

Изучение связи полиморфных вариантов генов цитокинов TNF-α, IL-10, IL-6 с ответом на терапию метотрексатом при ювенильном идиопатическом артрите

Казанцева С.Р.¹, Назарова Л.Ш.¹, Данилко К.В.¹, Малиевский В.А.¹, Галимова Э.М.², Викторова Т.В.¹

1 – ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

2 – ФГБОУ ВО Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы
450008, г. Уфа, ул. Октябрьской Революции, д. 3а

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является тяжелым заболеванием детского и подросткового возраста, и ответ на терапию во многом обусловлен генетическими различиями. Цель работы заключалась в поиске ассоциаций эффективности терапии метотрексатом у больных ЮИА с различными сочетаниями полиморфных аллельных вариантов генов медиаторов иммунного ответа *TNF-α rs1800629*, *IL10 rs1800872* и *IL6 rs1800795*. В статье представлен анализ распределения диглобтипов *IL10/IL6* и триглобтипов *TNF-α/IL10/IL6*. В исследовании приняли участие 239 пациентов, получавших базисную терапию с применением метотрексата. С целью генотипирования использовался метод real-time PCR. В подгруппе больных негативной формой ЮИА обнаружена ассоциация полиморфного варианта *IL10 -592C>A* с отсутствием эффекта на терапию метотрексатом. Установлено, что при наличии одного аллеля *IL10*А* повышается вероятность отсутствия ответа на терапию, тогда как наличие генотипа **CC* повышает шансы ответа. Идентифицированы диглобтип (*IL10*AA/IL6*GC*) и триглобтип (*TNF-α*GG/IL10*AA/IL6*GC*), достоверно чаще встречающиеся в общей группе больных с диагнозом ЮИА среди пациентов с отсутствием ответа на метотрексат. Предполагается, что полученные результаты при дальнейших исследованиях могут быть использованы в качестве фармакогенетических предикторов эффективности терапии у пациентов с ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, полиморфизм генов цитокинов, метотрексат, предиктивная медицина.

Для цитирования: Казанцева С.Р., Назарова Л.Ш., Данилко К.В., Малиевский В.А., Галимова Э.М., Викторова Т.В. Изучение связи полиморфных вариантов генов цитокинов TNF-α, IL-10, IL-6 с ответом на терапию метотрексатом при ювенильном идиопатическом артрите. *Медицинская генетика* 2023; 22(8): 13-19.

Автор для корреспонденции: Казанцева С.Р.; e-mail: smitana1@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы Приоритет 2030.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.08.2023

Studying the relationship of polymorphic variants of the TNF-α, IL-10, IL-6 cytokine genes with the response to methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis

Kazantseva S.R.¹, Nazarova L.Sh.¹, Danilko K.V.¹, Malievsky V.A.¹, Galimova E.M.², Viktorova T.V.¹

1 – Bashkir State Medical University
3, Lenin st., Ufa, 450008, Russian Federation

2 – Akmuulla Bashkir State Pedagogical University
3-a, Oktyabrskoy revolutsii st., Ufa, 450008, Russian Federation

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is ineffective in childhood and adolescence and responds to therapy largely due to genetic differences. The aim of the work was to search for associations of methotrexate therapy in JIA patients with the presence of polymorphic allelic variants of the immune response mediator genes *TNF-α rs1800629*, *IL10 rs1800872* and *IL6 rs1800795*. The article presents an analysis of the distribution of *IL10/IL6* diplotypes and *TNF-α/IL10/IL6* triplotypes. The experiments involved 239 patients who received basic therapy with the use of methotrexate. For the purpose of genotyping, the real-time PCR method was used. In the subgroup of RF patients with a negative form of JIA, an association of the polymorphic variant *IL10 -592C>A* with no effect on methotrexate therapy was found. It has been established that the presence of one *IL10 *A* allele increases the likelihood of a lack of response to therapy, while the presence of the **CC* genotype increases the chances of a response. A diplotype (*IL10*AA/IL6*GC*) and a triplotype (*TNF-α*GG/IL10*AA/IL6*GC*) were identified, which are significantly more common in the general group of patients diagnosed with JIA among patients with no response to methotrexate. It is assumed that the results obtained in further studies can be used as pharmacogenetic predictors of the effectiveness of therapy in patients with JIA.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, cytokine gene polymorphism, methotrexate, predictive medicine.

