

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА ГЕНА *NFKB1* -94I/D С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С РФ-НЕГАТИВНОЙ ПОЛИАРТИКУЛЯРНОЙ ФОРМОЙ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА

Казанцева С.Р., Назарова Л.Ш.,
Малиевский В.А., Викторова Т.В.
Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Аннотация

Цель исследования заключалась в анализе взаимосвязи полиморфного локуса гена медиатора иммунного ответа *NFKB1* rs28362491 с эффективностью терапии метотрексатом в группе больных с РФ-негативной полиартикулярной формой ювенильного артрита (ЮА). В исследовании приняли участие 67 пациентов с диагнозом РФ-негативный полиартикулярный ЮА, проживающих на территории Республики Башкортостан. Генотипирование всех пациентов по полиморфному локусу *NFKB1* rs28362491 проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

При исследовании полиморфного локуса *NFKB1* -94I/D в группе больных с РФ-негативной полиартикулярной формой ЮА выявлена тенденция к отсутствию ответа на терапию метотрексатом у лиц имеющих генотип *NFKB1* -94DD.

Ключевые слова: ювенильный артрит, генетический полиморфизм, метотрексат.

Ювенильный артрит — тяжелое, хроническое заболевание с неясной этиологией и сложным аутоиммунным патогенезом, характеризующееся поражением суставов и внесуставными проявлениями, нарушающее развитие детей и подростков. РФ-негативная полиартикулярная форма (с отсутствием ревматоидного фактора) является одним из вариантов ЮА и по разным данным составляет 15-20% всех диагностированных случаев.

При ЮА активируются пути врожденного иммунитета, что в свою очередь, вызывает стимуляцию внутриклеточных сигнальных путей, приводя к активации нуклеарного фактора транскрипции *NfκB*, обладающего плеiotропным действием [1]. *NfκB* переносится в ядро и стимулирует экспрессию генов, определяющих множество биологических функций, в частности, кодирующих провоспалительные цитокины, инициируя каскад воспалительных реакций.

Полиморфизм rs28362491 представляет собой вставку/делецию (I/D) 4 пар нуклеотидов -ATTG- в положении -94 промоторной области гена *NFKB1*. Полиморфный локус -94I/D гена *NFKB1* исследовался при различных аутоиммунных заболеваниях, однако результаты работ достаточно противоречивы. Сообщалось, что делеция -ATTG- (аллель D) вызывает снижение активности промотора, а вставка (аллель I) определяет более высокий уровень промоторной активности гена [2].

Ранее нами было изучено распределение частот генотипов и аллелей гена *NFKB1* в общей группе больных ЮА с целью определения предикторов эффективности терапии метотрексатом (2020) [3]. В данной работе проведен сравнительный анализ эффективности терапии метотрексатом в подгруппе больных РФ-негативной полиартикулярной формой ЮА.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 67 пациентов с диагнозом РФ негативный полиартикулярный ЮА, что составило 28% от общей выборки больных ЮА, в которой мальчиков - 20,9%, девочек - 79,1%. Средний возраст пациентов 10,7 лет (±6.5).

Выделение ДНК из лимфоцитов образцов цельной крови проводилось с использованием стандартного фенолхлороформного метода. Генотипирование, регистрация

результатов ПЦР и их интерпретация результатов всех пациентов по полиморфному локусу *NFKB1* rs28362491 осуществлялось в автоматическом режиме в реальном времени (StepOnePlus™) с использованием программного обеспечения (StepOne Software v2.2.2 «Applied Biosystems», США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием Microsoft Excel, SNPStats, R v.3.4.2 (R Core Team, 2017), PowerMarker v.3.25, STATISTICA v.10 (StatSoft, Inc.).

Результаты и обсуждения

В данной работе изучено распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *NFKB1* -94I/D в группе больных с РФ-негативной полиартикулярной формой ЮА. Полученные результаты представлены в табл.1. Выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости генотипа *NFKB1* -94DD (26,6%) и аллеля -94D (53,33) при отсутствии ответа на терапию метотрексатом.

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs 28362491 гена *NFKB1* 94I/D у пациентов с РФ -негативной формой ЮА с учетом ответа на терапию метотрексатом.

