rs17388568	809 (американцы)	3535 (американцы)	1,27 (1,12–1,43)	1,59×10 ⁻⁴	[12]
		1,015 (американцы+немцы)	1569 (американцы+немцы)	1,21 (1,06–1,38)	0,00202	[12]
<i>ADAD1-IL2-IL21 (4q27)</i>	rs13143866	809 (американцы)	3535 (американцы)	0,84 (0,74–0,96)	0,00887	[12]
		1015 (американцы+немцы)	1569 (американцы+немцы)	0,83 (0,72–0,96)	0,00609	[12]
<i>AFF3</i>	rs1160542	1054 (британцы)	3531 (британцы)	1,25 (1,13–1,39)	2,05×10 ⁻⁵	[46]
<i>CD247</i>	rs1773560	1242 (британцы)	4281 (британцы)	0,85 (0,78–0,83)	0,0003	[48]
		813 (американцы)	3058 (американцы)	0,86 (0,8–0,92)	2,8×10 ⁻⁴	[48]
<i>PTPN2</i>	rs1893217	809 (американцы)	3535 (американцы)	1,52 (1,31–1,76)	3,48×10 ⁻⁸	[12]
		1015 (американцы+немцы)	1569 (американцы+немцы)	1,2 (1,01–1,41)	0,00793	[12]
<i>PTPN2</i>	rs7234029	809 (американцы)	3,535 (американцы)	1,59 (1,38–1,82)	7,19×10 ⁻¹¹	[12]
		1015 (американцы+немцы)	1569 (американцы+немцы)	1,15 (0,97–1,35)	0,0639	[12]
		1242 (британцы)	4281 (британцы)	1,28 (1,15–1,43)	1,25×10 ⁻⁵	[48]
		813 (американцы)	3,058 (американцы)	1,41 (1,28–1,55)	8,25×10 ⁻¹³	[48]
<i>CCR5</i>	CCR5Δ32	1,054 (британцы)	3,129 (британцы)	0,79 (0,66–0,94)	0,006	[62]

Примечание. ^a – показана ассоциация только с олигоартикулярным вариантом ЮИА.

ленных провоспалительных и антиапоптозных генов [34]. Комплекс TRAF1 / TRAF2 также взаимодействует с белками-ингибиторами апоптоза IAP, что приводит к стимуляции антиапоптозного ответа. Как известно, ФНО α выступает в качестве одного из важнейших регуляторов острой воспалительной реакции у больных ЮИА. Таким образом, в качестве медиаторов провоспалительного сигнального механизма, индуцированного ФНО α , ген *TRAF1* можно рассматривать в качестве функционального кандидата на связь с развитием ЮИА.

Ген *C5* кодирует пятый компонент комплемента, играющего важнейшую роль в процессах воспаления и гибели чужеродных клеток. В ходе активации происходит протеолиз *C5* с образованием пептида *C5a*, называемого анафилилотоксином, обладающего мощным спазмогенным и хемотоксическим действием, и *C5b*, являющегося компонентом комплекса атаки мембраны комплемента. Была показана существенная активация системы комплемента в синовиальной жидкости больных олигоартикулярным ЮИА [35]. Таким образом, ген *C5* также может быть рассмотрен в качестве возможного кандидата на связь с ЮИА.

Среди маркеров, ассоциированных с ЮИА в локусе *TRAF1/C5*, два (rs10818488 и rs2900180) локализованы между этими генами, тогда как третий (rs3761847) расположен в интроне 1 гена *TRAF1*. Функциональная значимость данных маркеров неизвестна. Предполагают, что аллель *A* маркера rs10818488, предрасполагающий к ЮИА, вовлечен в создание участка связывания EP300 — гистоновой ацетилтрансферазы, которая регулирует транскрипцию посредством ремоделирования хроматина [36]. Отсутствие аллеля *A* может нарушить связывание активатора транскрипции EP300 с данным участком ДНК. Фактор EP300 может быть вовлечен в регуляцию (активацию) как гена *TRAF1*, так и гена *C5*. Следовательно, маркер rs10818488 может претендовать на роль возможного этиологического варианта в локусе *TRAF1/C5*. Тем не менее необходимо дальнейшее детальное исследование данного геномного региона и функциональный анализ SNPs, показавших ассоциацию с ЮИА.

STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4). В длинном интроне 3 гена *STAT4* находится три маркера — rs10181656, rs8179673 и rs7574865, для которых показана достоверная связь с ЮИА [31]. Фактически, Hinks и соавт. [31] подтвердили результаты исследования Prahalaad и соавт. [16], впервые наблюдавших ассоциацию маркера rs7574865 с ЮИА у белых американцев. Ассоциация между маркерами rs7574865 и rs3821236, расположенными в гене *STAT4*, с ЮИА была позднее продемонстрирована в исследовании Thompson и соавт. [12] в результате анализа двух больших популяционных выборок европеоидов США и Германии. SNP rs7574865 в гене *STAT4* также связан не только с ЮИА, но и со многими другими аутоиммунными заболеваниями, включая РА, СД 1-го типа, системную красную волчанку, системный склероз, воспалительные заболевания кишечника, синдром Шегрена [16].

Ген *STAT4* кодирует транскрипционный фактор, экспрессирующийся во многих типах иммунных клеток, включая макрофаги, лимфоциты и дендритные клетки. Данный фактор необходим для проведения внутриклеточных сигналов, индуцируемых ИЛ12, а также для дифференциации Т-клеток по пути T_{H1} и продукции интерферона (ИФН) γ , являющегося провоспалительным цитокином. Следовательно, активация *STAT4* может усилить воспалительный ответ. Повышенные уровни мРНК *STAT4* и более низкая степень метилирования промотора

гена *STAT4* действительно были обнаружены в слизистой оболочке и моноцитах периферической крови пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, при этом содержание мРНК *STAT4* коррелировало с присутствием аллеля риска *T* маркера rs7574865 [37].

У больных системной красной волчанкой также была показана корреляция между аллелем *T* маркера rs7574865 и повышенной чувствительностью периферийных моноцитов к ИФН α [38]. Поскольку rs7574865 ассоциирован с многочисленными аутоиммунными патологиями, и для него показаны важные функциональные корреляции, он может являться этиологическим маркером предрасположенности к аутоиммунной болезни в локусе *STAT4*.

TNFAIP3 (tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3). Для локуса *TNFAIP3*, расположенного на хромосоме 6q23, ассоциация с ЮИА была впервые установлена у североамериканских европеоидов [16] и затем подтверждена в британской популяции [31] (см. табл. 3). Оба полиморфных маркера (rs6920220 и rs10499194), расположенные в гене *TNFAIP3* и показавшие связь с ЮИА, также показали сильно выраженную ассоциацию с РА [39]. Кроме того, найдены различные варианты гена *TNFAIP3*, вовлеченные в патогенез системной красной волчанки, псориаза, целиакии, что свидетельствует о предрасполагающей роли этого гена в патогенезе многих аутоиммунных болезней.