For citation: Kazantseva S.R., Nazarova L.Sh., Danilko K.V., Malievsky V.A., Galimova E.M., Viktorova T.V. Studying the relationship of polymorphic variants of the TNF-α, IL-10, IL-6 cytokine genes with the response to methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2023; 22(8): 13-19. (In Russ.)

Corresponding author: Kazantseva S.R.; e-mail: smitana1@mail.ru

Funding. The work was carried out as part of the Priority 2030 program.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 01.08.2023

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое хроническое заболевание с неясной этиологией и сложным аутоиммунным патогенезом, характеризующееся поражением суставов и внесуставными проявлениями, нарушающее развитие детей и подростков. Согласно классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR, 2004 г.), ЮИА подразделяется на 7 подтипов, определяемых характером течения заболевания и специфическими патогенетическими механизмами [1, 2].

Наиболее часто встречающейся формой является олигоартикулярный ЮИА, поражающий до 40 % всех пациентов. Второе место по распространенности занимает полиартикулярный ЮИА, подразделяясь на РФ-негативный (ревматоидный фактор отсутствует), что составляет 20–30% от всех случаев, и РФ-позитивный (в течение 3 месяцев наблюдается положительный РФ в двух тестах) [3, 4]. Развитие увеита и формирование эрозий костей характерно для полиартикулярной формы ЮИА, которая характеризуется неблагоприятным течением и требует ранней агрессивной терапии [5–7]. Установлено, что в основе патологического процесса при хронической активации иммунного ответа у больных ЮИА лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов и относительная недостаточность противовоспалительных [8].

Известно, что биологические эффекты провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина 6 (IL-6) состоят в нарушении репаративных процессов в тканях суставов, а также способствуют инициации воспаления синовиальной оболочки сустава и повреждению хряща и кости [9,10]. Важным регулятором иммунного ответа является противовоспалительный цитокин интерлейкин 10 (IL-10), продуцируемый моноцитами и лимфоцитами, способный подавлять воспалительные реакции и ингибировать синтез ряда других цитокинов. Неадекватное подавление иммунной активации может играть важную роль в развитии ЮИА, что подтверждается «альтернативной активацией» моноцитов и макрофагов и возможным дефицитом IL-10 [8].

TNF- α является одним из наиболее значимых провоспалительных цитокинов, индуцируя синтез ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1, 6 и 8) и поддерживая таким образом воспаление [11]. Ряд авторов показал, что индукция TNF- α приводит к подавлению активности моноцитов и уменьшению иммунопатологического процесса у больных ЮИА [12]. Ген TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*, *TNF- α*) расположен на хромосоме 6p21.3 и включает четыре экзона. Установлено более 30 полиморфных вариантов гена, из которых около половины может влиять на экспрессию гена *TNF- α* . Транзиция в промоторной области гена *TNF- α* –308G>A (rs1800629) приводит к увеличению продукции TNF- α и активации местных воспалительных реакций, что сопровождается нарушением активации секреции IL-1, индуцируя кахексию и худший ответ на терапию блокаторами TNF- α . Частота встречаемости мутантного варианта гена варьирует от 11 до 14% [7, 13].

Ген IL-10 (*IL10*) расположен на хромосоме 1q31–32.8, состоит из пяти экзонов и является высокополиморфным. Промоторная область гена содержит около 40 полиморфных сайтов, что обуславливает существенные межиндивидуальные различия [9]. Полиморфный вариант гена *IL10* rs1800872 представляет собой однонуклеотидную замену аденина на цитозин в промоторной области (–592A>C). По данным ряда исследований этот полиморфизм ассоциирован с усиленной продукцией IL-10, и, как следствие, с повышенной выработкой антител, в том числе иммуноглобулина Е [6]. Кроме того, вариант –592C ингибирует образование провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 в Т-клетках и моноцитах, а также снижает экспрессию основного комплекса гистосовместимости II класса в моноцитах [6]. По разным данным частота встречаемости данного аллеля составляет 42–53% [7].

