

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>

ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА *NFKB1* В РАЗВИТИЕ МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ

МЕЙЕР А.В. *, ТОЛОЧКО Т.А., АСТАФЬЕВА Е.А., УЛЬЯНОВА М.В., ИМЕКИНА Д.О., ЛАВРЯШИНА М.Б.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

NFKB1 – продукт одноименного гена – транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию генов-мишеней, кодирующих широкий спектр белков с важными для функционирования организма свойствами. Многочисленными исследованиями подтверждается вклад полиморфизма гена *NFKB1* в процессы адаптации к климатогеографическим условиям, защиту от инфекционных агентов, а также патогенез многофакторных заболеваний. В материалах статьи обобщаются результаты опубликованных популяционно-генетических и когортных исследований в отношении гена *NFKB1*. Сводные данные о частотах аллелей гена *NFKB1* (rs28362491, rs230521, rs4648068, rs3774937, rs3774959) у населения Европы, Африки, Южной и Восточной Азии, Америки, Востока России и Сибири (по данным открытых баз данных проектов 1000 Genomes и Siberian) иллюстрируют выраженную генетическую дифференциацию мировых популяций по полиморфным вариантам *NFKB1*, что косвенно подтверждает их селективную роль. Значимость выше перечисленных полиморфизмов в этиологии и патогенезе ряда социально-значимых нозологических форм изучена на основе анализа материалов статей, размещенных на платформе NCBI за период 2008–2021гг. В результате деконструкции данных литературы установлено, что изменения структуры промотора (del) и интронов (SNP-полиморфизм) способны модифицировать активность транскрипционного фактора *NFKB1* че-

рез изменение экспрессии гена и активности его продукта. Данные литературы формируют неоднозначную картину ассоциаций полиморфных вариантов гена *NFKB1* с онкологическими (рак яичников, желудка, молочной железы, мочевого пузыря, колоректальный рак, лимфома Ходжкина, меланома), сердечно-сосудистыми (ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, варикозная болезнь), аутоиммунными и хроническими воспалительными заболеваниями (ожирение, хронический гепатит, ревматоидный артрит, болезнь Бехчета, псориаз, реакции острого воспаления на трансплантат). Неоднозначность установленных ассоциативных связей может быть обусловлена модифицирующим влиянием этнических и популяционных особенностей, а также интенсивностью воздействия флогогенных факторов. Тем не менее, публикуемые в материалах статьи сформированные сводные данные и обобщения могут быть использованы при разработке стратегии фундаментальных и скрининговых исследований в контексте этиологии и патогенеза многофакторных болезней.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, факторы транскрипции, *NFKB1*, многофакторные заболевания, воспаление, онкогенез.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Мейер А.В., Толочко Т.А., Астафьева Е.А., Ульянова М.В., Имекина Д.О., Лавряшина М.Б. Вклад полиморфных вариантов гена транскрипционного фактора *NFKB1* в развитие многофакторных заболеваний с воспалительным компонентом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 112-124. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>

*Корреспонденцию адресовать:

Мейер Алина Викторовна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: shapo-alina@yandex.ru
© Мейер А.В. и др.

REVIEW ARTICLES

CONTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE NFKB1 TRANSCRIPTION FACTOR GENE TO THE DEVELOPMENT OF MULTIFACTORIAL DISEASES WITH AN INFLAMMATORY COMPONENT

ALINA V. MEYER *, TATIANA A. TOLOCHKO, EUGENIYA A. ASTAFYEVA, MARINA V. ULYANOVA, DARYA O. IMEKINA, MARYA B. LAVRYASHINA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

NFKB1 — a product of the same-name gene — is a transcription factor that regulates the expression of target genes which encode a wide range of proteins with properties essential for functioning of the body. Numerous studies confirmed the *NFKB1* gene's contribution of the polymorphism to the processes of adaptation to climatic and geographical conditions, protection from infectious agents, as well as the pathogenesis of multifactorial diseases. In the materials supplied with the article is a summary of the results of published population-genetic and cohort studies of *NFKB1*. Summary data on the frequencies of *NFKB1* gene alleles (rs28362491, rs230521, rs4648068, rs3774937, rs3774959) in the population of Europe, Africa, South and East Asia, America, Eastern Russia and Siberia (according to the open databases from 1000 Genomes and Siberian projects) illustrates the pronounced genetic differentiation of world populations by polymorphic variants of *NFKB1*, which indirectly confirms their selective role. The significance of the aforementioned polymorphisms in the etiology and pathogenesis in a number of socially significant nosological forms was studied according to an analysis of materials from articles posted on NCBI platform from 2008 to 2021. As a result of deconstructing the data, it was found that changes in the structure of the promoter (del) and introns (SNP polymorphism) are able to modify the activ-

ity of the transcription factor NFKB1, through a change in the expression of the gene and the activity of its product. This information forms an ambiguous picture of associations of the *NFKB1* gene polymorphic variants with oncological (ovarian, stomach, breast, bladder, colorectal cancer, Hodgkin's lymphoma, melanoma), cardiovascular (coronary heart disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, varicose veins), autoimmune and chronic inflammatory diseases (obesity, chronic hepatitis, rheumatoid arthritis, Behcet's disease, psoriasis, acute inflammatory reactions to the graft). Ambiguity of the established associative relations could be due to the modifying influence of ethnic and population characteristics, as well as intensity of the influence of phlogogenic factors. Nevertheless, the summarized data and generalizations published in the materials of the article can be used in development of a strategy for basic and screening studies in context of the etiology and pathogenesis of multifactorial diseases.

Keywords: genetic polymorphism, transcription factors, *NFKB1*, multifactorial diseases, inflammation, oncogenesis.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding

Equity capital.

◀ English

For citation:

Alina V. Meyer, Tatiana A. Tolochko, Eugeniya A. Astafyeva, Marina V. Ulyanova, Darya O. Imekina, Marya B. Lavryashina. Contribution of polymorphic variants of the NFKB1 transcription factor gene to the development of multifactorial diseases with an inflammatory component. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(2): 112-124. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>

*Corresponding author:

Dr. Alina V. Meyer, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: shapo-alina@yandex.ru

© Alina V. Meyer, et al.