Продуктом гена *TNFAIP3* является белок 3, индуцируемый ФНО α . Он является важным ингибитором NF- κ B-зависимого сигналинга, поскольку вовлечен в убиквитилирование адапторных белков, участвующих в проведении сигналов от ФНО α и Toll-подобных рецепторов. *TNFAIP3* предотвращает активацию дендритных клеток, узнавание апоптозных клеток и аутоиммунный ответ, таким образом демонстрируя мощное противовоспалительное действие. Следовательно, уменьшение содержания и/или активности *TNFAIP3* должно усиливать воспалительный ответ, и может быть связано с такими провоспалительными болезнями, как ЮИА и РА.

Все три маркера (rs6920220, rs10499194 и rs13207033), показавшие связь с ЮИА, находятся на большом расстоянии (приблизительно 150–180 тысяч пар нуклеотидов; т.п.н.) от начала гена *TNFAIP3*. По меньшей мере один из данных маркеров является функциональным. Установлено участие rs6920220 в регуляции дифференциальной экспрессии *TNFAIP3* в синовиоцитах больных РА [40]. Предрасполагающий аллель *G* маркера rs6920220 нарушает участок связывания транскрипционного фактора Ets-1, что может приводить к уменьшению экспрессии *TNFAIP3* и ослаблению супрессии фактора NF κ B в Т-лимфобластоидной клеточной линии СЕМС7А [40]. Кроме того, показана связь маркера rs6920220 со степенью дегенерации суставов у больных РА [41]. Таким образом, этот полиморфизм можно рассматривать в качестве наиболее вероятного кандидата на связь с ювенильным артритом в локусе *TNFAIP3*.

PRKCC (protein kinase C theta). Маркер rs4750316, локализованный на расстоянии 76 т.п.н. от гена *PRKCC* в хромосомной области 10p15, показал пограничную ($p = 0,05$) ассоциацию с ЮИА у белых американцев [31]. Помимо ЮИА и РА, locus *PRKCC* также ассоциирован с целиакией. Хотя сам по себе данный locus является подходящим кандидатом на связь с ЮИА, требуется подтверждение полученных ранее результатов на независимых выборках больных ЮИА.

Продуктом экспрессии данного гена является протеинкиназа С PKC- θ . В иммунной системе PKC- θ вовлечена в активацию факторов транскрипции NF- κ B и AP-1 и, следовательно, может осуществлять связь между

стимуляцией Т-клеточного рецептора и индукцией данных транскрипционных факторов. Эта протеинкиназа действует по принципу обратной связи, ингибируя функцию регуляторных Т лимфоцитов. Показано, что РКС- θ супрессирует дифференцировку индуцибельных Tregs и таким образом влияет на иммунный ответ, опосредованный Т лимфоцитами, путем сдвига баланса в сторону предпочтительной дифференцировки эффекторных Т клеток [42]. Следовательно, излишняя активация и/или избыточная экспрессия данной протеинкиназы могут активировать патогенный воспалительный процесс.

Хромосомная область 4q27 (adenosine deaminase domain containing 1/interleukin-2/interleukin-21, ADAD1/IL2/IL21). Хромосомная область 4q27 содержит кластер из трех генов *ADAD1-IL2-IL21*, для которого описана связь со значительным числом аутоиммунных заболеваний, включая СД 1-го типа, диффузно-токсический зоб, целиакию, псориаз, РА, системный склероз и первичный склеротизирующий холангит. Первое свидетельство о вовлеченности хромосомной области 4q27 (маркер rs6822844) в развитие ЮИА было получено Albers и соавт. [32]. Их данные были позднее подтверждены другими исследователями (см. табл. 3) [18].

Кластер генов *ADAD1/IL2/IL21* содержит два привлекательных кандидата на связь с ЮИА. Центральная роль ИЛ 2 в поддержке роста, размножения, выживания и дифференцировки Т клеток в эффекторные Т лимфоциты общеизвестна. Этот цитокин также необходим для созревания тимоцитов в природные CD4+CD25+ Tregs.

ИЛ 21 — это цитокин, секретируемый активируемыми CD4+ Т лимфоцитами. Его экспрессия значительно повышена в T_{H17} и природных Т-киллерных клетках, что свидетельствует о его вовлеченности как в механизмы врожденного, так и приобретенного иммунитета [43]. Рецептор ИЛ 21 включает α -субъединицу, общую с рецептором ИЛ 2, а также уникальную α -субъединицу, экспрессия которой обнаружена в Т и В клетках, естественных киллерах и дендритных клетках, а также в некоторых типах неиммунных клеток, таких как фибробласты и клетки эпителия. Таким образом, ИЛ 21 может проявлять свои свойства и в лимфоидной, и в нелимфоидной ткани. Среди многочисленных биологических функций, выполняемых данным цитокином, ИЛ 21 крайне важен для продукции иммуноглобулинов и терминальной дифференцировки В лимфоцитов, поддерживает пролиферацию Т клеток, экспансию CD8+ Т клеток, ингибирует функцию дендритных клеток, а также играет существенную роль в дифференцировке клеток T_{H17}. Сывороточная концентрация ИЛ 21 повышена при многих аутоиммунных патологиях, включая РА [44]. Учитывая ключевую роль ИЛ 21 в поддержании дифференцировки наивных CD4+ Т-клеток в T_{H17}, обладающие ярко выраженными провоспалительными свойствами, гиперактивация данного цитокина должна усиливать воспаление у больных ЮИА.

Кластер *ADAD1-IL2-IL21* характеризуется высокой степенью неравновесного сцепления, затрудняющего обнаружение конкретного этиологического варианта. Два маркера, для которых была показана ассоциация с ЮИА, расположены поблизости (rs6822844; на расстоянии 24 т.п.н.) или внутри (rs13143866; интрон 2) гена *IL21*. Третий маркер rs17388568 локализован в гене *ADAD1* на дистанции свыше 200 т.п.н. от двух предыдущих маркеров (rs6822844 и rs13143866). Между rs17388568 и rs6822844 не установлено существенного неравновесия по сцеплению ($r^2=0,07$), что свидетельствует о том, что данные маркеры относятся к различным геномным блокам неравновесного сцепления [45]. Носители минорных аллелей

полиморфных локусов rs6822844 и rs13143866 обладают защитными свойствами по отношению к ЮИА, в то время как носители минорного аллеля А маркера rs17388568, наоборот, предрасположены к развитию заболевания (см. табл. 3). По всей видимости, существуют два независимых блока ассоциации внутри кластера *ADAD1-IL2-IL21*, которые связаны с различными аутоиммунными фенотипами: в первом блоке ведущую роль играет маркер rs17388568, расположенный в гене *ADAD*, во втором — маркер rs6822844, расположенный между генами *IL2* и *IL21* [45].