Ген IL-6 (*IL6*) располагается в регионе 7p21–p14 на хромосоме 7 и содержит пять экзонов. Активируя воспалительный ответ, этот цитокин контролирует созревание В- и Т-лимфоцитов, стимулирует дегенерацию суставов и костной ткани остеокластами [10].

Полиморфный вариант *IL6* rs1800795 представляет собой замену гуанина на цитозин в промоторной области (–174G>C). Данный полиморфизм может действовать как про- и противовоспалительный, влияя на скорость транскрипции гена и, соответственно, концентрацию IL-6 в плазме. IL-6 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF- α) с одной стороны, и активирует противовоспалительные цитокины, такие как IL1RA и IL-10, с другой [10]. По данным некоторых авторов при наличии аллельного варианта –174C отмечается понижение продукции IL-6, что ингибирует резорбцию костной ткани, напротив, наличие аллеля –174G увеличивает риск развития системного ЮИА, остеопороза и других заболеваний [10]. Другие авторы приводят противоположные результаты [14]. Также ранее было показано влияние аллеля –174C и генотипа CC на развитие персистирующего олигоартрита и энтезит ассоциированного ЮИА [15].

Терапия ЮИА включает базисные противовоспалительные препараты (БПВП), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК). Лекарственный эффект НПВП и ГК ограничивается обезболивающим и противовоспалительным действием, но не предотвращает деструкцию суставов и последующую инвалидизацию больных. В связи с этим, Американская коллегия ревматологии (ACR) рекомендует в качестве первоначальной терапии БПВП вместо монотерапии НПВП и ГК [3, 13]. К БПВП относится метотрексат, который используется в качестве препарата первой линии терапии ЮИА. Противовоспалительное действие метотрексата обусловлено угнетением синтеза провоспалительных цитокинов, с одной стороны, и индукцией апоптоза быстроделющихся клеток и противовоспалительных цитокинов, с другой [15]. Применение метотрексата может ограничиваться возможными токсическими последствиями, такими как энтероколит, кардио-, нефро- и гепатотоксичность [8, 16]. При отсутствии эффекта метотрексата или развитии выраженных побочных реакций на препарат могут назначаться его доступные альтернативы и ингибиторы TNF- α [17].

Таким образом, цитокины являются участниками сложного каскада взаимодействий, что требует комплексного подхода к оценке значимости полиморфных вариантов данных генов при оценке эффективности терапии. В связи с вышеуказанным, поиск молекулярно-генетических предикторов дает возможность прогнозировать и оптимизировать эффективность лечения у пациентов с ЮИА в возможно короткие сроки, в том числе с использованием метотрексата.

Методы

В исследовании приняли участие 239 пациентов с установленным диагнозом ЮИА, получавших терапию препаратом метотрексат и наблюдавшихся в кардиоревматологическом отделении ГБУЗ РДКБ. Диагноз ЮИА был установлен в соответствии с критериями ILAR [1]. Эффективность терапии оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACRpedi) [18]. Средний возраст пациентов – 8,69 (варьировал от 1 до 17) лет. Соотношение мальчиков и девочек составило 30,13% и 69,87%, соответственно. Число пациентов с олигоартрикулярной формой ЮИА составило 109 (45,61%), полиартрикулярной формой – 71 (29,71%), из которых 67 были РФ негативны и 4 РФ позитивны, 59 (24,68%) пациентов имели другие варианты ЮИА.

Для обозначения групп больных с разной эффективностью терапии метотрексатом использовались термины «есть ответ» и «нет ответа». Наличием ответа на терапию считалось достижение пациентом ACRpedi30, т.е. суммарное улучшение клинико-лабораторных параметров на 30%: «есть ответ» при ACR>30, «нет ответа» при ACR<30 [19].

Материалом исследования являлась периферическая кровь больных ЮИА. Забор крови проводился с добровольного информированного согласия родителей больных детей. Выделение ДНК из лимфоцитов образцов периферической венозной крови проводилось с использованием стандартного фенолхлороформного метода. Генетическое типирование осуществлялось на базе лаборатории клеточных культур ФГБОУ ВО БГМУ. Для исследования полиморфизма генов *TNF- α* rs1800629, *IL10* rs1800872, *IL6* rs1800795 использовался метод ПЦР в реальном времени (StepOnePlus™, Applied Biosystems, США). Результаты ПЦР регистрировались и интерпретировались в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения StepOne Software v2.2.2 («Applied Biosystems», США). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel, SNPStats, R v.3.4.2 (R Core Team, 2017), PowerMarker v.3.25, STATISTICA v.10 (StatSoft, Inc.).

