

# Связь генетического полиморфизма острофазового маркера воспаления rs12218 гена SAA1 с клиническими фенотипами ювенильного идиопатического артрита

Крылов М.Ю., Федоров Е.С., Салугина С.О.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

**Цель исследования** – проверка гипотезы о возможной связи полиморфизма rs12218 гена SAA1 с предрасположенностью к разным клиническим фенотипам ювенильного идиопатического артрита (ЮИА).

**Пациенты и методы.** Проведено генетическое типирование полиморфизма rs12218 у 142 детей: 77 из них имели диагноз ЮИА, включая 30 пациентов с олигоартритом (оЮИА), 20 с полиартритом (пЮИА) и 27 с системным началом (сЮИА), а 65 здоровых волонтеров вошли в контрольную группу. Полиморфизм rs12218 гена SAA1 исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты и обсуждение.** Установлен высокий риск развития клинического фенотипа оЮИА у носителей мутантного аллеля С полиморфизма rs12218 Т/С гена SAA1. Показаны статистически значимые различия между клиническими фенотипами оЮИА и сЮИА в распределении частот генотипов и аллелей rs12218 Т/С полиморфизма гена SAA1.

**Заключение.** Результаты проведенных исследований подтвердили важное участие полиморфизма rs12218 Т/С гена SAA1 в формировании предрасположенности к клиническим вариантам ЮИА.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит; предрасположенность к ЮИА; острофазовый белок SAA; ген SAA1; полиморфизм rs12218 Т/С гена SAA1; HLA-B27; передний увеит.

**Контакты:** Михаил Юрьевич Крылов; [mekry@yandex.ru](mailto:mekry@yandex.ru)

**Для ссылки:** Крылов МЮ, Федоров ЕС, Салугина СО. Связь генетического полиморфизма острофазового маркера воспаления rs12218 гена SAA1 с клиническими фенотипами ювенильного идиопатического артрита. Современная ревматология. 2021;15(2):23–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-23-28

## Relationship of genetic polymorphism of the acute phase marker of inflammation rs12218 of the SAA1 gene with clinical phenotypes of juvenile idiopathic arthritis

Krylov M. Yu., Fedorov E.S., Salugina S.O.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Objective:** to test the hypothesis of a possible relationship between the rs12218 polymorphism of the SAA1 gene and a predisposition to different clinical phenotypes of juvenile idiopathic arthritis (JIA).

**Patients and methods.** Genetic typing of rs12218 polymorphism was carried out in 142 children: 77 of them were diagnosed with JIA, including 30 patients with oligoarthritis (oJIA), 20 with polyarthritis (pJIA), and 27 with systemic onset (sJIA). Sixty five healthy volunteers were included in the control group. The rs12218 polymorphism of the SAA1 gene was investigated using real-time polymerase chain reaction.

**Results and discussion.** A high risk of developing the clinical phenotype of oJIA in carriers of the C mutant allele of the rs12218 T/C polymorphism of the SAA1 gene was established. Statistically significant differences between the clinical phenotypes of oJIA and sJIA in the frequency distribution of genotypes and alleles of rs12218 T/C polymorphism of the SAA1 gene are shown.

**Conclusion.** The results of the studies have confirmed the important role of the rs12218 T/C polymorphism of the SAA1 gene in the formation of susceptibility to clinical variants of JIA.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis; predisposition to JIA; acute phase protein SAA; the SAA1 gene; SAA1 gene rs12218 T/C polymorphism; HLA-B27; anterior uveitis.

**Contact:** Mikhail Yuryevich Krylov; [mekry@yandex.ru](mailto:mekry@yandex.ru)

**For reference:** Krylov MYu, Fedorov ES, Salugina SO. Relationship of genetic polymorphism of the acute phase marker of inflammation rs12218 of the SAA1 gene with clinical phenotypes of juvenile idiopathic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):23–28. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-23-28

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – одно из наиболее распространенных иммуновоспалительных заболеваний неизвестной этиологии, возникающее у детей в возрасте до 16 лет. Заболевание представляет собой гетеро-

генный комплекс хронических артропатий [1]. Международная лига ревматологических ассоциаций (International League of Associations of Rheumatology, ILAR) выделяет семь клинических фенотипов ЮИА: с системным началом