AFF3 (lymphoid nuclear protein related to AF4). Установлено, что локус *AFF3*, расположенный на хромосоме 2q11.2-q12, отвечает за предрасположенность к нескольким заболеваниям, включая РА, СД 1-го типа и системную красную волчанку. В британской популяции было показано, что маркер rs1160542, лежащий в 73 т.п.н. до конца гена *AFF3*, ассоциирован с ЮИА (см. табл. 3) [46]. Однако данные результаты требуют подтверждения в других популяциях.

Белок AF4/FMR2, являющийся продуктом гена *AFF3*, представляет собой ядерный фактор, который способен взаимодействовать с ДНК и содержит четыре домена, участвующие в активации транскрипции. Данный белок входит в состав многосубъединичного элонгационного комплекса, включающего РНК-полимеразу II в сообществе многочисленных факторов, регулирующих транскрипцию и элонгацию ДНК [47]. AF4/FMR2 преимущественно экспрессируется в лимфоидных клетках, что предполагает их участие в осуществлении функции лимфоцитов. Однако необходимо детально изучить роль данного фактора в лимфоидных клетках, чтобы понять возможные механизмы его вовлеченности в аутоиммунную патологию.

CD247 (T-cell receptor T3 zeta chain — cluster of differentiation 247). Для различных вариантов гена *CD247*, локализованного на хромосоме 1q24.2, обнаружен вклад в предрасположенность к ряду аутоиммунных болезней, таких как РА, целиакия, системный склероз и системная красная волчанка. Для маркера rs1773560, расположенного в интроне 1 гена *CD247*, была также найдена ассоциация с ЮИА в двух независимых выборках больных из США и Великобритании (см. табл. 3) [48]. Ген *CD247* является геном-кандидатом на участие в патогенезе ЮИА, поскольку кодирует субъединицу ζ в составе комплекса между Т-клеточным рецептором и молекулой CD3. Маркер rs1773560 находится в полном неравновесном сцеплении ($r^2=1$) с маркером rs2056626, ассоциированным с системным склерозом, и в сильном сцеплении ($r^2=0,86$) с маркером rs864537, связанным с целиакией. Обнаружено, что аллель Т маркера rs1773560, связанного с повышенным риском развития ЮИА, также способен оказывать cis-эффекты на экспрессию *CD247* [48].

PTPN2 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2). Для маркеров rs1893217 и rs7234029, лежащих в гене *PTPN2* в хромосомной области 18p11.3-p11.2, описана строгая ассоциация с ЮИА в нескольких популяциях европеоидов (см. табл. 3) [12, 48]. Локус *PTPN2*, кодирующий сигнальную протеинфосфатазу Т клеток ТС-РТР, также вовлечен в формирование предрасположенности ко многим аутоиммунным болезням, в том числе к СД 1-го типа, целиакии и РА. Обе протеинфосфатазы (PTPN2 и PTPN22), ассоциированные с аутоиммунной патологией, относятся к семейству тирозиновых нерцепторных протеинфосфатаз.

ТС-РТР является широкораспространенной сигнальной фосфатазой, наивысшие уровни экспрессии кото-

рой отмечены в гематопозитических тканях. У мышей, дефицитных по данной фосфатазе, быстро развивается системное воспаление, приводящее к гибели в возрасте 3–5 нед [49]. У таких животных отмечено многократное повышение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов ФНО α , ИФН γ и ИЛ 12 в различных тканях [50]. Дефицит по ТС-РТР также приводит к уменьшению костной массы и повышенной активности остеокластов, деградирующих костную и хрящевую ткань. Кроме того, у мышей с отсутствием ТС-РТР отмечено развитие синовита, сопровождающегося инфильтрацией разных типов провоспалительных клеток и усилением продукции провоспалительных цитокинов в суставах [51].

ТС-РТР ингибирует несколько сигнальных путей, активируемых цитокинами ИЛ 2, 6, 4 и ИФН γ . Мишенями данной фосфатазы являются молекулы многочисленных сигнальных медиаторов, включая JAK1, JAK3, STAT1, STAT3 и STAT5a/b [52]. Кроме того, недавно была показана способность ТС-РТР супрессировать активность факторов семейства TRAF и протеинкиназ семейства Src, что значительно расширяет список потенциальных мишеней данного фермента.

ТС-РТР играет двойственную роль в аутоиммунной патологии. С одной стороны, она защищает от воспаления путем ингибирования провоспалительных сигналов цитокинов ИФН γ и ИЛ 6, но, с другой, чрезмерная активность ТС-РТР может привести к нарушению иммунной толерантности путем супрессирования сигнальных путей, регулируемых ИЛ 2 и являющихся жизненно важными для роста и пролиферации регуляторных Т-клеток. Таргетное ингибирование ТС-РТР в Т-лимфоцитах приводит к заметному увеличению содержания воспалительных цитокинов и антиядерных аутоантител в крови, инфильтрации Т-клеток в нелимфоидные ткани и поражению печени, что свидетельствует о несомненной роли ТС-РТР как регулятора иммунотолерантности за счет ингибирования активирующих сигналов, опосредуемых Т-клеточным рецептором [53].

Варианты *PTPN2*, связанные со сниженной экспрессией и/или активностью ТС-РТР, усиливают риск развития аутоиммунной патологии. Так, например, продемонстрирована корреляция между присутствием предрасполагающего аллеля *S* маркера rs1893217, расположенного в интроне 7 гена *PTPN2*, сниженным уровнем экспрессии *PTPN2* и недостаточным фосфорилированием STAT5, что приводит к супрессированию IL2R-зависимых сигнальных путей и уменьшенной экспрессии FOXP3 в активированных CD4+ Т-клетках [54]. Кроме того, отмечена связь между наличием аллеля *S* маркера rs1893217, предрасполагающего к воспалительной болезни кишечника, и активацией протеинкиназы MARK в клеточной линии моноцитов TRH-1, что связано с усилением продукции провоспалительного цитокина ИФН γ в ответ на стимуляцию моноцитов бактериальными мукополисахаридами [55]. Glas и соавт. [56] провели анализ *in silico* возможных эффектов маркера rs7234029 на связывание различных транскрипционных факторов и показали, что предрасполагающий аллель *G* данного маркера строго связан с большей активацией провоспалительных факторов NF- κ B, C/EBP и E4BP4. Подобные функциональные исследования помогают понять молекулярные механизмы вклада предрасполагающих вариантов *PTPN2* к различным аутоиммунным патологиям, включая ЮИА.