Достоверность ассоциаций определялась по критерию χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц и точному двустороннему критерию Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Сила ассоциаций оценивалась по показателю отношения шансов (OR) [20].

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности терапии метотрексатом показано, что у 75,7% больных ЮИА зафиксирован положительный ответ, и в 24,3% случаев установлено отсутствие ответа на терапию.

Изучение распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта *TNF-α* -308G>A показало тенденцию только для группы с РФ негативной формой ЮИА. При отсутствии ответа на терапию метотре-

ксатом наблюдается тенденция к повышению частоты встречаемости генотипа *TNF-α**GG (93,33% против 73,08%) и снижению доли генотипа *TNF-α**GA (6,67% против 26,92%; $p = 0,097$ в обоих случаях). В остальных группах данных тенденций не наблюдалось.

При изучении распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта *IL10* -592C>A в общей группе больных ЮИА значительных различий между пациентами с наличием и отсутствием ответа на метотрексат не было установлено ($p > 0,1$). При этом у боль-

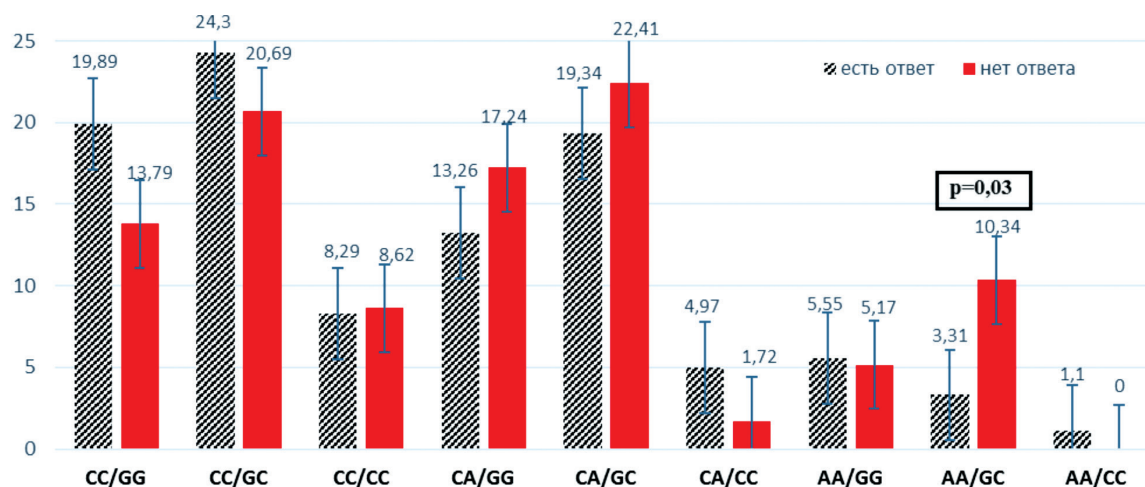


Рис. 1. Распределение диплотипов генов *IL10/IL6* в группах больных ЮИА с разным ответом на метотрексат

Fig. 1. Distribution of *IL10/IL6* genes diplotypes in groups of JIA patients with different responses to methotrexate

