



РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА TNF-А В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**С.Б.Парпиева,
Э.А.Василевский, О.Т.Дадабаев,
Н.Г.Камалов**

*Андижанский государственный
медицинский институт
Андижан, Узбекистан*

Annotatsiya

В данной обзорной статье анализируется роль генетического полиморфизма TNF- α -308G/A (rs1800629) в патогенезе и прогрессировании ревматоидного артрита (РА). На основании данных метаанализа и современных исследований рассматривается влияние этого полиморфизма на предрасположенность к РА и тяжесть его течения. Обсуждается отсутствие значимой связи с риском развития заболевания в общей популяции. В то же время, подчеркивается выявленная ассоциация полиморфизма с тяжестью РА в европейской популяции, что открывает перспективы для стратификации рисков и персонализации терапии.

Kalit so'zlar: ревматоидный артрит, TNF- α , генетический полиморфизм, тяжесть заболевания.

Annotatsiya

Ushbu sharh maqolada revmatoid artrit (RA) patogenezini va rivojlanishida TNF- α -308G/A (rs1800629) genetik polimorfizmining o'rni tahlil qilinadi. Meta-tahlil va zamonaviy tadqiqotlar ma'lumotlariga asosanib, ushbu polimorfizmning RAga moyillik va kasallikning og'irligiga ta'siri ko'rib chiqiladi. Umumiy populyatsiyada kasallik rivojlanishi xavfi bilan sezilarli bog'liqlik yo'qligi muhokama qilinadi. Shu bilan birga, Yevropa populyatsiyasida polimorfizmning RA og'irligi bilan bog'liqligi aniqlanganligi ta'kidlanib, bu xavflarni stratifikatsiyalash va terapiyani individuallashtirish uchun istiqbollar ochadi.

Kalit so'zlar: revmatoid artrit, TNF- α , genetik polimorfizm, kasallik og'irligi.

Abstract

This review article analyzes the role of the TNF- α -308G/A (rs1800629) genetic polymorphism in the pathogenesis and progression of rheumatoid arthritis (RA). Based on meta-analysis data and current research, the influence of this polymorphism on susceptibility to RA and the severity of its course is examined. The absence of a significant association with the risk of developing the disease in the general population is discussed. At the same time, the identified association of the polymorphism with RA

severity in the European population is emphasized, which opens prospects for risk stratification and personalization of therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis, TNF- α , genetic polymorphism, disease severity.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание, которое поражает преимущественно суставы, вызывая в них воспаление, боль и, в конечном итоге, необратимое разрушение [20]. Глобальная распространенность РА составляет от 0,5 до 1%, что делает его значимой медико-социальной проблемой, существенно снижающей качество жизни пациентов и приводящей к стойкой инвалидности [18]. Несмотря на десятилетия исследований, точная этиология РА остается не до конца ясной [15]. Современная научная парадигма, отраженная в ведущих клинических рекомендациях, рассматривает его как мультифакториальное заболевание, возникающее в результате сложного взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды [8].

Среди множества генетических факторов, изучаемых в контексте РА, особое внимание привлекает ген фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α). Этот цитокин является одним из ключевых медиаторов воспалительного ответа и играет центральную роль в патогенезе РА [7]. Ген TNF- α расположен на коротком плече 6-й хромосомы человека, в высокополиморфном регионе, и его экспрессия может варьироваться в зависимости от наличия определенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Один из наиболее изученных полиморфизмов — это замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции -308 промоторной области гена, известный как TNF- α -308G/A или rs1800629. Предполагается, что этот полиморфизм может влиять на уровень продукции TNF- α , тем самым модулируя предрасположенность к развитию РА и тяжесть его течения.

На протяжении многих лет было проведено множество исследований, направленных на выяснение связи между полиморфизмом TNF- α -308G/A и РА, однако их результаты оказались весьма противоречивыми [13, 16]. Эти расхождения могут быть обусловлены различными факторами, включая размер выборки, этнические особенности популяций, методологические различия в дизайне исследований и статистическом анализе [23]. Особенности течения РА, связанные с этнической принадлежностью и региональными факторами, также активно изучаются, в том числе и в Узбекистане, где исследуются клинико-лабораторные характеристики заболевания [9].