CCR5 (C-C chemokine receptor type 5). В гене *CCR5*, расположенном в хромосомной области 3p21.3, может встречаться вариант, содержащий вставку длиной 32 п.н.

(*CCR5Δ32*), приводящий к сдвигу рамки считывания и синтезу нефункционального рецептора. У индивидов, гомозиготных по *CCR5Δ32*, данный рецептор полностью отсутствует на поверхности клеток, в то время как гетерозиготы по данному аллелю экспрессируют низкие уровни *CCR5* [57]. Этот полиморфный маркер был тщательно исследован у больных РА, но результаты данных исследований в различных популяциях были неоднозначными. Однако недавно выполненный метаанализ показал протективную роль варианта *CCR5Δ32* по отношению к РА (OR = 0,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,709–0,904; $p = 3,2 \times 10^{-3}$) [58].

Данные исследований, касающихся вклада *CCR5Δ32* в предрасположенность к ЮИА, имеют противоречивый характер. В одном из них показана защитная роль *CCR5Δ32* [59], в другом не было обнаружено какой-либо значимой ассоциации [60], а в третьем было найдено, что *CCR5Δ32* ассоциирован с повышенным риском развития ЮИА [61]. В итоге Hinks и соавт. [62] сообщили о том, что вариант *CCR5Δ32* является протективным в британской популяции больных ЮИА, что было подтверждено результатами метаанализа. Последующий глобальный метаанализ позволил сделать вывод о том, что *CCR5Δ32* связан с наименьшим риском развития ЮИА в европейских популяциях (OR = 0,797; 95% ДИ 0,69–0,921; $p = 0,002$) [58].

Хемокиновый рецептор 5 (*CCR5*) преимущественно экспрессируется на поверхности моноцитов и Т-лимфоцитов, в особенности на поверхности T_{H1} . Функция данного рецептора состоит в привлечении T_{H1} в синовиальную жидкость, где они накапливаются и секретируют провоспалительные цитокины, включая ИФН γ , который управляет внутрисуставным воспалением и приводит к последующему развитию синовита и деструкции суставов. *CCR5* способен связывать несколько провоспалительных цитокинов, включая хемокин CCL5, также известный как воспалительный белок 1 α -макрофагов, и CCL4, известный как воспалительный белок β -макрофагов.

Повышенное содержание Т-лимфоцитов, позитивных по *CCR5*, а также активация *CCR5*, *CCR8*, *CXCR2* и *CXCR3* были обнаружены в синовиальной жидкости больных ЮИА [63], что свидетельствует об активном участии *CCR5* в стимуляции провоспалительных клеток в суставах. Следует отметить, что уровень экспрессии *CCR5* (либо отсутствие экспрессии такового), а также совместная экспрессия других хемокиновых рецепторов могут влиять на миграционное поведение провоспалительных Т-клеток в синовию, и следовательно, на предрасположенность к ЮИА [64].

Гены предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту, связанные с неревматическими аутоиммунными заболеваниями

c12orf30/NAA25 (chromosome 12 open reading frame 30/N(alpha)-acetyltransferase 25). Prahala и соавт. [16] впервые обнаружили ассоциацию rs17696736, находящегося в интроне 15 гена *c12orf30* с ЮИА у американцев. Позднее эти данные [27] были подтверждены в двух независимых когортах больных из США и Германии (табл. 4) [12]. Ген *c12orf30* локализован на хромосоме 12q24.13, кодирует дополнительную субъединицу гетеромерного комплекса N-терминальной ацетилтрансферазы В (*NAA25/NAP1*). Последовательность *NAP1* высококонсервативна у различных видов млекопитающих. *NAP1*

Таблица 4. Новые гены предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту (ЮИА), обнаруженные в результате скрининга локусов, ранее показавших ассоциацию с неревматоидными аутоиммунными заболеваниями

Ген	SNP	Больные ЮИА, <i>n</i>	Здоровые индивиды, <i>n</i>	OR (95% ДИ)	<i>p</i>	Источник
<i>c12orf30 / NAA25</i>	rs17696736	445 (американцы)	643 (американцы)	1,20 (1,01–1,43)	0,041	[16]
		809 (американцы)	3,535 (американцы)	1,19 (1,06–1,33)	0,00326	[12]
		1,015 (американцы+немцы)	1,569 (американцы+немцы)	1,19 (1,06–1,35)	0,0019	[12]
<i>COG6</i>	rs7993214	809 (американцы)	3,535 (американцы)	0,79 (0,67–0,93)	0,00398	[12]
		1,015 (американцы+немцы)	1,569 (американцы+немцы)	0,76 (0,67–0,86)	$1,1 \times 10^{-5}$	[12]
<i>ANGPT1</i>	rs1010824	809 (американцы)	3,535 (американцы)	0,77 (0,61–0,85)	0,00493	[12]
		1,015 (американцы+немцы)	1,569 (американцы+немцы)	0,83 (0,70–0,98)	0,0237	[12]
<i>LPP</i>	rs1464510	1,054 (британцы)	3,029 (британцы)	1,18 (1,06–1,30)	0,002	[62]
<i>SH2B3 / ATXN2</i>	rs653178	1,054 (британцы)	3,029 (британцы)	1,13 (1,02–1,25)	0,02	[62]

вовлечен в регуляцию связывания с ДНК CENP-B — белка, связывающегося с центромерной сателлитной ДНК, что необходимо для организации *de novo* центромерных нуклеосом после клеточного деления. Соответственно, данный белок может участвовать в эпигенетических механизмах регуляции строения геномной ДНК. Однако дополнительные исследования необходимы для того, чтобы объяснить вклад вариантов NAA25 в аутоиммунную патологию.

COG6 (component of oligomeric Golgi complex 6). Thompson и соавт. [25] обнаружили ассоциацию маркера rs7993214, расположенного в последнем, 17-м, интроне гена *COG6*, с ЮИА в двух независимых исследованиях типа случай–контроль (см. табл. 4). Ген *COG6* лежит на хромосоме 13q14.11 и кодирует компонент олигомерного комплекса Гольджи (COG), участвующего в сортировке и гликозилировании белков, а также обеспечивающего целостность аппарата Гольджи. Гликаны, синтезируемые в аппарате Гольджи, имеют важное значение для основных клеточных функций. Нарушения в их синтезе и функциях связаны с рядом болезней человека, включая диабет и онкопатологию. Было показано, что в *Caenorhabditis elegans* комплекс COG необходим для гликозилирования металлопротеазы ADAM [65]. У человека протеазы семейства ADAM вовлечены в множество воспалительных болезней, включая ADAM33, которая участвует в патогенезе астмы и псориаза, тем самым указывая на возможную функциональную вовлеченность COG6 в развитие ЮИА.