(сЮИА); олигоартикулярный (оЮИА); полиартикулярный (пЮИА), положительный или отрицательный по ревматоидному фактору (РФ); артрит, ассоциированный с энтезитом; псориазический артрит, а также недифференцированный артрит [2]. У европейцев оЮИА является наиболее распространенным вариантом заболевания, диагностируемым в 50% случаев [3]. Вторым по частоте считается пЮИА, отрицательный по РФ, который выявляется у 10–15% больных ЮИА. Он характеризуется поражением >4 суставов на момент дебюта. Третье место занимает сЮИА, на долю которого в европейских популяциях в структуре ЮИА приходится 5–15%, а в Российской Федерации – до 22% [4]. Генетическая компонента вносит существенный вклад в развитие ЮИА. Родственники детей с ЮИА часто имеют повышенную предрасположенность к другим аутоиммунным состояниям. Эти наблюдения подтверждают мнение, согласно которому различные клинические аутоиммунные фенотипы имеют сходные предрасполагающие генетические факторы. Ряд генетических исследований, в том числе полногеномных, подтвердил случайную кластеризацию предрасполагающих локусов между разными иммуновоспалительными заболеваниями [5]. Установлено, что гены, кодирующие лейкоцитарные антигены человека (HLA), находятся в главном комплексе гистосовместимости, расположенном на 6-й хромосоме. Согласно данным многочисленных исследований, с оЮИА ассоциированы антигены локуса HLA-DR. Однако они определяют примерно только 17% связанной с ними предрасположенности к ЮИА. Это подтверждает участие в формировании такой предрасположенности не-HLA- локусов. Тестирование более 100 генетических локусов с целью выявления ассоциации с ЮИА для большинства из них не продемонстрировало значимых ассоциаций [6]. Наиболее значимые ассоциации не-HLA-вариантов генов были показаны для генов *PTPN22*, *MIF*, *STAT4* [7, 8]. Обнаружена связь между ЮИА и некоторыми генетическими вариантами других генов (*TNFAIP3*, *C12orf30*), для которых ранее была продемонстрирована связь с другими аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит (РА) и системную красную волчанку [9].

При многих воспалительных состояниях выявлена экспрессия сывороточного белка амилоида А (SAA), который является признаком острофазовой воспалительной реакции. Она представляет собой консервативную реакцию организма позвоночных на такие экологические факторы, как повреждение тканей, инфекция и хирургическое вмешательство [10]. Человеческий белок SAA кодируется одним из четырех генов *SAA1*, его характеристики хорошо изучены. Первоначально SAA был известен как основной предшественник амилоида А (АА). Установлено, что он играет важную роль в метаболизме липидов, способствует очищению от бактерий, регуляции воспаления и участвует в патогенезе опухолей. Ген *SAA1* имеет пять полиморфных аллелей (SAA1.1–SAA1.5), которые кодируют отдельные белки с незначительными аминокислотными заменами. SAA – белок острой фазы, во время воспаления его содержание в сыворотке крови увеличивается до 1000-кратных значений. Он подвержен протеолитическому расщеплению до белка АА, основного фибриллярного белка при вторичном амилоидозе. По материалам Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, первое место среди пред-

располагающих к развитию вторичного АА-амилоидоза заболеваний занимают различные формы поражения суставов – ревматоидный артрит (РА), ЮИА и анкилозирующий спондилит [11, 12].

В кодирующих и некодирующих областях гена *SAA1* человека идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP's), наличие которых связано с предрасположенностью к различным заболеваниям. Было показано, что полиморфизм rs12218 (-13T/C) в 5'-фланкирующей области гена *SAA1* связан с его повышенной транскрипционной активностью и ассоциирован у японских больных РА с восприимчивостью к АА-амилоидозу [13].

**Цель исследования** – проверка гипотезы о возможной связи полиморфизма rs12218 (Т/С) гена *SAA1* с предрасположенностью к разным клиническим фенотипам ЮИА.