Для внесения ясности в этот вопрос стали проводиться систематические обзоры и метаанализы. Один из таких комплексных метаанализов, проведенный Вангом и соавторами, ставил своей целью оценить связь полиморфизма TNF- α -308G/A как с предрасположенностью к РА, так и с его тяжестью [21]. В рамках этого исследования было проанализировано 34 научных работы, охвативших в общей сложности более 12 000 человек.

Данный обзор призван детально рассмотреть и проанализировать роль генетического полиморфизма TNF- α -308G/A в патогенезе и прогрессировании ревматоидного артрита. Мы подробно остановимся на биологической функции TNF- α , результатах генетических ассоциативных исследований в различных популяциях, а также обсудим клиническое значение этих находок для стратификации рисков, прогнозирования течения заболевания и персонализации терапии РА.

Биологическая роль TNF- α в норме и при ревматоидном артрите

Фактор некроза опухоли-альфа — это многофункциональный провоспалительный цитокин, который в основном продуцируется макрофагами и моноцитами. Он является ключевым регулятором нормального воспалительного и иммунного ответа. TNF- α реализует свои биологические эффекты через взаимодействие с двумя типами рецепторов на поверхности клеток — TNFR1 и TNFR2. Связывание TNF- α со своими рецепторами запускает каскад внутриклеточных сигнальных путей, которые регулируют широкий спектр клеточных процессов, включая апоптоз, пролиферацию и дифференцировку. Таким образом, TNF- α играет важнейшую роль в поддержании иммунного гомеостаза.

Однако при ревматоидном артрите эта тонко настроенная система выходит из-под контроля. В синовиальной жидкости пациентов с РА обнаруживаются высокие концентрации TNF- α . Этот избыток цитокина становится движущей силой хронического воспалительного процесса в суставе. TNF- α стимулирует синовиальные клетки к продукции других провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ — ферментов, разрушающих хрящевую ткань. Кроме того, TNF- α способствует привлечению в сустав новых иммунных клеток, поддерживая и усиливая воспаление [7].

Одной из наиболее разрушительных функций TNF- α при РА является его способность стимулировать остеокластогенез — процесс формирования и активации остеокластов, клеток, ответственных за резорбцию костной ткани. Это приводит к образованию характерных для РА костных эрозий, которые являются признаком необратимого повреждения сустава. Таким образом, гиперпродукция TNF- α в синовиальной оболочке запускает порочный круг воспаления и деструкции, лежащий в основе прогрессирования ревматоидного артрита [20].

Именно понимание центральной роли TNF- α в патогенезе РА привело к разработке революционного класса препаратов — ингибиторов TNF- α . Их внедрение в клиническую практику кардинально изменило подходы к лечению РА и значительно улучшило исходы для многих пациентов [4].

Полиморфизм TNF- α -308G/A и его возможное влияние на экспрессию гена

Как уже упоминалось, ген TNF- α расположен в высокополиморфном регионе на 6-й хромосоме. Полиморфизм -308G/A (rs1800629) представляет собой замену одного нуклеотида в промоторной области гена. Было выдвинуто предположение, что наличие аллеля "A" может приводить к более высокому уровню продукции TNF- α по сравнению с аллелем "G" [16]. Эта гипотеза легла

в основу многочисленных исследований, пытавшихся связать носительство аллеля "А" с повышенным риском развития и более тяжелым течением воспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит.

Однако важно учитывать, что ген TNF- α находится в тесном сцеплении с другими генами главного комплекса гистосовместимости (HLA), которые, как известно, вносят основной вклад в генетическую предрасположенность к РА. Поэтому при анализе ассоциаций необходимо тщательно разграничивать независимый эффект полиморфизма TNF- α от эффекта, обусловленного его сцеплением с генами HLA. Несмотря на эти сложности, изучение полиморфизма TNF- α -308G/A остается важным направлением исследований, поскольку оно может помочь выявить пациентов с генетически детерминированной склонностью к гиперпродукции этого ключевого цитокина.

Анализ связи полиморфизма TNF- α -308G/A с предрасположенностью к РА

Вопрос о том, увеличивает ли носительство аллеля -308A риск развития ревматоидного артрита, был центральным для многих исследований, результаты которых были противоречивы [14, 19]. Для получения обобщенной и статистически более мощной оценки был проведен метаанализ, объединивший данные 34 исследований у 6030 пациентов с РА и 6581 здорового человека [21]. Анализ проводился с использованием пяти различных генетических моделей для всесторонней оценки.