ANGPT1 (angiotensinogen 1). Ассоциация маркера rs1010824, локализованного в гене *ANGPT1* (хромосома 8q23.1), с развитием ЮИА была найдена и неоднократно подтверждена (см. табл. 4) [12]. По результатам геномного скрининга, предпринятого в смешанной выборке европейцев из США и Европы, данный маркер также ассоциирован с болезнью Кавасаки (воспалительный васкулит) [66]. Маркер rs1010824 находится в 9,2 т.п.н. от конца гена *ANGPT1*, и его функциональная значимость неясна.

Продуктом гена *ANGPT1* является ангиопоэтин 1, который секретируется эндотелиальными и другими типами клеток во внеклеточный матрикс, где он связывается и активирует рецепторную тирозинкиназу (TIE2). Это приводит к стимуляции ангиогенеза через активацию синтеза матриксных металлопротеиназ, ремоделирование внеклеточного матрикса, усиление хемотаксиса гладкомышечных клеток и их дифференцировку в эндотелиальные клетки. Для того чтобы изучить регуляцию ангиогенеза *in vivo* при ЮИА, Scola и соавт. [67] установили корреляцию между высокой ангиогенной активностью и наличием мРНК *ANGPT1* у химерных мышей, содержащих пересаженные клеточные элементы синовию больных ЮИА. ФНО α стимулирует экспрессию *ANGPT1* в синовиоцитах и TIE2 в эндотелиоцитах через активацию

ядерного фактора NF- κ B. Было обнаружено повышенное содержание TIE2 и *ANGPT1* в синовиальных клетках больных РА [68]. Основываясь на этом, можно предположить, что *ANGPT1* является вероятным функциональным геном-кандидатом на связь с ЮИА.

LPP (lipoma-preferred partner). В гене *LPP*, находящемся на хромосоме 3q28, имеется маркер rs1464510, для которого показана ассоциация как с целиакией, так и с ЮИА [69]. Ген *LPP* кодирует белок, который расположен на клеточной периферии и может участвовать в регуляции межклеточной адгезии и клеточной миграции. Данный белок способен перемещаться в ядро и служить коактиватором транскрипции, а также действовать в качестве коактиватора PEA3 — члена подсемейства транскрипционных факторов, содержащих ETS-домен, который регулируется рядом сигнальных путей, включая сигнальные каскады, зависимые от протеинкиназы MAP. Было установлено, что *LPP* служит субстратом для тирозиновой протеинфосфатазы 1B — негативного регулятора множественных сигнальных путей, исходящих от рецепторных тирозинкиназ и функционально связанных с Ras-сигналингом [70]. Тем не менее необходимо исследовать возможные молекулярные механизмы, с помощью которых варианты *LPP* могут быть вовлечены в патогенез ЮИА.

SH2B3/ATXN2 (SH2B adaptor protein 3, ataxin-2). Маркер rs653178 расположен в интроне 1 гена атаксина-2 (*ATXN2*). В свою очередь, ген *ATXN2* локализован по соседству с геном *SH2B3*. Оба гена расположены в хромосомной области 12q24.1. Маркер rs653178 находится в полном неравновесном сцеплении ($r^2 = 1$) с маркером rs3184504, расположенном в гене *SH2B3*. Для обоих маркеров описана подтвержденная связь с целиакией и СД 1-го типа [71]. Hinks и соавт. [69] обнаружили довольно слабую ассоциацию rs653178 с ЮИА, что указывает на возможную вовлеченность локуса *SH2B3/ATXN2* в патогенез ЮИА. Тем не менее данное наблюдение необходимо также подтвердить исследованиями в других популяционных выборках.

Ген *SH2B3* кодирует специфический для лимфоцитов адапторный белок Lnk. Высокие уровни экспрессии этого белка зафиксированы в Т лимфоцитах и других иммунных клетках. Активация Т-клеточного рецептора приводит к стимуляции набора нерепторных тирозинкиназ, которые участвуют в доставке сигнала вглубь клетки. Перенос сигнала также осуществляется при участии ряда адапторных белков, включая Lnk. Однако функция Lnk ограничивается не только проведением сигнала от Т-клеточного рецептора. Показано, что этот адапторный белок также вовлечен в проведение сигнала от других рецепторов и действует в качестве отрицательного регулятора лимфоцитоза и ранних этапов гематоцитоза [72].

Повышенные концентрации Lnk или гиперактивация иммунных сигнальных путей, опосредованных Lnk, могут привести к развитию аутоиммунной патологии и воспаления. В качестве доказательства данной гипотезы можно привести тот факт, что у носителей предрасполагающего варианта *W262* (маркер rs3184504) отмечено повышенное число эозинофилов, которые являются лейкоцитами множественного действия, вовлеченными в индукцию и усиление воспалительных процессов [73].

Как показали исследования Rotival и соавт. [74], SNP rs653178, ассоциированный с ЮИА, связан в *trans*-положении с модулями совместно экспрессирующихся генов. Следовательно, различные варианты нуклеотидной последовательности внутри данной области, содержащей rs653178, могут иметь *trans*-эффекты на экспрессию ряда генов. Ген *SH2B3* находится в центре этой области, и *trans*-ассоциации, наблюдаемые для данного региона, могут быть с высокой степенью вероятности объяснены нарушениями внутриклеточных сигналов, ведущих к развитию аутоиммунных и иных многофакторных патологий. Следовательно, обнаружение геномных участков, вовлеченных в *trans*-регуляцию наборов генов, может стать ключом к пониманию механизмов, которые связывают вместе маркеры предрасположенности, идентифицированные в результате полногеномного сканирования.

Заключение

ЮИА — полигенное заболевание, развивающееся с участием множества генов, расположенных вне локуса *HLA* и по большей части демонстрирующих слабый генетический эффект на предрасположенность к данному заболеванию. Также для этого заболевания установлено множество генов, вовлеченных в патогенез других аутоиммунных болезней, в особенности РА. Это неудивительно, поскольку ЮИА и РА имеют сходные механизмы патогенеза. Большинство генов предрасположенности к ЮИА вовлечены в регуляцию иммунной системы и регуляцию воспаления, что говорит о главной роли нарушенного иммунного гомеостаза и сдвига иммунного баланса в сторону провоспалительного ответа, опосредованного клетками T_H1 , в патофизиологии ЮИА.