Введение

Развитие современной медицины требует разработки методов лечения и профилактики заболеваний, основанных на интеграции результатов геномики, протеомики, метаболомики и биоинформатики, что позволит значительно снизить применение симптоматического лечения, которое не влияет на причины и механизмы развития патологии, но при этом является важной частью терапии. Внедрение в практику пропедевтики и терапии методов, основанных на знании молекулярно-генетических механизмов заболевания, позволяет устранить или ингибировать этиологические факторы патогенеза, а также персонифицировать комплекс фармакокоррекции и фармакопревенции [1]. В настоящее время значительное внимание уделяется изучению генетических полиморфизмов как предикторов развития многофакторных заболеваний, при этом наиболее перспективным является исследование транскрипционных факторов, участвующих в экспрессии ряда генов, продукты которых регулируют развитие воспаления, метаболического синдрома, баланс активности прооксидантных и антиоксидантных систем, клеточный цикл и апоптоз [2,3].

В патогенезе многофакторных заболеваний (МФЗ) ведущая роль принадлежит воспалительным процессам инфекционной и неинфекционной этиологии, в индукции которых ключевое значение имеет транскрипционный фактор NFκB1. Вариабельность индивидуальной чувствительности организма к воздействию флогенных факторов определяет необходимость рассматривать эффекты NFκB1 в связи с полиморфизмом гена. Цель обзора – анализ данных литературы по изучению роли различных вариантов аллелей, а также их сочетаний в развитии широко распространенных заболеваний.

Гены-мишени NFκB

«Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells» (NFκB) – это плейотроп-

ный фактор транскрипции, в неактивном состоянии содержащийся в цитоплазме, при активации перемещающийся в ядро. Активированный NFκB координирует уровень экспрессии большого числа генов, регулирующих процессы клеточного цикла, воспаления, иммунного ответа, канцерогенеза (таблица 1).

Связывание поверхностных TOLL-подобных рецепторов (TLR) со специфическими цитозольными и внутриклеточными адаптерными белками инициирует активацию NFκB, находящегося в комплексе с ингибитором IκB. В результате фосфорилирования ингибитора освобожденный NFκB направляется в ядро, инициируя транскрипцию генов, продуктами которых являются, в том числе, провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, TNF-α [4,5]. TNF-α активирует каскад реакций острого воспаления в сосудистой стенке, в результате чего в эндотелиальных клетках запускается синтез хемокинов IL-8 и MCP-1 и молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, мобилизующих моноциты, лимфоциты и нейтрофилы в очаге повреждения ткани [5,6]. Активация сигнального пути NFκB запускает каскад реакций клеточного иммунитета, регулируя продукцию ряда молекул иммунного ответа: хемокина RANTES, секретируемого Т-лимфоцитами, MIP-1α – белка макрофагов, активирующего фактора В-лимфоцитов BAFF [7]. Воздействие NFκB на выживаемость клеток может быть противоположно направленным: активная форма транскрипционного фактора может инициировать экспрессию как проапоптозных генов *Fas/CD95*, *FasL*, *TRAIL*, так и антиапоптозных *Bcl-2*, *IAP*, *FLIP* [8]. Двойственность функционирования NFκB установлена и при взаимодействии его с предшественником (proBDNF) и непосредственно с самим нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF) [9]. Молекула proBDNF инициирует механизмы фосфорилирования и убиквитинирования, что

Таблица 1.

Эффекты активированного фактора NFκB

Table 1.

Effects of an activated factor NFκB

Гены-мишени <i>The targets genes</i>	Индукцируемые процессы <i>Triggered process</i>	Ссылка на источник <i>Source link</i>
IL-1, IL-6, TNF-α	воспаление	[4, 5]
IL-8, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1, SELE	мобилизация провоспалительных клеток	[5, 6]
BAFF, MIP-1α, RANTES	иммунный ответ	[7]
Fas/CD95, FasL, TRAIL	апоптоз	[8]
Bcl-2, IAP, FLIP	антиапоптоз	[8]
BDNF	оксидативный стресс	[9,10]
CCND1, CCNE1, JNK	пролиферация	[11,12]
CCND1, Bcl-XL, IAP	канцерогенез	[13]

приводит к активации NFκB и процессов апоптоза, с одной стороны, с другой – сам ядерный фактор транскрипции регулирует уровень экспрессии *BDNF*, запускающего каскад реакций антиоксидантной защиты клеток головного мозга [10]. Неоднозначна роль NFκB и в процессах пролиферации, известно, что он инициирует экспрессию циклинов D1 и E и ингибирует *GADD45*, регулируя переход фаз клеточного цикла G1 в S и арест G2/M. Наряду с этим установлена его ингибирующая роль в отношении JNK, являющейся одним из ключевых факторов пролиферации [11,12]. Являясь регулятором процессов жизнедеятельности клетки, посредством влияния на экспрессию генов, вовлеченных в пролиферацию, апоптоз и антиапоптоз, развитие воспаления, NFκB выступает как один из факторов, обуславливающих неопластические процессы в тканях [13].

Популяционные частоты полиморфных вариантов гена *NFKB1*

Семейство факторов транскрипции NFκB/Rel представлено пятью белками: p65 (RELA), RelB, c-Rel (Rel), p50 (его предшественник p105) (NFκB1) и p52 (его предшественник p100) (NFκB2) [14]. Все белки данного семейства функционируют в гомо- либо в гетеродимерном состоянии. Основным гетеродимером, содержащимся почти во всех клетках организма, является p50-p65 [15]. Максимальный уровень экспрессии *NFKB1* характерен для центральных и периферических органов иммунной системы, а минимальный отмечается в головном мозге, слюнных железах и поджелудочной железе [16].

По данным геномного обозревателя NCBI, в гене *NFKB1* зарегистрировано 27987 переменных нуклеотидных последовательностей. Большинство из них имеют невысокую частоту (менее 1%), а значит, с позиций популяционной генетики считаются мутациями. Однако некоторые (*rs28362491*, *rs230521*, *rs4648068*, *rs3774937*, *rs3774959*) встречаются в популяциях человека с частотами, позволяющими считать их полиморфными вариантами (таблица 2).