Генотипы, аллели	Ответ		p	OR	CI -95%
	нет (%)	есть (%)			
РФ-негативный полиартикулярный ЮА					
II	3 (20)	11 (21,15)	1,000	0,932	0,247-3,582
ID	8 (53,33)	32 (61,54)	0,568	0,714	0,247-2,186
DD	4 (26,66)	9 (17,31)	0,466	1,737	0,511-6,504
I	14 (46,66)	54 (51,92)	0,681	0,810	0,361-1,768
D	16 (53,33)	50 (48,08)	0,681	1,234	0,566-2,771
Общая группа					
II	16 (27,59)	60 (33,15)	0,518	0,768	0,397-1,439
ID	24 (41,38)	97 (53,59)	0,131	0,611	0,341-1,109
DD	18 (31,03)	24 (13,26)	0,005	2,944	1,484-5,938
I	56 (48,28)	217 (59,94)	0,031	0,624	0,41-0,944
D	60 (51,72)	145 (40,06)	0,031	1,603	1,059-2,437

Примечание: p – показатель уровня значимости, OR – показатель odds ratio (соотношение шансов), 95% CIOR – 95% доверительный интервал (95% confidence interval).

Напротив, у пациентов с положительным ответом на терапию метотрексатом генотип -94DD встречается с частотой 17,31%, аллель -94D -48,08%. Проведенный статистический анализ показал отсутствие существенных различий между группами, что, вероятно, обусловлено малочисленностью группы. Ранее нами было показано, что в общей группе больных ЮА отсутствие ответа на терапию метотрексатом у пациентов встречалось значительно чаще при наличии генотипа *NFKB1* -94DD (31%) и аллеля *NFKB1* -94D (51,72%) [3].

Выводы

Выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости генотипа DD полиморфного локуса -94I/D гена *NFKB1* при отрицательном ответе на терапию метотрексатом у пациентов в группе больных полиартикулярным ювенильным артритом с негативным ревматоидным фактором.

Список литературы

1. Sun S-C. Regulation of NF- κ B in Autoimmunity / S-C.Sun, J-H. Chang, J. Jin//Trends in immunology. - 2013. - Vol. 34, № 6. - P. 282-289.
2. Zou YF. Association of *NFKB1* -94ins/delATTG promoter polymorphism with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases: a meta-analysis/ YF. Zou [et al.] // Tissue Antigens. - 2011. -Vol. 77, № 1. - P. 9-17.
3. Nazarova L. The relationship of the immune response mediator genes' polymorphic variants with the methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis/ L. Nazarova [et al.] // Turkish Journal of Medical Sciences. - 2020. - Vol. 50, № 4.- P. 1038-1047.

STUDY OF ASSOCIATIONS OF THE *NFKB1*-94I/D POLYMORPHOUS LOCUS IN THE GROUP OF PATIENTS WITH RF-NEGATIVE FORM OF JUVENILE ARTHRITIS WITH THE EFFECTIVENESS OF METHOTREXATE THERAPY.

**Kazantseva S.R., Nazarova L.Sh.,
Malievsky V.A., Viktorova T.V.
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia**

Abstract

The aim of the study was to analyze the relationship of the polymorphic locus of the immune response mediator gene *NFKB1* rs28362491 with the effectiveness of methotrexate therapy in a group of patients with RF-negative polyarticular form of juvenile arthritis (SA). The study involved 67 patients with a diagnosis of RF-negative polyarticular UA living in the Republic of Bashkortostan. Genotyping of all patients by polymorphic locus *NFKB1* rs28362491 was carried out using polymerase chain reaction (PCR) in real time.

The study of the polymorphic locus *NFKB1* -94I/D in a group of patients with RF-negative polyarticular form of SA revealed a tendency to lack of response to methotrexate therapy in individuals with the genotype *NFKB1* -94DD.

Keywords: juvenile arthritis, genetic polymorphism, methotrexate.

References

1. Sun S-C. Regulation of NF- κ B in Autoimmunity / S-C.Sun, J-H. Chang, J. Jin//Trends in immunology. - 2013. - Vol. 34, № 6. - P. 282-289.
2. Zou YF. Association of *NFKB1* -94ins/delATTG promoter polymorphism with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases: a meta-analysis/ YF. Zou [et al.] // Tissue Antigens. - 2011. -Vol. 77, № 1. - P. 9-17.
3. Nazarova L. The relationship of the immune response mediator genes' polymorphic variants with the methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis/ L. Nazarova [et al.] // Turkish Journal of Medical Sciences. - 2020. - Vol. 50, № 4.- P. 1038-1047.