Подавляющее большинство SNPs, ассоциированных с ЮИА, расположены в интронных участках, и их функция неизвестна, поэтому необходимо провести исследование экспрессии генов в участках предрасположенности, что позволит обнаружить возможные *cis*-эффекты данных SNPs на дифференциальную экспрессию и в итоге поможет в идентификации этиологических вариантов. Дифференциально экспрессирующиеся гены могут быть использованы для определения главных субтипов ЮИА на ранних стадиях заболевания [75]. Это наиболее при-

мечательно, поскольку к настоящему моменту времени не разработаны четкие клинические критерии разграничения данных субтипов. Профили экспрессии генов могут быть также полезны для прогнозирования исхода заболевания [76] или ответа на терапию [77]. Таким образом, вместе с генетическими и клиническими данными, эти подходы, как ожидается, могут оказаться полезными для усовершенствования классификации субтипов ЮИА.

Фармакогенетика и фармакогеномика должны более широко применяться для идентификации молекулярных маркеров (генов, SNPs), влияющих на терапевтическую эффективность противовоспалительных и иных классов лекарств, используемых в лечении ЮИА. Например, была показана ассоциация маркера rs3763980 в гене *SLC16A7* со слабым ответом больных ЮИА на лечение метотрексатом [78]. Фармакогенетический подход позволит обнаружить сигнальные и метаболические пути и гены, которые помогут контролировать эффективность лекарств, используемых в лечении детского артрита, а также выбрать индивидуальную стратегию для достижения наибольшей эффективности терапии.

Обнаружение таких новых генов предрасположенности к ЮИА, как *JMJD1C* и *NAA25*, позволяет сделать вывод о вероятной роли эпигенетических нарушений в патогенезе ЮИА. Согласно данным Thompson и соавт. [25], вклад маркеров SNP позволяет объяснить 1/3 случаев генетической предрасположенности к ЮИА. Следовательно, такие эпигенетические изменения, как модификации гистонов и метилирование ДНК, могут иметь существенное влияние на предрасположенность к ЮИА. Например, у больных системной красной волчанкой было обнаружено глобальное гипометилирование ДНК в Т и В клетках, тогда как у больных РА выявлено гипометилирование ДНК в Т клетках, что может вести к образованию аутореактивных клеток с вовлечением механизмов, сходных с волчанкой. В периферических моноцитах и синовиальной жидкости больных РА обнаружено деметилирование промотерных областей генов *CD21* и *IL6* [79]. Недавний полногеномный анализ метилирования ДНК CD4+ Т лимфоцитов у больных ЮИА показал значительно сниженную степень метилирования в гене, кодирующем провоспалительный цитокин ИЛ 32 [80]. Следовательно, дифференциальное метилирование ДНК Т клеток и сниженное метилирование гена *IL32* могут быть важными признаками ЮИА. В будущем использование выборки большего размера и повышение разрешающей способности геномного сканирования должно помочь в открытии новых локусов, чей нарушенный статус метилирования может влиять на патогенез ЮИА.

Конфликт интересов

Статья опубликована при поддержке компании AbbVie

ЛИТЕРАТУРА

- Espinosa M., Gottlieb B.S. *Pediatr. Rev.* 2012; 33: 303–313.
- Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., Baum J., Glass D.N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A.M., Suarez-Almazor M.E., Woo P. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390–392.
- Adib N., Silman A., Thomson W. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 995–1001.
- Prahalad S., O'Brien E., Fraser A.M., Kerber R.A., Mineau G.P., Pratt D., Donaldson D., Bamshad M.J., Bohnsack J. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 4022–4027.
- Nagy K.H., Lukacs K., Sipos P., Hermann R., Madacsy L. and Soltész G. *Pediatr. Diabetes.* 2010; 11: 579–582.
- Stagi S., Giani T., Simonini G. and Falcini F. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 517–520.
- Prahalad S. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2006; 36: 83–90.
- Prahalad S. and Glass D.N. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2008; 6: 11.
- Hamilton M.L., Gladman D.D., Shore A., Laxer R.M. and Silverman E.D. *Ann. Rheum. Dis.* 1990; 49: 694–697.
- Scholz S. and Albert E.D. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993; 11 (Suppl. 9): 37–41.
- Hinks A., Ke X., Barton A., Eyre S., Bowes J., Worthington J., Thompson S.D., Langefeld C.D., Glass D.N. and Thomson W. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 251–257.