По данным проекта «1000 Genomes» частоты аллелей C и G полиморфизма *rs230521* в различных популяциях варьируют, при этом предковый аллель C, как правило, встречается с более низкой частотой относительно альтернативного варианта G. Для российских популяций, согласно данным проекта «Siberia»,

доля аллеля C сопоставима с таковой у населения Южной Азии. Исследования популяционных частот *rs4648068* свидетельствуют о значительном вкладе предкового аллеля A во всех популяциях изученных мировых регионов, с максимумом у населения Африки и Южной Азии («1000 Genomes»). Для полиморфизма *rs28362491* максимум инсерционного варианта отмечается в популяциях Южной и Восточной Азии, а минимум – у населения Африки. Частоты аллелей по данному полиморфизму для российских популяций отсутствуют. Что касается полиморфизма *rs3774937*, то распространенность аллеля T варьирует в широких пределах: от 0,573 в популяциях Америки до 0,975 у африканцев. Размах вариаций частот предкового аллеля G *rs3774959* находится в пределах от 0,543 у населения Америки и до 0,777 в африканских популяциях. В российских популяциях, включая сибирские, частоты предковых аллелей полиморфизмов *rs3774937* и *rs3774959* по данным проекта Siberia одинаковы (0,240), однако малочисленность представленных выборок не позволяет считать эти данные репрезентативными.

Ассоциации полиморфизмов гена *NFKB1* с МФЗ

Анализ публикационной активности по проблематике статьи демонстрирует стабильно высокий интерес к проблеме вклада гена *NFKB1* и его продуктов в этиологию и патогенез различных заболеваний. Отметим, что, несмотря на интенсивные исследования, вопросы о вкладе различных полиморфных вариантов гена *NFKB1* в развитие патологических процессов, связанных с нарушением контроля клеточного цикла, апоптоза, воспалением инфекционной и неинфекционной природы до сих пор не решены в полном объеме. Информационный поиск материалов, представленных на платформе NCBI, выявил 58 публикаций, в том числе подтверждающих ассоциации полиморфизмов *rs28362491*, *rs230521*, *rs4648068*, *rs3774937*, *rs3774959* с развитием МФЗ. В таблице 3 приведены только результаты тех исследований, в которых установленные ассоциации статистически значимы.

Ассоциации с онкологическими заболеваниями. Транскрипционный фактор NFκB регулирует экспрессию генов контроля клеточного цикла, апоптоза и ангиогенеза, продукты которых участвуют в процессах онкогенеза и метастазирования опухолей [12,13,36,37,38].

Таблица 2.

Эффекты активированного фактора NFκB

Table 2.

Effects of an activated factor NFκB

RefSNP, rs	Аллели Alleles	Локализация Localization	Популяция Population	Объем выборки n Sample size n	Частота предкового аллеля Ancestral allele frequency	Исследовательский проект (источник) Research project (source)
rs230521	C>G	4:102542171	African	1322	0,4334	1000 Genomes [17]
			East Asian	1008	0,4841	
			Europe	1006	0,4066	
			South Asian	978	0,2840	
			American	694	0,4760	
			Siberia and Western Russia	38	0,2400	Siberian [17]
rs4648068	A>G	4:102597148	African	1322	0,7761	1000 Genomes [18]
			East Asian	1008	0,5456	
			Europe	1006	0,6839	
			South Asian	978	0,7430	
			American	694	0,5690	
			Siberia and Western Russia	32	0,2200	Siberian [18]
rs28362491	delATTG	4:102500998 - 102501005	African	1322	0,4781	1000 Genomes [19]
			East Asian	1008	0,6181	
			Europe	1006	0,5954	
			South Asian	978	0,7170	
			American	694	0,5140	
			Siberia and Western Russia	-		Siberian [19]
rs3774937	T>C	4:102513096	African	1322	0,9750	1000 Genomes [20]
			East Asian	1008	0,6607	
			Europe	1006	0,6620	
			South Asian	978	0,7700	
			American	694	0,5730	
			Siberia and Western Russia	34	0,2400	Siberian [20]
rs3774959	G>A	4:102589957	African	1322	0,7769	1000 Genomes [21]
			East Asian	1008	0,5456	
			Europe	1006	0,6412	
			South Asian	978	0,7420	
			American	694	0,5430	
			Siberia and Western Russia	34	0,2400	Siberian [21]

Исследования связи полиморфных вариантов *NFKB1* с разными формами онкологических заболеваний формируют достаточно неоднозначную картину, что может быть связано с этническими и популяционными особенностями, а также и стратегией исследований. Так, Chen et al. [22] показали, что полиморфные варианты *rs230521*, *rs4648068*, *rs28362491* ассоциированы с риском развития рака яичника в китайской популяции. Авторы отмечают, что у лиц с генотипом ins/ins

rs28362491 и *G/G rs4648068* шанс развития злокачественных новообразований почти в 2 раза выше относительно альтернативных вариантов генотипов (OR=1,738, CI [1,264–2,389], OR=1,882, CI [1,367–2,590] соответственно), а у лиц с генотипом C/C *rs230521* – в 1,5 раза (OR=1,465, CI [1,12–1,930]). Анализ вклада полиморфизма *rs230521* в развитие рака молочной железы (РМЖ) не выявил статистически значимых ассоциаций у женщин Северной Америки (радиологических технологов, n =

RefSNP, rs	Ассоциированные фенотипы <i>Associated Phenotypes</i>	Ссылка на источник <i>Source link</i>
rs230521	Рак яичников	[22]
rs4648068	Рак яичников	[22]
	Рак желудка, рак желудка с метастазированием	[23]
rs28362491	Рак яичников	[22]
	ИБС	[24]
	Инфаркт миокарда	[25]
	Рак мочевого пузыря	[26]
	Меланома	[27]
	Эрозивный артрит	[28]
	Болезнь Крона, язвенный колит	[29]
	Энзимопатия при ожирении	[30]
	Псориаз	[31]
	Острый коронарный синдром	[32]
	Колоректальный рак	[33]
	Прогрессирующее течение гепатита С	[34]
rs3774937	Реактивность иммунной системы на аллотрансплантат гемопоэтических клеток	[35]

Таблица 3.

Ассоциации полиморфных вариантов генотипов с заболеваниями многофакторной этиологии

Table 3.

Associations of polymorphic genotype variants with multifactorial diseases

859) с установленным диагнозом РМЖ. Частота генотипа C/C составила 15% и 17%, C/G – 47% и 46%, G/G – 38% и 37% соответственно ($p > 0,05$) [39].

В когортных исследованиях частот генотипов полиморфизма rs3774937 у женщин Туниса с РМЖ показано наличие положительной связи генотипов T/C и C/C с риском развития онкопатологии (OR=1,5 и 1,8 соответственно), однако, полученные результаты также статистически не достоверны [40]. В отношении риска развития рака мочевого пузыря у пациентов китайской популяции более высокая подверженность установлена для гомозигот del/del rs28362491 (OR=1,32; CI [1,14–1,52], $p=0,001$) [26].