#### Пациенты и методы

**Пациенты и контрольная группа.** В исследование включено 142 ребенка, 77 из которых имели диагноз ЮИА, а 65 здоровых неродственных волонтеров (ученики колледжа) составили контрольную группу. Среди пациентов с ЮИА было 48 девочек и 29 мальчиков, средний возраст – 11,7±4,2 года (от 3 до 17 лет), средняя длительность заболевания – 4,8±3,8 года. Все пациенты проходили лечение в детском отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2016–2017 гг. Диагноз ЮИА соответствовал критериям IAR 2004 г. [2]. У 30 (39%) больных диагностирован оЮИА, 20 из них (67%) были позитивны по HLA-B27 (ЮИА-B27+) и у 10 (33%) выявлен передний увеит (ЮИА-у). Еще 20 (26%) детей были отнесены к группе пЮИА, все они были серонегативными по РФ. У 27 (34%) пациентов диагностирован ЮИА с системным началом (сЮИА).

**Выделение геномной ДНК и генотипирование образцов.** У всех участников были взяты образцы венозной крови. Геномная ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови с помощью набора «ГС-генетика» (НПО «ДНК-Технология», Москва). Частота полиморфизма rs12218 гена *SAA1* оценивалась с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Меченые праймеры и зонды были разработаны и синтезированы в компании «Синтол» (Москва). Условия амплификации соответствовали рекомендациям производителя. Исследование проведено с использованием амплификатора ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология», Москва).

**Статистический анализ.** Различия в распределении частот генотипов между больными и участниками контрольной группы оценивались с помощью таблиц сопряженности 2×2 и точного критерия Фишера. В качестве референсного генотипа использовали наиболее частый *SAA1* TT-генотип. Клинические фенотипы представлены как дихотомические переменные, возраст и длительность заболевания – как среднее ± стандартное отклонение (M±δ). Дисперсионный анализ связи между дихотомическими переменными и изученным полиморфизмом был проведен с помощью ANOVA post hoc-теста. Вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Распределение частот относительно закона Харди–Вайнберга в контрольной группе было проверено с помощью критерия  $\chi^2$  с одной степенью свободы. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При малых значениях переменных был использован двусторонний критерий Фишера. Все рас-

Таблица 1. Характеристика больных ЮИА (n=77)  
Table 1. Characteristics of patients with JIA (n=77)

Параметр	Значение
Возраст, годы (M±δ)	11,6±4,1
Возраст начала ЮИА, годы (M±δ)	6,8±4,6
Длительность ЮИА, годы (M±δ)	4,8±3,8
Пол (девочки/мальчики), n	48/29
Фенотип, n (%):	
оЮИА	30 (39,0)
пЮИА	20 (26,0)
сЮИА	27 (35,0)

четы выполнены с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA).

Письменное информированное согласие было получено от всех родителей пациентов.

**Результаты.** Характеристика больных ЮИА приведена в табл. 1. Анализ распределения частот генотипов и аллелей изученного полиморфизма в группе детей с ЮИА в целом и при разных клинических вариантах представлен в табл. 2. Распределение частот генотипов в группе контроля и в

для частот аллелей С, однако различия не достигали статистической значимости (ОШ 1,71 и 1,96; p=0,087 и p=0,064 соответственно).

В настоящем исследовании впервые были установлены значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs12218 гена *SAAI* между разными клиническими фенотипами ЮИА и рассчитан относительный риск (ОР) их развития. Сравнение частот генотипов и аллелей при оЮИА и сЮИА показало значимые различия. Для оЮИА частота генотипа СС и аллеля С составляла 33,3 и 51,7% (ОР 4,33; p=0,020), для сЮИА – 7,4 и 33,3% (ОР 1,58; p=0,043) соответственно. Частота генотипа СС и аллеля С при оЮИА-B27+ была также значимо выше, чем в группе сЮИА (40 и 55% против 7,4 и 33,3%; ОР 5,40; p=0,011 и ОР 1,65; p=0,036 соответственно). Сравнение частот генотипов и аллелей при оЮИА и пЮИА, а также при пЮИА и сЮИА не показало значимых различий.

Далее мы провели анализ возможной ассоциации полиморфизма гена *SAAI* с количественными клиническими характеристиками фенотипов ЮИА. Все группы больных ЮИА не различались по возрасту. Группы оЮИА и сЮИА были сопоставимы по полу, но в группе пЮИА девочек было больше.