12. Thompson S.D., Sudman M., Ramos P.S., Marion M.C., Ryan M., Tsoras M., Weiler T., Wagner M., Keddache M., Haas J.P., Mueller C., Prahalad S., Bohnsack J., Wise C.A., Punaro M., Zhang D., Rosé C.D., Comeau M.E., Divers J., Glass D.N. and Langefeld C.D. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 3265–3276.
13. Lee Y.H., Bae S.C. and Song G.G. *Inflamm. Res.* 2012; 61: 411–415.
14. Arechiga A.F., Habib T., He Y., Zhang X., Zhang, Z.Y., Funk A. and Buckner J.H. *J. Immunol.* 2009; 182: 3343–3347.
15. Burn G.L., Svensson L., Sanchez-Blanco C., Saini M. and Cope A.P. *FEBS Lett.* 2011; 585: 3689–3698.
16. Prahalad S., Hansen S., Whiting A., Guthery S.L., Clifford B., McNally B., Zeft A.S., Bohnsack J.F. and Jorde L.B. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2124–2130.
17. Butter F., Davison L., Viturawong T., Scheibe M., Vermeulen M., Todd J.A. and Mann M. *PLoS Genet.* 2012; 8: 1002982.
18. Chistiakov D.A., Chistiakova E.I., Voronova N.V., Turakulov R.I. and Savost'anov K.V. *Scand. J. Immunol.* 2011; 74: 496–501.
19. Chistiakov D.A., Voronova N.V. and Chistiakov P.A. *Immunol Lett.* 2008; 118: 1–5.
20. Bleesing J., Prada A., Siegel D.M., Villanueva J., Olson J., Ilowite N.T., Brunner H.I., Griffin T., Graham T.B., Sherry D.D., Passo M.H., Ramanan A.V., Filipovich A. and Grom A.A. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 965–971.
21. Stelmaszczyk-Emmel A., Jackowska T., Rutkowska-Sak L., Marusak-Banacka M. and Wąsik M. *Rheumatol. Int.* 2012; 32: 1147–1154.
22. Hinks A., Barton A., Shephard N., Eyre S., Bowes J., Cargill M., Wang E., Ke X., Kennedy G.C., John S., Worthington J. and Thomson W. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 258–263.
23. Doha N.A., Lie B.A., Trouw L.A., Stoeken G., Schonkeren J.J., Ding B., Kvien T.K., Schilham M.W., Padyukov L., Huizinga T.W. and Toes R. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 567–571.
24. Ramos P.S., Criswell L.A., Moser K.L., Comeau M.E., Williams A.H., Pajewski N.M., Chung S.A., Graham R.R., Zidovetzki R., Kelly J.A., Kaufman K.M., Jacob C.O., Vyse T.J., Tsao B.P., Kimberly R.P., Gaffney P.M., Alarcón-Riquelme M.E., Harley J.B. and Langefeld C.D. *PLoS Genet.* 2011; 7: 1002406.
25. Thompson S.D., Marion M.C., Sudman M., Ryan M., Tsoras M., Howard T.D., Barnes M.G., Ramos P.S., Thomson W., Hinks A., Haas J.P., Prahalad S., Bohnsack J.F., Wise C.A., Punaro M., Rosé C.D., Pajewski N.M., Spigarelli M., Keddache M., Wagner M., Langefeld C.D. and Glass D.N. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2781–2791.
26. Wang X., Hao J., Metzger D.L., Ao Z., Chen L., Ou D., Verchere C.B., Mui A. and Warnock G.A. *PLoS One.* 2012; 7: 28232.
27. Argasinska J., Rana A.A., Gilchrist M.J., Lachani K., Young A. and Smith J.C. *Int. J. Dev. Biol.* 2009; 53: 37–43.
28. Chang T.T., Kuchroo V.K. and Sharpe A.H. *Curr. Dir. Autoimmun.* 2002; 5: 113–130.
29. Smolewska E., Stańczyk J., Brózik H., Biernacka-Zielińska M., Cebula B., Robak T. and Smolewski P. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 762–768.
30. Morbach H., Wiegering V., Richl P., Schwarz T., Suffa N., Eichhorn E.M., Eyrich M. and Girschick H.J. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3458–3466.
31. Hinks A., Eyre S., Ke X., Barton A., Martin P., Flynn E. and Packham J. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1049–1053.
32. Albers H.M., Kurreeman F.A., Houwing-Duistermaat J.J., Brinkman D.M., Kamphuis S.S., Girschick H.J., Wouters C., Van Rossum M.A., Verduijn W., Toes R.E., Huizinga T.W., Schilham M.W. and Cate R. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1578–1580.
33. Behrens E.M., Finkel T.H., Bradfield J.P., Kim C.E., Linton L., Casalunovo T., Frackelton E.C., Santa E., Otieno F.G., Glessner J.T., Chiavacci R.M., Grant S.F. and Hakonarson H. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2206–2207.
34. Wajant H. and Scheurich P. *FEBS Lett.* 2011; 278: 862–876.
35. Brunner J., Prelog M., Riedl M., Giner T., Hofer J., Würzner R. and Zimmerhackl L.B. *Rheumatol. Int.* 2012; 32: 1815–1818.
36. Kurreeman F.A., Padyukov L., Marques R.B., Schrodi S.J., Sedighzadeh M., Stoeken-Rijsbergen G., Allaart C.F., Verduyn W., Houwing-Duistermaat J., Alfredsson L., Begovich A.B., Klareskog L., Huizinga T.W. and Toes R.E. *PLoS Med.* 2007; 4: 278.
37. Kim S.W., Kim E.S., Moon C.M., Kim T.I., Kim W.H. and Cheon J.H. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57: 2600–2607.
38. Kariuki S.N., Kirou K.A., MacDermott E.J., Barillas-Arias L., Crow M.K. and Niewold T.B. *J. Immunol.* 2009; 182: 34–38.
39. Lee Y.H., Bae S.C., Choi S.J., Ji J.D. and Song G.G. *Inf. Res.* 2012; 61: 635–641.
40. Elsby L.M., Orozco G., Denton J., Worthington J., Ray D.W. and Donn R.P. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010; 28: 708–714.
41. Scherer H.U., van der Linden M.P., Kurreeman F.A., Stoeken-Rijsbergen G., Cessie S.L., Huizinga T.W., van der Helm-van Mil A.H. and Toes R.E. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 567–570.
42. Ma J., Ding Y., Fang X., Wang R. and Sun Z. *J. Immunol.* 2012; 188: 5337–5347.
43. Spolsk R. and Leonard W.J. *Annu. Rev. Immunol.* 2008; 26: 57–79.
44. Liu R., Wu Q., Su D., Che N., Chen H., Geng L., Chen J., Chen W., Li X. and Sun L. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14: 255.
45. Hollis-Moffatt J.E., Chen-Xu M., Topless R., Dabeth N., Gow P.J., Harrison A.A., Highton J., Jones P.B., Nissen M., Smith M.D., van Rij A., Jones G.T., Stamp L.K. and Merriman T.R. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: 116.
46. Hinks A., Eyre S., Ke X., Barton A., Martin P., Flynn E., Packham J., Worthington J. and Thomson W. *Genes. Immunol.* 2010; 11: 194–198.
47. Luo Z., Lin C., Guest E., Garrett A.S., Mohaghegh N., Swanson S., Marshall S., Florens L., Washburn M.P. and Shilatifard A. *Mol. Cell Biol.* 2012; 32: 2608–2617.
48. Hinks A., Cobb J., Sudman M., Eyre S., Martin P., Flynn E., Packham J., Barton A., Worthington J., Langefeld C.D., Glass D.N., Thompson S.D. and Thomson W. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 1117–1121.
49. You-Ten K.E., Muise E.S., Itié A., Michaliszyn E., Wagner J., Jothy S., Lapp W.S. and Tremblay M.L. *J. Exp. Med.* 1997; 186: 683–693.
50. Heinonen K.M., Nestel F.P., Newell E.W., Charette G., Seemayer T.A., Tremblay M.L. and Lapp W.S. *Blood.* 2004; 103: 3457–3464.
51. Doody K.M., Bussièeres-Marmen S., Li A., Paquet M., Henderson J.E. and Tremblay M.L. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 752–761.
52. Chistiakov D.A. and Chistiakova E.I. *Int. J. Diabetes Mellit.* 2010; 2: 114–118.
53. van Vliet C., Bukczynska P.E., Puryer M.A., Sadek C.M., Shields B.J., Tremblay M.L. and Tiganis T. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 253–260.
54. Long S.A., Cerosaletti K., Wan J.Y., Ho J.C., Tatum M., Wei S., Shilling H.G. and Buckner J.H. *Genes Immunol.* 2011; 12: 116–125.
55. Scharl M., Mwinyi J., Fischbeck A., Leucht K., Eloranta J.J., Arikkat J., Pesch T., Kellermeier S., Mair A., Kullak-Ublick G.A., Truninger K., Noreen F., Regula J., Gaj P., Pittet V., Mueller C., Hofmann C., Fried M., McCole D.F. and Rogler G. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012; 18: 900–912.
56. Glas J., Wagner J., Seiderer J., Olszak T., Wetzke M., Beigel F., Tillack C., Stallhofer J., Friedrich M., Steib C., Göke B., Ochsenkühn T., Karbalai N., Diegelmann J., Czamara D. and Brand S. *PLoS One.* 2012; 7: 33682.
57. Venkatesan S., Petrovic A., Van Ryk D.I., Locati M., Weissman D. and Murphy P.M. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 2287–2301.
58. Lee Y.H., Bae S.C. and Song G.G. *Mod. Rheumatol.* 2013; 23: 304–310.
59. Prahalad S., Bohnsack J.F., Jorde L.B., Whiting A., Clifford B., Dunn D., Weiss R., Moroldo M., Thompson S.D., Glass D.N. and Bamshad M.J. *Genes. Immunol.* 2006; 7: 468–475.