Анализ частот генотипов в малайзийской популяции у пациентов со sporadическим колоректальным раком (КРР) (N=237) и здоровых доноров (N=237) показал, что в группе лиц с КРР статистически значимо выше частота выявления генотипа ins/ins rs28362491, соответствующие значения составили 14,8% и 6,8% ($p < 0,01$). Данный генотип является рисковым в отношении развития КРР (OR=2,42, CI [1,24–4,73], $p < 0,01$) [33]. В другой работе [41] по выявлению в китайской популяции ассоциации полиморфизма rs3774959 с развитием КРР (388 пациентов с гистологически подтвержденным КРР и у 390 случаев контрольной группы) частоты генотипов составили: GG – 36,7% и 33%;

GA – 48,8% и 49%; AA – 14,5% и 17,7%. Значимых ассоциаций ни для одного из вариантов генотипов не выявлено. Отсутствие ассоциации с КРР отмечено также для полиморфизма rs230521 при анализе 1584 пациентов с первично диагностированным инвазивным КРР (средний возраст $53,5 \pm 10,8$ года) относительно 2516 случаев контрольной группы (средний возраст $54,0 \pm 11,7$ года) европейской популяции Северной и Центральной Америки (OR=0,80, CI [0,50–1,29]) [42].

Lu et al. [23] установлено, что SNP A>G rs4648068 в гомозиготном состоянии GG приводит к повышению активности NFkB1, что в свою очередь стимулирует пролиферацию и подвижность клеток. Показано, что в китайской популяции данные эффекты полиморфизма связаны с повышенным риском развития рака желудка и рака желудка с метастазированием в лимфатические узлы. В группу с онкопатологией вошли 248 пациентов, средний возраст составил 57 ± 11 лет, в группу контроля 192 человека, средний возраст – 53 ± 15 года. Частота выявления генотипа GG у больных РЖ составила 21,30%, в группе контроля – 10,40% (OR=1,92, CI [1,02–3,60], $p=0,042$). Анализ значимости аллеля G в развитии солидных опухолей с поражением серозной оболочки желудка и метастазированием в лимфатические узлы позволил установить более высокие значения риска

у гомозигот GG и гетерозигот AG против генотипа AA. Соответствующие значения отношения шансов составили OR=2,78, CI [1,34–5,75], $p=0,006$ и OR=2,90, CI [1,40–6,03], $p=0,004$. Одним из факторов развития онкопатологии является хронический воспалительный процесс, в связи с этим рисковые локусы, участвующие в развитии данных процессов, зачастую совпадают. В работе, проведенной в популяции Алжира (89 больных с воспалительными заболеваниями кишечника и 149 человек группы контроля, без ранжирования по полу), установлено, что гетерозиготный генотип *ins/del rs28362491* ассоциирован с повышенным риском развития болезни Крона и язвенного колита OR=2,34 (CI [1,29–4,21], $p=0,004$) [29].

Одной из форм злокачественных новообразований с неустановленной этиологией является лимфома Ходжкина, при которой опухоль формируется из зрелых В-лимфоцитов герминативного центра лимфатического узла, реже – тимуса. При исследовании полиморфизма *rs3774937* как фактора риска развития лимфомы Ходжкина у 473 жителей Бостона и штатов Массачусетс, Коннектикут (случай) и 373 жителей штата Коннектикут (контроль) значение показателя OR у лиц с генотипом C/C составило 1,3 (CI [0,8–2,1], $p=0,55$) [43].

Известно, что одним из факторов, индуцирующих NFKB, является воздействие ультрафиолета [44], повышенная чувствительность к которому является фактором риска развития меланомы. По данным Escobar et al. [27], при обследовании населения Бразилии (N=117) установлено, что у лиц с генотипом *del/del rs28362491* риск развития меланомы достоверно выше по сравнению с обладателями *ins* аллеля в гомо- или гетерозиготном состоянии (OR=1,51, CI [1,08–2,11], $p=0,017$).

Ассоциации с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В генезе сердечно-сосудистых заболеваний ведущая роль принадлежит NFKB-опосредованным провоспалительным, прокоагулянтным и протромботическим эффектам [45,46]. По данным метаанализа 192 публикаций, для выборок из 13 азиатских и 4 европеоидных популяций установлена связь риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) для генотипа *del/del (rs28362491)* относительно *ins/ins* с показателем OR=1,37, CI [1,25–1,49] ($p<0,01$) без дифференцировки по полу и этнической принадлежности. При раздельном анализе рисков

ИБС в группах мужчин и женщин показатели OR оказались практически равными и составили 1,37 и 1,30 соответственно. При ранжировании выборки по этнической принадлежности для азиатских популяций значение показателя OR оказалось выше по сравнению с выборкой европеоидов и составило 1,50 (CI [1,35–1,67], $p<0,01$) против 1,12 (CI [1–1,25], $p=0,05$) [24]. Таким образом, вклад полиморфизма *rs28362491* в риск развития ИБС модифицируется особенностями генотипа, связанного с этнической принадлежностью.

В работе Jin et al. [32] при исследовании 778 больных китайской популяции с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) и 1112 здоровых доноров выявлены статистически значимые отличия по частоте выявления аллеля *del rs28362491*: в контрольной группе частота аллеля составила 37,9% (N=843), в группе больных – 43% (N=671), $p=0,002$. Соответствующие частоты генотипов *ins/del*, *del/del* в группе с ОКС составили 49,7% (N=387) и 18% (N=140), для контрольной группы – 47,6% (N=529) ($p=0,009$) и 14,1% (N=157). Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что риск развития ОКС у носителей генотипа *del/del* выше в 1,3 раза по сравнению с альтернативными вариантами, авторы также отмечают ассоциацию данного генотипа с развитием стеноза коронарных артерий. По данным Jun-Yi et al. [25] для лиц с генотипом *del/del rs28362491* характерен более выраженный стеноз коронарных артерий сердца и установлены высокие значения среднего содержания провоспалительного цитокина IL-6 в сопоставлении с пациентами, имеющими генотип *ins/ins*. Авторы указывают, что аллельный вариант *del* в гомозиготном состоянии повышает риск развития инфаркта миокарда у мужского населения Китая, в общей выборке OR=1,76 (*del/del* по отношению к *ins/del+ins/ins*), CI [1,367–2,273], $p<0,001$, у курящих OR=2,31 (CI [1,768–2,723], $p<0,01$).