В группе пЮИА у носителей генотипа ТТ заболевание

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs12218 гена *SAAI*, n (%)  
Table 2. Frequency distribution of genotypes and alleles of the rs12218 polymorphism of the *SAAI* gene, n (%)

Генотип/аллель	Контроль (n=65)	Все пациенты (n=77)	оЮИА (n=30)	оЮИА-B27+ (n=20)	оЮИА-y (n=10)	пЮИА (n=20)	сЮИА (n=27)
ТТ	25 (38,5)	27 (35,1)	9 (30,0)	6 (30,0)	3 (30,0)	7 (35,0)	11 (40,7)
ТС	30 (46,1)	35 (45,4)	11 (36,7)	6 (30,0)	5 (50,0)	10 (40,0)	14 (51,8)
СС	10 (15,4)	15 (19,5)	10 (33,3)*	8 (40,0)*	2 (20,0)	3 (15,0)	2 (7,4)
			p=0,046	p=0,018			
Т	80 (61,5)	89 (57,8)	29 (48,3)	18 (45,0)	11 (55,0)	24 (60,0)	36 (66,7)
С	50 (38,5)	65 (42,2)	31 (51,7)	22 (55,0)	9 (45,0)	16 (40,0)	18 (33,3)

\*p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

группе ЮИА (все пациенты) соответствовало закону Харди–Вайнберга. Не выявлено значимых различий в распределении частот генотипов между пациентами с ЮИА в целом и контрольной группой (p=0,780). В группе пациентов с оЮИА и его подтипом оЮИА-B27+ (см. табл. 2) частота генотипа СС была значимо выше, чем в контроле (33,3 и 40,0% против 15,4%; p=0,046 и p=0,018 соответственно). Не обнаружено значимых различий частот мутантного аллеля С между клиническим подтипом оЮИА-y, вариантами пЮИА, сЮИА и контрольной группой (см. табл. 2).

Для оЮИА и двух его клинических подтипов (оЮИА-B27+ и оЮИА-y) у носителей генотипа СС гена *SAAI* было вычислено ОШ различных событий (вероятность возникновения ЮИА; табл. 3).

Логистический регрессионный анализ распределения частот генотипов выявил, что носительство генотипа СС связано с повышенным риском формирования предрасположенности к фенотипу оЮИА (ОШ 2,75; p=0,046) и его варианту оЮИА-B27+ (ОШ 3,67; p=0,018) по сравнению с контролем. Сходные показатели риска также наблюдались

началось в более старшем возрасте по сравнению с носителями генотипа ТС (7,2±3,1 года против 3,6±3,3 года соответственно; p=0,036). В этой группе соотношение женский/мужской пол составляло 6:1. В группе оЮИА носители генотипа ТТ имели статистически значимо меньшую длительность заболевания по сравнению с носителями генотипа ТС (2,4±2,7 года против 7,2±5,0 года соответственно; p=0,011). Соотношение девочек и мальчиков в этой группе составляло 2:1. Не выявлено связи изученного полиморфизма с клиническими характеристиками в группе детей сЮИА, в которой соотношении девочек и мальчиков было 1:1.

Таким образом, в данном исследовании установлены следующие ключевые положения:

1) существуют различия в частоте генотипов и аллелей полиморфизма rs12218 Т/С гена *SAAI* между фенотипом оЮИА, его субтипом оЮИА-B27+ и контролем;

2) носительство мутантного генотипа СС rs12218 полиморфизма Т/С гена *SAAI* ассоциировано с высоким риском развития фенотипа оЮИА и его варианта

оЮИА-B27+ (ОШ 2,75 и 3,67 соответственно) по сравнению с контролем;

3) ОР носительства мутантного генотипа СС или аллеля С в 4,3 и 1,5 раза выше при фенотипе оЮИА по сравнению с фенотипом сЮИА ( $p=0,020$  и  $p=0,043$  соответственно);

4) rs12218 ТТ-генотип полиморфизма гена *SAAT* ассоциирован с возрастом дебюта в группе пЮИА и длительностью заболевания в группе оЮИА.