60. Lindner E., Nordang G.B., Melum E., Flato B., Selvaag A.M., Thorsby E., Kvien T.K., Forre O.T. and Lie B.A. *BMC. Med. Genet.* 2007; 8: 33.
61. Scheibel I., Veit T., Neves A.G., Souza L., Prezzi S., Machado S., Kohem C., Icarelli M., Xavier R., Brenol J.C. and Chies J.A. *Scand. J. Rheumatol.* 2008; 37: 13–17.
62. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J., Barton A., Worthington J. and Thomson W. *Gen. Immun.* 2010; 11: 584–589.
63. Issekutz A.C., Quinn P.J., Lang B., Ramsey S., Huber A.M., Rowter D., Karkada M. and Issekutz T.B. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3467–3476.
64. Gattorno M., Prigione I., Morandi F., Gregorio A., Chiesa S., Ferlito F., Favre A., Uccelli A., Gambini C., Martini A. and Pistoia V. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7: 256–267.
65. Kubota Y., Sano M., Goda S., Suzuki N. and Nishiwaki K. *Development.* 2006; 133: 263–273.
66. Burgner D., Davila S., Breunis W.B., Ng S.B., Li Y., Bonnard C., Ling L., Wright V.J., Thalamuthu A., Odam M., Shimizu C., Burns J.C., Levin M., Kuijpers T.W., Hibberd M.L. *PLoS Genet.* 2009; 5: 1000319.
67. Scola M.P., Imagawa T., Boivin G.P., Giannini E.H., Glass D.N., Hirsch R., Ling L., Wright V.J., Thalamuthu A., Odam M., Shimizu C., Burns J.C., Levin M., Kuijpers T.W. and Hibberd M.L. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 794–801.
68. DeBusk L.M., Chen Y., Nishishita T., Chen J., Thomas J.W. and Lin P.C. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2461–2471.
69. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J., Barton A., Worthington J., Thomson W. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 2169–2172.
70. Dubé N., Cheng A. and Tremblay M.L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 1834–1839.
71. Barrett J.C., Clayton D.G., Concannon P., Akolkar B., Cooper J.D., Erlich H.A., Julier C., Morahan G., Nerup J., Nieraras C., Plagnol V., Pociot F., Schuilenburg H., Smyth D.J., Stevens H., Todd J.A., Walker N.M. and Rich S.S. *Nat. Genet.* 2009; 41: 703–707.
72. Takaki S., Moruta H., Tezuka Y. and Takatsu K. *J. Exp. Med.* 2002; 195: 151–160.
73. Gudbjartsson D.F., Bjornodottir D.F., Halapi E., Helgadóttir A., Sulem P., Jonsdóttir G.M., Thorleifsson G., Helgadóttir H., Steinthorsdóttir V., Stefansson H., Williams C., Hui J., Beilby J., Warrington N.M., James A., Palmer L.J., Koppelman G.H., Heinzmann A., Krueger M., Boezen H.M., Wheatley A., Altmüller J., Shin H.D., Uh S.T., Cheong H.S., Jonsdóttir B., Gislason D., Park, C.S., Rasmussen L.M., Porsbjerg C., Hansen J.W., Backer V., Werge T., Janson C., Jónsson U.B., Ng M.C., Chan J., So, W.Y., Ma R., Shah S.H., Granger C.B., Quyyumi A.A., Levey A.I., Vaccarino V., Reilly M.P., Rader D.J., Williams M.J., van Rij A.M., Jones G.T., Trabetti E., Malerba G., Pignatti P.F., Boner A., Pescorderung L., Girelli D., Olivieri O., Martinelli N., Ludviksson B.R., Ludviksdóttir D., Eyjolfsson G.I., Arnar D., Thorgeirsson G., Deichmann K., Thompson P.J., Wjst M., Hall I.P., Postma D.S., Gislason T., Gulcher J., Kong A., Jonsdóttir I., Thorsteinsdóttir U. and Stefansson K. *Nat. Genet.* 2009; 41: 342–347.
74. Rotival M., Zeller T., Wild P.S., Maouche S., Szymczak S., Schillert A., Castagné R., Deiseroth A., Proust C., Brocheton J., Godefroy T., Perret C., Germain M., Eleftheriadis M., Sinning C.R., Schnabel R.B., Lubos E., Lackner K.J., Rossmann H., Münzel T., Rendon A., Erdmann J., Deloukas P., Hengstenberg C., Diemert P., Montalescot G., Ouwehand W.H., Samani N.J., Schunkert H., Tregouet D.A., Ziegler A., Goodall A.H., Cambien F., Tiret L. and Blankenberg S. *PLoS Genet.* 2011; 7: 1002367.
75. Myles A., Tuteja A. and Aggarwal A. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51: 1785–1789.
76. Hunter P.J., Nistala K., Jina N., Eddaoudi A., Thomson W., Hubank M. and Wedderburn L.R. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 896–907.
77. Moncrieffe H., Hinks A., Ursu S., Kassoumeri L., Etheridge A., Hubank M., Martin P., Weiler T., Glass D.N., Thompson S.D., Thomson W. and Wedderburn L.R. *Pharm. Genomics.* 2010; 20: 665–676.
78. Richardson B., Scheinbart L., Strahler J., Gross L., Hanash S. and Johnson M. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1665–1673.
79. Nile C.J., Read R.C., Akil M., Duff G.W. and Wilson A.G. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2686–2693.
80. Ellis J.A., Munro J.E., Chavez R.A., Gordon L., Joo J.E., Akikusa J.D., Allen R.C., Ponsonby A.L., Craig, J.M. and Saffery R. *Clin. Epigenetics.* 2012; 4: 20.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Савостьянов Кирилл Викторович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии Лабораторного отдела Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 744-33-33, e-mail: 7443333@gmail.com

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1 тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Чистяков Дмитрий Александрович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Лабораторного отдела Научного центра здоровья детей, ведущий научный сотрудник РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (499) 134-09-19, e-mail: dimitry.chistiakov@lycos.com