Исследование ассоциации варикозной болезни различной степени тяжести с полиморфизмами *rs4648068*, *rs28362491* и их гаплотипами у этнических русских [47] проведено у 709 пациентов и в группе сравнения – 278 человек с учетом пола и возраста. Частота минорного варианта аллеля для *rs4648068* (A>G) в контрольной группе составила 35%, а в группах больных с варикозом она варьировала в пределах 33–39%. Относительно полиморфизма *rs28362491* соответствующие значения

в контрольной группе составили 44%, пределы варьирования для пациентов – 36–46%. Авторами не выявлено значимой ассоциации варикозной болезни в стадиях компенсации, субкомпенсации и декомпенсации с аллельными вариантами *rs4648068*, *rs28362491* и гаплотипами *ins-A*, *del-G*, *del-A*, *ins-G*.

Ассоциации NFKB1 с метаболическими нарушениями, инфекционными и аутоиммунными заболеваниями. Одним из предрасполагающих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение. В настоящее время ожирение рассматривается как следствие воспалительного процесса, при этом повышенный индекс массы тела зачастую сопровождается жировой инфильтрацией печени, гибелью гепатоцитов и, соответственно, повышением активности сывороточных аминотрансфераз. Guven et al. [30] исследовали связь активности АЛТ, АСТ, ГГТ у больных с ожирением и повышенными значениями содержания С-реактивного белка с полиморфным вариантом *rs28362491*. Авторы установили, что генотип *ins/del* ассоциирован с повышенной активностью сывороточных аминотрансфераз, OR=2,06 (CI [1,119–3,864], $p=0,0335$).

К числу воспалительных заболеваний печени инфекционной природы относится хронический гепатит. Имеется ряд исследований, посвященных изучению влияния полиморфизмов генов иммунного ответа (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-28B, TNF- α , TGF- β 1, HLA) на течение хронического гепатита С (ХГС) [48,49]. В работе Fakhir et al. [34] установлено, что у населения Марокко (N=343) генотип *ins/ins rs28362491* ассоциирован с прогрессирующим течением гепатита С (OR=4.69, CI [2,15–10,19], $p=0,0001$).

Болезнь Бехчета представляет собой системное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, крупных сосудов, увеитом, неврологическими и желудочно-кишечными нарушениями в различных сочетаниях и с различной степенью тяжести [50]. В настоящее время повышен интерес к выявлению роли генетических факторов в развитии данного заболевания, при этом исследования в данной области направлены в основном на изучение ассоциаций с антигенами главного комплекса гистосовместимости [51,52]. При исследовании 384 пациентов китайской популяции с болезнью Бехчета не установлено значимых ассоциаций полимор-

физма *rs3774959* с развитием васкулита аутоиммунной этиологии [53].

Одним из распространенных заболеваний аутоиммунной природы является ревматоидный артрит, при котором развитие и хронизация синовита опосредуется остеопонтином. Остеопонтин обладает способностью фиксировать остеобласты в участках физиологического и репаративного остеогенеза посредством индукции экспрессии моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и макрофагального воспалительного белка 1-В (MIP-1B) различными путями, в том числе, NFKB-зависимым [54]. Исследование роли полиморфизма *rs28362491* в развитии эрозивного процесса проведено в группах населения Египта, страдающих ревматоидным артритом (N=196). При сопоставлении частот генотипов у пациентов с наличием и отсутствием эрозии установлено, что генотип *del/del* ассоциирован с повышенным риском развития осложненной формы ревматоидного артрита (OR=3,83, CI [1,40–10,5], $p=0,01$) [28]. Авторы связывают развитие эрозивного артрита у пациентов, имеющих аллель *del*, с повышенным уровнем экспрессии IL-6.

В основе развития псориаза лежит нарушение взаимодействия между иммунными клетками и резидентными клетками кожи. С помощью данных GWAS (genome-wide association studies), для европейской популяции определены гены в сигнальных каскадах врожденного иммунитета, связанные с патогенезом псориаза [55, 56]. Активация сигналинга NFKB в кератиноцитах индуцирует секрецию хемокинов, в том числе IL-36G, IL-8 и CCL20, что является стимулом для миграции лейкоцитов в кожу и развития заболевания [57], данные процессы могут быть модифицированы полиморфизмом *NFKB*. В работе Lie et al. [31] при исследовании характеристик распределения частот генотипов *rs28362491 NFKB1* среди больных псориазом (N=519) и контрольной группы (N=541) в китайской популяции установлено, что генотип *ins/ins* ассоциирован с повышенным риском развития данного аутоиммунного заболевания, OR=1,57 (CI [1,10–2,24], $p=0,031$).

В исследовании Kuba et al. [35] роли полиморфизмов *rs3774937*, *rs3774959* в реактивности иммунной системы при аллотрансплантации гемопоэтических клеток при условии идентичности антигенов гистосовместимости донора и реципиента установлено, что заме-

на T>C в положении 102513096 интрона ассоциирована с развитием реакции острого воспаления на трансплантат у реципиентов с генотипом CC (OR=4,5, CI [1,30–15,36], $p=0,02$), а SNP G>A в положении 102589957 – с генотипом AA (OR=3,74, CI [1,22–11,48], $p=0,03$). Сочетание в генотипе двух анализируемых замов (*rs3774937* CC/*rs3774959* AA) существенно повышает риск развития острого воспаления на трансплантат (OR=5,71, CI [1,53–21,24], $p=0,009$).

Заключение

Неоднозначность роли NFκB1 в процессах регуляции метаболизма, воспаления, клеточного цикла обусловлена сложностью механизмов активации и процессинга данного фактора транскрипции. Изменение структуры промотора (del) (*rs28362491*) и интронов в результате SNP (*rs230521*, *rs4648068*, *rs3774937*, *rs3774959*) способны модифицировать активность транскрипционного фактора NFκB1,

чем обусловлена этиологическая роль полиморфизмов в формировании патологических состояний. Исследования вклада гена *NFKB1* выявляют ассоциации изученных полиморфных вариантов с развитием и тяжестью течения онкологических, сердечно-сосудистых, аутоиммунных и хронических воспалительных патологий. Отметим, однако, что фиксация таких ассоциаций в когортных исследованиях не всегда устойчива и зачастую не подтверждена статистическими критериями. По всей видимости, риски развития МФЗ, связанных с проанализированной панелью аллельных вариантов гена, модифицируются этническими особенностями и половой принадлежностью, а также интенсивностью воздействия флогенных факторов, что необходимо учитывать при планировании фундаментальных и скрининговых исследований, направленных на изучение этиологии, патогенеза и эпидемиологии социально значимых заболеваний.