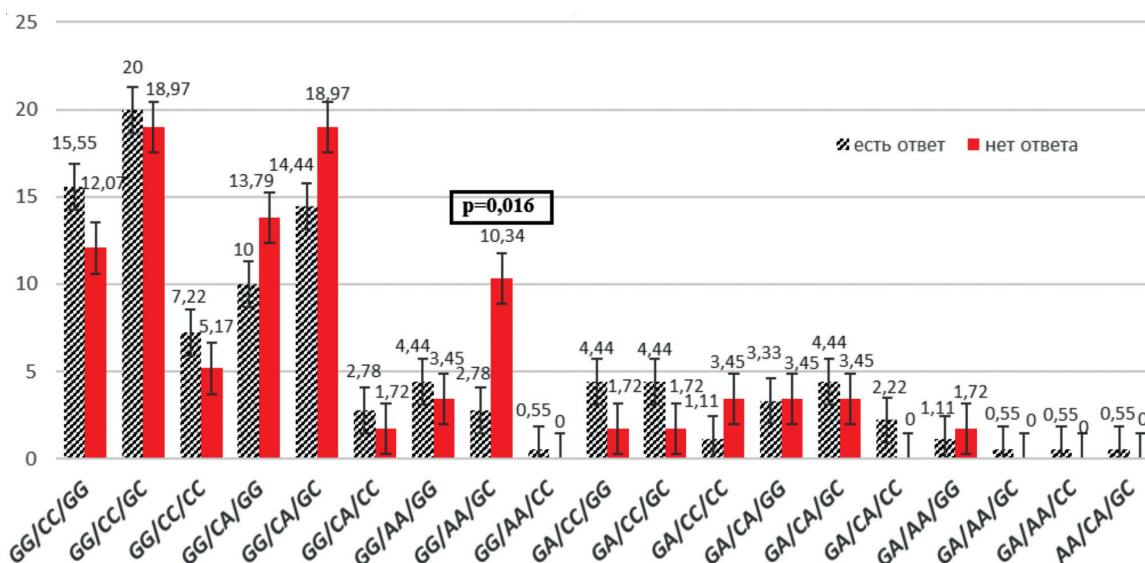


Рис. 2. Распределение триплотипов генов *TNF-α/IL10/IL6* в группах больных ЮИА с разным ответом на метотрексат

Fig. 2. Distribution of *TNF-α/IL10/IL6* genes triplotypes in groups of JIA patients with different responses to methotrexate

ных с полиартикулярной формой ЮИА наблюдалось статистически значимое снижение частоты встречаемости генотипа *CC до 16,67% при отсутствии ответа и повышение частоты данного варианта при наличии ответа до 50,94% ($p=0,01$; OR=5,19; 95%CI 1,34-20,06). У пациентов с РФ-негативной полиартикулярной формой ЮИА наблюдались схожие значения: при отсутствии ответа на метотрексат частота встречаемости генотипа *CC и аллеля *C статистически значимо ниже чем при наличии ответа (генотип *CC – 13,3% против 50%; $p=0,026$; аллель *C – 46,67% против 70,19%; $p=0,031$). Соответственно отношения шансов для этих значений оказались информативными: OR (*CC) = 0,372; OR (*C) = 2,691. Частота аллеля *IL10**A оказалась достоверно выше при отсутствии ответа (53,33% против 29,81%; $p=0,031$; OR=2,69; 95%CI 1,72-6,18. Для подгруппы с РФ позитивной формой ЮИА расчетов не проводилось, ввиду малочисленности группы (N=4). У пациентов с олигоартикулярной формой ЮИА статистически значимых тенденций не наблюдалось ($p>0,1$).

Исследование полиморфного локуса *IL6*-174G>C при ЮИА значительных различий между пациентами с наличием и отсутствием ответа на метотрексат не выявило.

Для выявления информативных вариантов нами проведен анализ распределения частот встречаемости диплотипов и триплотипов. При анализе распределения частот встречаемости диплотипа *IL10/IL6* в общей группе больных с диагнозом ЮИА наблюдалось статистически значимое увеличение частоты комбинации *IL10**AA/*IL6**GC до 10,34 % у пациентов с отсутствием ответа на метотрексат. В группе пациентов с положительным ответом на метотрексат отмечалось уменьшение доли пациентов с данной комбинацией генотипов до 3,31 % ($p=0,03$), (рис. 1). Данные, полученные в ходе анализа результатов, можно объяснить тем, что фенотип у пациентов с отсутствием эффекта изначально генетически детерминирован низкой продукцией противовоспалительного цитокина IL-10 и высокой продукцией провоспалительного цитокина IL-6, что подтверждается данными литературы [7,8].

При анализе распределения частот встречаемости триплотипа *TNF-α/IL10/IL6* в общей группе больных с диагнозом ЮИА наблюдалось статистически значимое увеличение частоты встречаемости варианта *TNF-α**GG/*IL10**AA/*IL6**GC среди пациентов с отсутствием ответа на метотрексат и уменьшение доли пациентов с данным сочетанием в группе пациентов с положительным ответом (10,34 % против 2,78 %; $p=0,016$; OR=4,04; 95%CI 1,18-13,77 (рис. 2). Полученные дан-

ные свидетельствуют об усилении эффекта диплотипа *IL10**AA/*IL6**GC при наличии *TNF-α**GG.