Результаты этого масштабного метаанализа оказались однозначными: ни в одной из пяти генетических моделей не было выявлено статистически значимой связи между полиморфизмом TNF- α -308G/A и общей предрасположенностью к развитию ревматоидного артрита. Чтобы учесть возможные этнические различия, был проведен дополнительный анализ в подгруппах, разделенных по географическому происхождению (Азия, Южная Америка, Европа, Северная Америка и Африка). Однако и в этом случае не было обнаружено четкой ассоциации ни в одной из популяционных подгрупп [21].

Эти результаты позволяют сделать вывод, что полиморфизм TNF- α -308G/A сам по себе, по-видимому, не является значимым независимым фактором риска развития ревматоидного артрита в общей популяции.

Анализ связи полиморфизма TNF- α -308G/A с тяжестью течения РА

Если связь с предрасположенностью к РА оказалась недоказанной, то вопрос о влиянии полиморфизма TNF- α -308G/A на тяжесть уже развившегося заболевания представляет не меньший клинический интерес. Идентификация генетических маркеров, предсказывающих более агрессивное течение, могла бы помочь в ранней стратификации пациентов и выборе оптимальной терапевтической тактики, что является одной из ключевых задач современной ревматологии [5].

В этой части метаанализ Ванга и соавторов опирался на данные шести исследований. Общий анализ, включавший все популяции, не выявил статистически значимой связи между полиморфизмом и тяжестью РА. Однако ситуация кардинально изменилась при проведении анализа в подгруппах [21].

Наиболее яркие и статистически значимые результаты были получены для европейской популяции. В этой подгруппе была обнаружена сильная ассоциация полиморфизма TNF- α -308G/A с тяжестью РА. В частности, в доминантной модели (GA+AA против GG) носительство хотя бы одного аллеля "A" было ассоциировано со сниженным риском тяжелого течения РА (ОШ = 0,503). Для подтверждения надежности этих положительных результатов авторы метаанализа использовали расчет вероятности ложноположительного сообщения (FPRP), который показал, что полученные ассоциации являются статистически надежными [21].

Таким образом, результаты метаанализа свидетельствуют о том, что полиморфизм TNF- α -308G/A, не влияя на риск развития РА как такового, может играть роль модифицирующего фактора, влияющего на тяжесть его течения, по крайней мере, у пациентов европейского происхождения.

Обсуждение и клинические перспективы

Результаты, полученные в ходе проведенного обзора литературы, позволяют сделать два основных вывода. Во-первых, генетический полиморфизм TNF- α -308G/A rs1800629, по-видимому, не является значимым фактором риска, определяющим предрасположенность к развитию ревматоидного артрита [21]. Во-вторых, что более важно с клинической точки зрения, данный полиморфизм ассоциирован с тяжестью течения РА в европейской популяции [21]. Это имеет важное клиническое значение. Генотипирование по полиморфизму TNF- α -308G/A в будущем может стать одним из инструментов для стратификации пациентов с РА.

Однако важно подчеркнуть и ограничения данного исследования, которые отмечают сами авторы. Анализ тяжести заболевания был основан на меньшем количестве исследований, и в некоторых этнических подгруппах размер выборки был недостаточным. Поэтому вывод о связи с тяжестью РА на данный момент можно с уверенностью экстраполировать только на европейскую популяцию и не был исследован среди других популяций [21]. Кроме того, патогенез РА чрезвычайно сложен, и фокусировка на одном-единственном полиморфизме является значительным упрощением [12]. Будущие исследования должны быть направлены на изучение сложных ген-генных и ген-средовых взаимодействий.