Литература:

1. Галимзянов Х.М., Тризно Н.Н., Лопухин Ю.М., Бодрова Т.А., Ноткин А.Л., Сучкова Е.Н., Тризно М.Н., Левитан М.Е., Пальцев М.А., Сучков, С.В. Предиктивно-превентивная и персонализированная медицина как новая отрасль здравоохранения и ее перспективы. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(1):64-70.
2. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):207-213. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>
3. Borghaei RC, Gorski G, Seutter S, Chun J, Khaselov N, Scianni S. Zinc-binding protein-89 (ZBP-89) cooperates with NF-κB to regulate expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in response to inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;471(4):503-509. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.045>
4. Prescott JA, Mitchell JP, Cook SJ. Inhibitory feedback control of NF-κB signalling in health and disease. *Biochem J*. 2021;478(13):2619-2664. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210139>
5. Angom RS, Zhu J, Wu A, Sumitra M, Pham V, Dutta S, Wang E, Madamsetty VS, Perez-Cordero G, Huang H-S, Mukhopadhyay D, Wang Y. LCC-09, a Novel Salicylanilide Derivative, Exerts Anti-Inflammatory Effect in Vascular Endothelial Cells. *J Inflamm Res*. 2021;14:4551-4565. <https://doi.org/10.2147/JIR.S305168>
6. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза - от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;1(10):4-19.
7. Serasanambati M, Chilakapati SR. Function of Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) in human diseases-A Review. *South Indian Journal of Biological Sciences*. 2016;2(4):368. <https://doi.org/10.22205/sijbs/2016/v2/i4/103443>
8. Богданов А.Н., Камилова Т.А., Цыган Е.Н. Роль апоптоза в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(6):56-62.
9. Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, Wyneken U. BDNF/NF-κB Signaling in the Neurobiology of Depression. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(21):3154-3163. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170111141915>
10. Астраханова Т.А., Уразов М.Д., Усенко А.В., Митрошина Е.В., Мищенко Т.А., Щелчкова Н.А., Ведунова М.В. BDNF-опосредованная регуляция функционального состояния митохондрий клеток головного мозга в условиях гипоксии. *Современные технологии в медицине*. 2018;10(3):88-94. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.10>
11. Zhang L, Zhao J, Gurkar A, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Methods to Quantify the NF-κB Pathway During Senescence. *Methods Mol Biol*. 2019;1896:231-250. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8931-7_18
12. Song L, Li J, Zhang D, Liu Z, Ye J, Zhan Q, Shen H, Whiteman M, Huang C. IKKβ programs to turn on the GADD45α-MKK4-JNK apoptotic cascade specifically via p50 NF-κB in arsenite response. *J Cell Biol*. 2006;175(4):607-617. <https://doi.org/10.1083/jcb.200602149>
13. Huang T, Kang W, Zhang B, Wu F, Dong Y, Tong J H M, Yang W, Zhou Y, Zhang L, Cheng ASL, Yu J, To KF. miR-508-3p concordantly silences NFκB1 and RELA to inactivate canonical NF-κB signaling in gastric carcinogenesis. *Molecular Cancer*. 2016;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0493-7>
14. Zinatizadeh MR, Schock B, Chalbatani GM, Zarandi PK, Jalali SA, Miri SR. The Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes Dis*. 2020;8(3):287-297. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>
15. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NFκB system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(3):227-241. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1331>
16. NFκB1 nuclear factor kappa B subunit 1 [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 4790. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4790>
17. rs230521 RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs230521>
18. rs4648068. RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4648068>
19. rs28362491. RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs28362491>
20. rs3774937 RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3774937>
21. rs3774959 RefSNP Report. 2022. Ссылка активна на 08.05.2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3774959>
22. Chen LP, Cai PS, Liang H.B. Association of the genetic polymorphisms