При ранжировании по гендерному признаку у девочек наблюдалась тенденция увеличения частоты встречаемости генотипа *TNF-α**GG/*IL10**CA/*IL6**GC при отсутствии ответа на терапию (28,94% против 14,7% $p=0,44$). У мальчиков статистически значимых различий не наблюдалось.

Заключение

Была установлена ассоциация полиморфного варианта гена *IL10*-592C>A в подгруппе больных РФ негативной формой ЮИА, которая показала, что при наличии одного аллеля *IL10**A статистически значимо повышается вероятность отсутствия ответа на терапию, тогда как генотип *CC повышает шансы ответа на метотрексат.

Были идентифицированы диплотип (*IL10**AA/*IL6**GC) и триплотип (*TNF-α**GG/*IL10**AA/*IL6**GC), достоверно чаще встречающиеся в общей группе пациентов с отсутствием ответа на метотрексат. Это может объясняться тем, что генотип данных пациентов опосредует повышенный риск иммунного воспаления.

Таким образом, по итогам нашего исследования установлена ассоциация ответа на терапию метотрексатом у больных ЮИА с различными сочетаниями аллельных вариантов генов медиаторов иммунного ответа *TNF-α* rs1800629, *IL10* rs1800872 и *IL6* rs1800795. Данные результаты могут быть использованы для осуществления персонализированного подхода к лечению ЮИА и прогнозирования ответа на лекарственные средства, в том числе на метотрексат.

Литература

1. Petty R.E., Southwood T.R., Manners .P, Baum J., Glass D.N, Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004; (31):390–392.<https://www.jrheum.org/content/31/2/390>
2. Юношеский артрит: клинические рекомендации РФ (Россия) 2013-2017. Союз педиатров России, МЗ РФ. Москва. 2017: 92.
3. Oberle E.J., Harris J.G., Verbsky J.W. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. Clin Epidemiol. 2014;6:379-393. doi:10.2147/CLEP.S53168.
4. Macaubas C., Nguyen K., Milojevic D., Park J.L., Mellins E.D. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(11):616-26. doi: 10.1038/nrrheum.2009.209.
5. Barut K., Adrovic A., Şahin S., Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan Med J. 2017;34(2):90-101. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0111.

6. Thatayatikom A., Modica R., De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. StatPearls Publishing. 2023 Jan; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554605/>.
7. Hersh A.O., Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:113–24. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.002.
8. Mellins E.D., Macaubas C., Grom A.A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):416–26. doi: 10.1038/nrrheum.2011.68.
9. Sedger L.M., McDermott M.F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):453–472. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016
10. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133–141. doi: [org/10.47360/1995-4484-2022-5-20](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-5-20)
11. Sen E.S., Dick A.D., Ramanan A.V. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(6):338–348. doi: 10.1038/nrrheum.2015.209
12. Sedger L.M., McDermott M.F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):453–472. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016.
13. Ringold S., Angeles-Han S.T., Beukelman T., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2019;71(6):717–734. doi: 10.1002/acr.23870
14. Яцкив А.А., Сукало А.В., Гончарова Р.И. Ассоциация полиморфных вариантов генов иммунного и воспалительного ответа, не относящихся к главному комплексу гистосовместимости, с патологией суставов у детей в Республике Беларусь. *Медицинская генетика.* 2020; 9(9):25–36. <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/1705/1341>
15. Nazarova L.S., Danilko K.V., Malievsky V.A., et al. The role of the immune response mediator genes polymorphism in the predisposition to juvenile idiopathic arthritis. *Russian Open Medical Journal* 2019; 8: e0408. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/the-role-of-the-immune-response-mediator-genes-polymorphism-in-the-predisposition-to-juvenile-idiopathic-arthritis>
16. Schmeling H., Horneff G. Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms and etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27(4):383–386. doi: 10.1007/s00296-006-0208-2.
17. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Оценка токсичности терапии метотрексатом на основе фармакогенетического тестирования при остром лимфобластном лейкозе у детей. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2021;(2):6–7. doi: [org/10.37489/2588-0527-2021-2-6-7](https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-2-6-7).
18. Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(1):84–93.
19. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research.* 2011 Jul;63(7):929–36. doi: 10.1002/acr.20497.
20. McDonald J.H. Handbook of Biological Statistics. 3rd ed. Baltimore, MD, USA: Sparky House Publishing. 2014.