**Обсуждение.** В нашей работе впервые изучена связь гена *SAAT* с ЮИА, поскольку такого рода исследования в зарубежной и отечественной литературе довольно ограничены. Наш интерес к белку острой фазы был обусловлен, с одной стороны, наличием хронического воспаления при ЮИА, а с другой – возможным формированием амилоидоза при этом заболевании [11, 12].

Мы изучили полиморфизм rs12218 гена *SAAT* у 77 пациентов с ЮИА. Распределение генотипов и аллелей у всех пациентов было сходным с их распределением в контроле. У пациентов с оЮИА была выявлена значимо более высокая частота мутантного генотипа СС по сравнению с контролем ( $p=0,046$ ). Наличие антигена HLA-B27 в этой группе увеличивало частоту данного генотипа ( $p=0,018$ ) и повышало риск развития оЮИА в 3,7 раза.

С.Р. Mavragani и соавт. [14] у 88 пациентов с РА, 14 больных семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ) и 110 здоровых лиц контрольной группы исследовали три полиморфизма гена *SAAT*: -13Т/С и 2995С/Т и 3010С/Т. Авторы нашли сходное распределение генотипов и аллелей во всех исследуемых группах и редкую выявляемость вторичного АА-амилоидоза в греческой популяции. При обследовании японских пациентов с ССЛ получены противоположные данные: полиморфизм -13Т/С гена *SAAT* в японской популяции был ассоциирован с предрасположенностью к ССЛ [15]. У египетских детей, напротив, не выявлено связи этого полиморфизма гена *SAAT* с предрасположенностью к ССЛ [16]. В кодирующих и некодирующих областях гена *SAAT* человека идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP's), наличие которых связано с предрасположенностью к разным заболеваниям. Как было показано выше, полиморфизм rs12218 (-13Т/С), расположенный в 5'-фланкирующей области гена *SAAT*, связан с повышенной транскрипционной активностью гена и в японской популяции пациентов ассоциирован с РА и восприимчивостью к АА-амилоидозу [13]. Недавнее исследование подтвердило повышение частоты этого полиморфизма у больных с анкилозирующим спондилитом с амилоидозом [17]. Изучение полиморфизма rs12218 у китайцев из провинции Хань показало, что субъекты с генотипом СС имеют более низкий уровень HDL-С [18] и более высокий риск заболевания периферических артерий [19]. Генотип СС rs12218 был более частым у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца [20]. Этот

Таблица 3. Ассоциация между полиморфизмом rs12218 гена *SAAT* и риском развития фенотипов оЮИА, оЮИА-B27+ и оЮИА-у, n (%)  
Table 3. Association between the rs12218 polymorphism of the *SAAT* gene and the risk of developing the phenotypes оЮИА, оЮИА-B27+ and оЮИА with anterior uveitis, n (%)

SAAT T/C	Генотип			Аллель	
	ТТ	ТС	СС	Т	С
Контроль (n=65)	25 (38,5)	30 (46,1)	10 (15,4)	80 (61,5)	50 (38,5)
оЮИА (n=30)	9 (30,0)	11 (36,7)	10 (33,3)	29 (48,3)	31 (51,7)
ОШ (95% ДИ)	2,75 (0,87–8,55)			1,71 (0,88–3,32)	
P	0,046			0,087	
оЮИА-B27+ (n=20)	6 (30,0)	6 (30,0)	8 (40,0)	18 (45,0)	22 (55,0)
ОШ (95% ДИ)	3,67 (1,01–12,82)			1,96 (0,90–4,27)	
P	0,018			0,064	
оЮИА-у (n=10)	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	11 (55,0)	9 (45,0)
ОШ (95% ДИ)	1,38 (0,12–8,45)			1,31 (0,44–3,75)	
P	0,657			0,577	

генотип также чаще встречался у пациентов с инфарктом мозга [21]. В то же время генотип ТТ rs12218 был связан с повышенным уровнем мочевой кислоты сыворотки при мочекаменной болезни [22]. Исследователи из Ирландии продемонстрировали ключевую роль белка А-SAA как медиатора лейкоцитоза, ангиогенеза и деструкции матрикса, что в итоге через сигнальный путь NF-κB приводило к синовииту и поражению суставов при РА [23]. Установлена статистически значимая связь между ожирением и предрасположенностью к идиопатическому АА-амилоидозу [24]. Белковые продукты гена *SAAT* и ряда других генов (*SEMA3G*, *TIMP 1*, *HEXB*, *ERN1*) были обнаружены в слезах детей с ЮИА и увеитом. Эти белки были ассоциированы с воспалительным артритом и имели высокую экспрессию по сравнению с белками слезной жидкости детей с хроническим неинфекционным увеитом [25].