- of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015;14(3): 8273-8282. <https://doi.org/10.4238/2015.July.27.15>
23. Lu R, Gao X, Chen Y, Ni J, Yu Y, Li S, Guo L. Association of an NFKB1 intron SNP (rs4648068) with gastric cancer patients in the Han Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:87. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-87>
 24. Wang Y, Wu B, Zhang M, Miao H, Sun J. Significant association between rs28362491 polymorphism in NF- κ B1 gene and coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):278. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01568-0>
 25. Luo JY, Li YH, Fang BB, Tian T, Liu F, Li XM, Gao XM, Yang YN. NFKB1 gene rs28362491 ins/del variation is associated with higher susceptibility to myocardial infarction in a Chinese Han population. *Scientific Reports*. 2020;10(1):19518. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72877-9>
 26. Li X, Gao Y, Zhou H, Xu W, Li P, Zhou J, Xu T, Yu B, Xu Z, Zou Q, Yin C, Cai H, Shen W. The relationship between functional promoter -94 ins/del ATTG polymorphism in NF- κ B1 gene and the risk of urinary cancer. *Cancer biomarkers*. 2016;16(1):11-17. <https://doi.org/10.3233/CBM-150536>
 27. Escobar GF, Arraes JA, Bakos L, Ashton-Prolla P, Giugliani R, Callegari-Jacques SM, Santos SE, Bakos RM. Polymorphisms in CYP19A1 and NFKB1 genes are associated with cutaneous melanoma risk in southern Brazilian patients. *Melanoma Research*. 2016;26(4):348-353. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000267>
 28. Elkhawaga SY, Gomaa MH, Elsayed MM, Ebeed AA. NFKB1 promoter -94 insertion/deletion ATTG polymorphism (rs28362491) is associated with severity and disease progression of rheumatoid arthritis through interleukin-6 levels modulation in Egyptian patients. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(7):2927-2937. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05584-z>
 29. Hamadou I, Garritano S, Romanel A, Naimi D, Hammada T, Demichelis F. Inherited variant in NFkB-1 promoter is associated with increased risk of IBD in an Algerian population and modulates SOX9 binding. *Cancer Reports*. 2020;3(3):e1240. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1240>
 30. Yenmis G, Soydas T, Arkan H, Tasan E, Kanigur Sultuybek G. Genetic Variation in NFKB1 Gene Influences Liver Enzyme Levels in Morbidly Obese Women. *Arch Iran Med*. 2018;21(1):13-18.
 31. Li HT, Gao L, Shen Z, Li CY, Li K, Li M, Lv Y, Li CX, Gao T, Liu YF. Association study of NFKB1 and SUMO 4 polymorphisms in Chinese patients with psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(8):425-433. <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0843-4>
 32. Jin SY, Luo JY, Li XM, Liu F, Ma YT, Gao XM, Yang YN. NFKB1 gene rs28362491 polymorphism is associated with the susceptibility of acute coronary syndrome. *Bioscience Reports*. 2019;39(4):BSR20182292. <https://doi.org/10.1042/BSR20182292>
 33. Mohd Suzairi MS, Tan SC, Ahmad Aizat AA, Mohd Aminudin M, Siti Nurfatimah MS, Andee ZD, Ankathil R. The functional -94 insertion/deletion ATTG polymorphism in the promoter region of NFKB1 gene increases the risk of sporadic colorectal cancer. *Cancer epidemiology*. 2013;37(5):634-638. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.05.007>
 34. Fakhir F, Lkhider M, Badre W, Alaoui R, Pineau P, Ezzikouri S, Benjelloun S. The -94Ins/DelATTG polymorphism in NFkB1 promoter modulates chronic hepatitis C and liver disease progression. *Infect Gen Evol*. 2016;39:141-146. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.01.023>
 35. Kuba A, Raida L, Mrazek F, Schneiderová P, Kriegová E, Langová K, Furst T, Furstova J, Faber E, Papajik T. NFKB1 gene single-nucleotide polymorphisms: implications for graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2020;99(3):609-618. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03935-5>
 36. Papa S, Bubici C, Zazzeroni F, Pham CG, Kuntzen C, Knabb JR, Dean K, Franzoso G. The NF- κ B mediated control of the JNK cascade in the antagonism of programmed cell death in health and disease. *Cell Death Differ*. 2006;13(5):712-729. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401865>
 37. Hsu FT, Chiang IT, Wang WS. Induction of apoptosis through extrinsic/intrinsic pathways and suppression of ERK/NF- κ B signaling participate in anti-glioblastoma of imipramine. *J Cell Mol Med*. 2020;24(7):3982-4000. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15022>
 38. Tilborghs S, Corthouts J, Verhoeven Y, Arias D, Rolfo C, Trinh XB, van Dam PA. The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:141-150. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.001>
 39. Schonfeld SJ, Bhatti P, Brown EE, Linet MS, Simon SL, Weinstock RM, Hutchinson AA, Stovall M, Preston DL, Alexander BH, Doody MM, Sigurdson AJ. Polymorphisms in oxidative stress and inflammation pathway genes, low-dose ionizing radiation, and the risk of breast cancer among US radiologic technologists. *Cancer Causes Control*. 2010;21(11):1857-1866. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9613-7>
 40. Ghali RM, Mahjoub S, Zaid S, Bhiri H, Bahia W, Mahjoub T, Al-mawi WY. Association of Genetic Variants in NF- κ B with Susceptibility to Breast Cancer: a Case Control Study. *Pathol Oncol Res*. 2018;25(4):1395-1400. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0452-2>
 41. Yu Y, Liu H, Jin M, Zhang M, Pan Y, Zhang S, Li Q, Chen K. The Joint Association of REST and NFKB1 Polymorphisms on the Risk of Colorectal Cancer. *Ann Hum Genet*. 2012;76(4):269-276. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00709.x>
 42. Seufert BL, Poole EM, Whitton JA, Xiao L, Makar K, Campbell PT, Kulmacz RJ, Baron JA, Newcomb PA, Slattery ML, Potter JD, Ulrich CM. κ BK β and NFkB1, NSAID use and risk of colorectal cancer in the Colon Cancer Family Registry. *Carcinogenesis*. 2013;34(1):79-85. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs296>
 43. Chang ET, Birman BM, Kasperzyk JL, Conti DV, Kraft P, Ambinder RF, Zheng T, Mueller NE. Polymorphic Variation in NFKB1 and Other Aspirin-Related Genes and Risk of Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):976-986. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1130>
 44. Kim HM, Oh S, Yang JY, Sun HJ, Jang M, Kang D, Son KH, Byun K. Evaluating Whether Radiofrequency Irradiation Attenuated UV-B-Induced Skin Pigmentation by Increasing Melanosomal Autophagy and Decreasing Melanin Synthesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10724. <https://doi.org/10.3390/ijms221910724>
 45. Jain T, Nikolopoulou EA, Xu Q, Qu A. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis. *Pharmacol Ther*. 2018;183:22-33. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.09.003>
 46. Malaponte G, Signorelli SS, Bevelacqua V, Polesel J, Taborrelli M, Guarneri C, Fenga C, Umezawa K, Libra M. Increased Levels of NFkB-Dependent Markers in Cancer-Associated Deep Venous Thrombosis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132496>
 47. Shadrina AS, Voronina EN, Smetanina MA, Tsepilov YA, Sevost'ianova KS, Shevela AI, Seliverstov EI, Zakharova E, Ilyukhin EA, Kirienco AI, Zolotukhin IA, Filipenko M. Polymorphisms in inflammation-related genes and the risk of primary varicose veins in ethnic Russians. *Immunol Res*. 2017;66(1):141-150. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8981-4>
 48. Николаева Л.И., Колотвин А.В., Самоходская Л.М., Сапронов Г.В., Макашова В.В., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Грищенко А.Е., Беляева Н.М., Гибадулин Р.А. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012;17(5):7-13. <https://doi.org/10.17816/EID40683>
 49. Arsentieva NA, Semenov AV, Totolian AA. The role of cytokine genes polymorphism in hepatitis C virus infection. *Infektsiya Immun*. 2014;2(4):687. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2012-4-687-698>
 50. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Çelik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Leccese P, Mahr, Moots RJ, Özgüler Y, Richter JG, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford MR, Tuğal-Tutkun İ, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-818. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213225>
 51. Carmona FD, Martín J, González-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):10-7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000124>
 52. Kaya TI. Genetics of Behçet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012;2012:912589. <https://doi.org/10.1155/2012/912589>
 53. Jiang Y, Wang H, Yu H, Li L, Xu D, Hou S, Kijlstra A, Yang P. Two Genetic Variations in the IRF8 region are associated with Behçet's disease in Han Chinese. *Scientific Reports*. 2016;6(1):19651. <https://doi.org/10.1038/srep19651>
 54. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem*. 2018;59:17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>

55. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren RB. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):567-573. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.025>
56. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015;64(2):313-323.