References

1. Petty R.E., Southwood T.R., Manners .P, Baum J., Glass D.N, Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004; (31):390–392. <https://www.jrheum.org/content/31/2/390>
2. Yunosheskiy artrit: klinicheskiye rekomendatsii RF (Rossiya) 2013–2017. Soyuz pediatrov Rossii, MZ RF. Moskva [Juvenile arthritis: clinical guidelines of the Russian Federation (Russia) 2013–2017. Union of Pediatricians of Russia, Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow. 2017: 92. (In Russ.)
3. Oberle E.J., Harris J.G., Verbsky J.W. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol.* 2014;6:379–393. doi:10.2147/CLEP.S53168.
4. Macaubas C., Nguyen K., Milojevic D., Park J.L., Mellins E.D. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(11):616–26. doi: 10.1038/nrrheum.2009.209.
5. Barut K., Adrovic A., Şahin S., Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J.* 2017;34(2):90–101. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0111.
6. Thatayatikom A., Modica R., De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. StatPearls Publishing. 2023 Jan; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554605/>.
7. Hersh A.O., Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:113–24. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.002.
8. Mellins E.D., Macaubas C., Grom A.A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):416–26. doi: 10.1038/nrrheum.2011.68.
9. Sedger L.M., McDermott M.F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):453–472. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016
10. Nasonov E.L. Dostizheniya revmatologii v XXI v. [Achievements of rheumatology in the XXI century]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2014;52(2):133–141. doi: [org/10.47360/1995-4484-2022-5-20](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-5-20) (In Russ.)
11. Sen E.S., Dick A.D., Ramanan A.V. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(6):338–348. doi: 10.1038/nrrheum.2015.209
12. Sedger L.M., McDermott M.F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants — past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):453–472. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016.
13. Ringold S., Angeles-Han S.T., Beukelman T., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2019;71(6):717–734. doi: 10.1002/acr.23870
14. Yatskiv A.A., Sukalo A.V., Goncharova R.I. Assotsiatsiya polimorfnykh variantov genov immunnogo i vospalitel'nogo otveta, ne odnosyashchikhsya k glavnomu kompleksu gistosovmestimosti, s patologiyey sustavov u detey v Respublike Belarus [Association of polymorphic variants of immune and inflammatory response genes that are not related to the major histocompatibility complex with joint pathology in children in the Republic of Belarus]. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics]. 2020; 9(9):25–36. <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/1705/1341> (In Russ.)

15. Nazarova L.S., Danilko K.V., Malievsky V.A., et al. The role of the immune response mediator genes polymorphism in the predisposition to juvenile idiopathic arthritis. Russian Open Medical Journal 2019; 8: e0408. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/the-role-of-the-immune-response-mediator-genes-polymorphism-in-the-predisposition-to-juvenile-idiopathic-arthritis>
16. Schmeling H., Horneff G. Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms and etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2007;27(4):383-386. doi: 10.1007/s00296-006-0208-2.
17. Guryeva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Otsenka toksichnosti terapii metotreksatom na osnove farmakogeneticheskogo testirovaniya pri ostrom limfoblastnom leykoze u detey [Evaluation of the toxicity of methotrexate therapy based on pharmacogenetic testing in acute lymphoblastic leukemia in children]. Farmakogenetika i farmakogenomika [Pharmacogenetics and pharmacogenomics]. 2021;(2):6-7. doi. org/10.37489/2588-0527-2021-2-6-7. (In Russ.)
18. Nikishina I.P., Kaleda M.I. Sovremennaya farmakoterapiya sistemnogo yuvenil'nogo artrita [Modern pharmacotherapy of systemic juvenile arthritis]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]. 2015;53(1):84-93. (In Russ.)
19. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis care & research. 2011 Jul;63(7):929-36. doi: 10.1002/acr.20497.
20. McDonald J.H. Handbook of Biological Statistics. 3rd ed. Baltimore, MD, USA: Sparky House Publishing. 2014.