**Заключение.** В настоящем исследовании впервые установлено, что:

- 1) полиморфизм rs12218 гена *SAAT* участвует в формировании предрасположенности к клиническому фенотипу оЮИА и варианту оЮИА-B27+;
- 2) высокий риск развития этих фенотипов ассоциирован с носительством мутантного генотипа СС и аллеля С;
- 3) мутантный генотип СС полиморфизма rs12218 в 5,4 раза чаще выявляется при оЮИА, чем при сЮИА;
- 4) имеется связь мутантного аллеля С полиморфизма rs12218 с возрастом дебюта заболевания в группе пЮИА и длительностью заболевания в группе оЮИА.

Необходимы дальнейшие исследования с оценкой других полиморфизмов гена *SAAT*, с участием большей исследуемой выборки, а также разных популяционных групп.

#### Благодарности

Выражаем признательность врачам детского отделения (руководитель – к.м.н. И.П. Никишина) НИИР им. В.А. Нащоковой за помощь в отборе пациентов для настоящего исследования.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev*. 2012 Jul;33(7):303-13. doi: 10.1542/pir.33-7-303.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb; 31(2):390-2.
- Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome Following Onset of Juvenile Idiopathic Inflammatory Arthritis: I. Frequency of Different Outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug;44(8):995-1001. doi: 10.1093/rheumatology/keh620. Epub 2005 Apr 12.
- Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):78-94. [Aleksееva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(1):78-94. (In Russ.)].
- Савостьянов КВ, Алексеева ЕИ, Чистяков ДА. Ассоциация генов, не кодирующих компоненты главного комплекса гистосовместимости, с ювенильным идиопатическим артритом. Вестник РАМН. 2014;(9-10):83-94. [Savost'yanov KV, Aleksееva EI, Chistyakov DA. Association of genes that do not encode components of the main histocompatibility complex with juvenile idiopathic arthritis. *Vestnik RAMN*. 2014;(9-10):83-94. (In Russ.)].
- Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE, et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18;95(17):9979-84. doi: 10.1073/pnas.95.17.9979.
- Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008 Jul 21;6:11. doi: 10.1186/1546-0096-6-11.
- Крылов МЮ, Федоров ЕС, Салугина СО и др. Роль полиморфизмов RS7574865 G/T гена *STAT4* и RS2004640 G/T гена *IRF5* в предрасположенности к ювенильному идиопатическому артриту. Пилотное исследование. Педиатрия. 2019;(6):195-200. [Krylov MYu, Fedorov ES, Salugina SO, et al. The role of RS7574865 G/T polymorphisms of the *STAT4* gene and RS2004640 G/T of the *IRF5* gene in predisposition to juvenile idiopathic arthritis. A pilot study. *Pediatriya*. 2019;(6):195-200. (In Russ.)].
- Prahalad S, Hansen S, Whiting A, et al. Variants in TNFAIP3, STAT4 and c12orf30 loci associated with multiple autoimmune diseases are also associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):2124-30. doi: 10.1002/art.24618.
- Sun L, Ye RD. Serum Amyloid A1: Structure, Function and Gene Polymorphism Gene. *Gene*. 2016 May 25;583(1):48-57. doi: 10.1016/j.gene.2016.02.044. Epub 2016 Mar 3.
- Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Малинина ЕА и др. Определение циркулирующих белков — предшественников амилоида в диагностике и мониторинге течения системного амилоидоза. Нефрология. 2009;(2):55-62. [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Malinina EA, et al. Determination of circulating amyloid precursor proteins in the diagnosis and monitoring of systemic amyloidosis. *Nefrologiya*. 2009;(2):55-62. (In Russ.)].
- Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА и др. Концентрация сывороточного белка — предшественника амилоида в крови у больных ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию. Нефрология 2012;16(3/2):48-53. [Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA, et al. The concentration of amyloid precursor serum protein in the blood of patients with juvenile rheumatoid arthritis who have proteinuria. *Nefrologiya* 2012;16(3/2):48-53. (In Russ.)].