Заключение

В заключение важно отметить, что генетический полиморфизм TNF- α -308G/A (rs1800629) является примером сложности генетики ревматоидного артрита. На основании имеющихся данных можно утверждать, что этот полиморфизм не играет существенной роли в определении предрасположенности к развитию РА. Однако он, по-видимому, является важным модифицирующим фактором, влияющим на тяжесть течения заболевания у пациентов европейского происхождения [21]. Это обстоятельство открывает перспективы для дальнейших исследований в области фармакогенетики и персонализированной медицины при ревматоидном артрите [1]. Дальнейшее изучение этого и других генетических маркеров, несомненно, приблизит нас к моменту по-настоящему персонализированного лечения ревматоидного артрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова Н.М., Арипова Т.У., Хакбердиев З.З. Фармакогенетические аспекты терапии ревматоидного артрита. Методические рекомендации для врачей. – Ташкент, 2019.
2. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Стратегия лечения ревматоидного артрита «До достижения цели»: внедрение в реальную клиническую практику в России // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 2. – С. 135-141.
3. Каримов М.Ш., Назаров З.Н. Особенности течения и лечения ревматоидного артрита с анемическим синдромом. Автореферат диссертации (PhD). – Ташкент, 2023.
4. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Возможности сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (исследование РЕМАРКА) // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 13-22.
5. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Столов С.В. Ревматоидный артрит: основы диагностики и лечения. Учебно-методическое пособие. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021.
6. Мухаммадиев А.К., Хайидмурадова Ш.Ж., Миродилов Ш.А. Ревматоидный артрит с плохим ответом на лечение // Центральноазиатский журнал образования и инноваций. – 2024. – Т. 3. – № 6. – С. 66-73.
7. Мухин И.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., и др. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 5. – С. 526-537.
8. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 17-64.
9. Сафаров У.Б., Ахмедов Я.А., Тоиров Э.С., Алимухаммедов У.А. Клинико-лабораторные особенности дебюта и развернутой стадии ревматоидного артрита // Вопросы науки и образования. – 2019. – № 27 (76).
10. Тоиров Э.С., Абдуллаева Н.Н. Способы терапии невротических нарушений у больных при ревматоидном артрите // Проблемы биологии и медицины. – 2019. – № 4 (114). – С. 124-127.
11. Aranda F, Perés Wingeyer SD, Schneeberger E, Valerio M, et al. The-308 G/A polymorphism in the tumor necrosis factor- α gene is not associated with development and progression of rheumatoid arthritis in Argentinean patients. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:476-481.
12. Buch MH, Eyre S and McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:17-33.
13. Cadena-Sandoval D, Alemán-Ávila I, Barbosa-Cobos RE, et al. Tumor necrosis factor (TNF) and TNFR1 polymorphisms are not risk factors for rheumatoid arthritis in a Mexican population. *Mol Biol Rep.* 2018;45:227-232.

14. Das S, Baruah C, Saikia AK, Tiwari D and Bose S. Genetic and expression changes in TNF- α as a risk factor for rheumatoid arthritis pathogenesis in northeast India. *J Genet*. 2019;98:3.
15. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A and Puxeddu I. One year in review 2020: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:387-397.
16. Jahid M, Rehan-Ul-Haq, Jha PK, Chawla D, Avasthi RS and Ahmed RS. Tumor necrosis factor- α -308 polymorphism in North Indian rheumatoid arthritis patients and association with mRNA and serum TNF- α . *Clin Rheumatol*. 2017;36:2209-2216.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178-189.
18. Rosa-Gonçalves D, Bernardes M and Costa L. Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis-cross-sectional study. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14:360-366.
19. Shafia S, Sofi FA, Dilafroze, Rasool R, Rasool R, et al. The association between TNF α gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in an ethnic Kashmiri population: Relationship with disease activity and severity markers. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:362-369.
20. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001.
21. Wang Z, Kong L, Zhang H, Sun F, Guo Z, Zhang R and Dou Y. Tumor necrosis factor alpha-308G/A gene polymorphisms combined with neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio predicts the efficacy and safety of Anti-TNF- α therapy in patients with ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, and psoriasis arthritis. *Front Pharmacol*. 2022;12:811719.
22. Zaghlol HM, Abdelshafy S, Mohamed RA and Abdelaleem EA. Tumour necrosis factor gene polymorphisms in Egyptian patients with rheumatoid arthritis and their relation to disease activity and severity. *Cent Eur J Immunol*. 2019;44:277-284.
23. Zheng G, Zhang W, Xu J, Yuan A, Li Q and Gastwirth JL. Genetic risks and genetic model specification. *J Theor Biol*. 2016;403:68-74.