- Moriguchi M, Kaneko H, Terai C, et al. Relative transcriptional activities of SAA1 promoters polymorphic at position -13(T/C): potential association between increased transcription and amyloidosis. *Amyloid*. 2005 Mar;12(1):26-32. doi: 10.1080/13506120500032394.
- Mavragani CP, Yiannakouris N, Zintzaras E, et al. Analysis of SAA1 Gene Polymorphisms in the Greek Population: Rheumatoid Arthritis and FMF Patients Relative to Normal Controls. Homogeneous Distribution and Low Incidence of AA Amyloidosis. *Amyloid*. 2007 Dec;14(4):271-5. doi: 10.1080/13506120701614008.
- Migita K, Masumoto J, Ida H, et al. The Contribution of SAA1 Polymorphisms to Familial Mediterranean Fever Susceptibility in the Japanese Population. *PLoS One*. 2013; 8(2):e55227. doi: 10.1371/journal.pone.0055227. Epub 2013 Feb 20.
- Wilson M, Abou-Elalla AA, Zakaria MT, et al. Pathobiology Serum Amyloid A Type 1 Gene Polymorphism in Egyptian Children With Familial Mediterranean Fever. *Pathobiology*. 2016;83(6):295-300. doi: 10.1159/000444933. Epub 2016 Jun 15.
- Cetin GY, Ganiyusufoglu E, Solmaz D, et al. The rate and significance of type 1/type 2 serum amyloid A protein gene polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis and amyloidosis. *Amyloid*. 2015;22(3):207-8. doi: 10.3109/13506129.2015.1068751. Epub 2015 Aug 10.
- Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Association of genetic polymorphisms of serum amyloid protein A1 with plasma high density lipoproteins cholesterol. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010 Jul 13;90(26):1824-6.
- Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Polymorphisms in the SAA1 gene are associated with ankle-to-brachial index in Han Chinese healthy subjects. *Blood Press*. 2011 Aug;20(4):232-8. doi: 10.3109/08037051.2011.566244. Epub 2011 Mar 30.
- Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Genetic polymorphisms of serum amyloid A1 and coronary artery disease risk. *Tissue Antigens*. 2015 Mar;85(3):168-76. doi: 10.1111/tan.12516. Epub 2015 Feb 6.
- Zhang LJ, Yuan B, Li HH, et al. Associations of genetic polymorphisms of SAA1 with cerebral infarction. *Lipids Health Dis*. 2013 Aug 29;12:130. doi: 10.1186/1476-511X-12-130.
- Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Serum Uric Acid Levels Are Associated With Polymorphism in the SAA1 Gene in Chinese Subjects. *PLoS One*. 2012;7(6):e40263. doi: 10.1371/journal.pone.0040263. Epub 2012 Jun 29.
- Mullan RH, Bresnihan B, Golden-Mason L, et al. Acute-Phase Serum Amyloid A Stimulation of Angiogenesis, Leukocyte Recruitment, and Matrix Degradation in Rheumatoid Arthritis Through an NF- $\kappa$ B-Dependent Signal Transduction Pathway. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):105-14. doi: 10.1002/art.21518.
- Norbert B, Hegenbart U, Dietrich S, et al. Obesity Is a Significant Susceptibility Factor for Idiopathic AA Amyloidosis. *Amyloid*. 2018 Mar;25(1):37-45. doi: 10.1080/13506129.2018.1429391. Epub 2018 Jan 24.
- Angeles-Han ST, Yeh S, Patel P, et al. Discovery of Tear Biomarkers in Children With Chronic Non-Infectious Anterior Uveitis: A Pilot Study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2018 Oct 16;8(1):17. doi: 10.1186/s12348-018-0156-5.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
12.08.2020/1.10.2020/15.10.2020

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Крылов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>  
Федоров Е.С. <https://orcid.org/000-0003-2671-1655>  
Салугина С.О. <https://orcid.org/00000-0003-3689-4311X>