- <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.12.014>
57. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>

References:

1. Galimzyanov HM, Trizno NN, Lopuhin YUM, Bodrova TA, Notkins AL, Suchkova EN, Trizno MN, Levitan ME, Pal'cev MA, Suchkov SV. Predictive-preventive and personalized medicine as a new branch of healthcare and its prospects. *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(1):64-70. (In Russ).
2. Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. The role of the hypoxic signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *RMZH. Medicinskoe obozrenie*. 2020;4(4):207-213. (In Russ). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213>
3. Borghaei RC, Gorski G, Seutter S, Chun J, Khaselov N, Scianni S. Zinc-binding protein-89 (ZBP-89) cooperates with NF- κ B to regulate expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in response to inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;471(4):503-509. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.045>
4. Prescott JA, Mitchell JP, Cook SJ. Inhibitory feedback control of NF- κ B signalling in health and disease. *Biochem J*. 2021;478(13):2619-2664. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210139>
5. Angom RS, Zhu J, Wu A, Sumitra M, Pham V, Dutta S, Wang E, Madamsetty VS, Perez-Cordero G, Huang H-S, Mukhopadhyay D, Wang Y. LCC-09, a Novel Salicylanilide Derivative, Exerts Anti-Inflammatory Effect in Vascular Endothelial Cells. *J Inflamm Res*. 2021;14:4551-4565. <https://doi.org/10.2147/JIR.S305168>
6. Arabidze GG. Clinical immunology of atherosclerosis – from the theory to practice. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2013;1(10):4-19 (In Russ).
7. Serasanambati M, Chilakapati SR. Function of Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) in human diseases-A Review. *South Indian Journal of Biological Sciences*. 2016;2(4):368. <https://doi.org/10.22205/sijbs/2016/v2/i4/103443>
8. Bogdanov AN, Kamilova TA, Tsygan EN. The role of apoptosis in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2005;43(6):56-62. (In Russ).
9. Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, Wyneken U. BDNF/NF- κ B Signaling in the Neurobiology of Depression. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(21):3154-3163. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170111141915>
10. Astrahanova TA, Urazov MD, Usenko AV, Mitroshina EV, Mishchenko TA, Shhelchikova NA, Vedunova MV. BDNF-mediated regulation of the brain mitochondria functional state in hypoxia. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018;10(3):88-94. (In Russ). <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.10>
11. Zhang L, Zhao J, Gurkar A, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Methods to Quantify the NF- κ B Pathway During Senescence. *Methods Mol Biol*. 2019;1896:231-250. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8931-7_18
12. Song L, Li J, Zhang D, Liu Z, Ye J, Zhan Q, Shen H, Whiteman M, Huang C. IKK β programs to turn on the GADD45 α -MKK4-JNK apoptotic cascade specifically via p50 NF- κ B in arsenite response. *J Cell Biol*. 2006;175(4):607-617. <https://doi.org/10.1083/jcb.200602149>
13. Huang T, Kang W, Zhang B, Wu F, Dong Y, Tong J H M, Yang W, Zhou Y, Zhang L, Cheng ASL, Yu J, To KF. miR-508-3p concordantly silences NFKB1 and RELA to inactivate canonical NF- κ B signaling in gastric carcinogenesis. *Molecular Cancer*. 2016;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0493-7>
14. Zinatizadeh MR, Schock B, Chalbatani GM, Zarandi PK, Jalali SA, Miri SR. The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases. *Genes Dis*. 2020;8(3):287-297. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.005>
15. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(3):227-41. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1331>
16. NFKB1 nuclear factor kappa B subunit 1 [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 4790. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4790>. Accessed: May 8, 2022.
17. rs230521 RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs230521>. Accessed: May 8, 2022.
18. rs4648068. RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4648068>. Accessed: May 8, 2022.
19. rs28362491. RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs28362491>. Accessed: May 8, 2022.
20. rs3774937 RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3774937>. Accessed: May 8, 2022.
21. rs3774959 RefSNP Report. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3774959>. Accessed: May 8, 2022.
22. Chen LP, Cai PS, Liang H.B. Association of the genetic polymorphisms of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):8273-8282. <https://doi.org/10.4238/2015.July.27.15>
23. Lu R, Gao X, Chen Y, Ni J, Yu Y, Li S, Guo L. Association of an NFKB1 intron SNP (rs4648068) with gastric cancer patients in the Han Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:87. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-87>
24. Wang Y, Wu B, Zhang M, Miao H, Sun J. Significant association between rs28362491 polymorphism in NF- κ B1 gene and coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):278. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01568-0>
25. Luo JY, Li YH, Fang BB, Tian T, Liu F, Li XM, Gao XM, Yang YN. NFKB1 gene rs28362491 ins/del variation is associated with higher susceptibility to myocardial infarction in a Chinese Han population. *Scientific Reports*. 2020;10(1):19518. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72877-9>
26. Li X, Gao Y, Zhou H, Xu W, Li P, Zhou J, Xu T, Yu B, Xu Z, Zou Q, Yin C, Cai H, Shen W. The relationship between functional promoter -94 ins/del ATTG polymorphism in NF- κ B1 gene and the risk of urinary cancer. *Cancer biomarkers*. 2016;16(1):11-17. <https://doi.org/10.3233/CBM-150536>
27. Escobar GF, Arraes JA, Bakos L, Ashton-Prolla P, Giugliani R, Callegari-Jacques SM, Santos SE, Bakos RM. Polymorphisms in CYP19A1 and NFKB1 genes are associated with cutaneous melanoma risk in southern Brazilian patients. *Melanoma Research*. 2016;26(4):348-353. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000267>
28. Elkhawaga SY, Gomaa MH, Elsayed MM, Ebeed AA. NFKB1 promoter -94 insertion/deletion ATTG polymorphism (rs28362491) is associated with severity and disease progression of rheumatoid arthritis through interleukin-6 levels modulation in Egyptian patients. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(7):2927-2937. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05584-z>
29. Hamadou I, Garritano S, Romanel A, Naimi D, Hammada T, Demichelis F. Inherited variant in NF κ B-1 promoter is associated with increased risk of IBD in an Algerian population and modulates SOX9 binding. *Cancer Reports*. 2020;3(3):e1240. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1240>
30. Yenmis G, Soydas T, Arkan H, Tasan E, Kanigur Sultuybek G. Genetic Variation in NFKB1 Gene Influences Liver Enzyme Levels in Morbidly Obese Women. *Arch Iran Med*. 2018;21(1):13-18.
31. Li HT, Gao L, Shen Z, Li CY, Li K, Li M, Lv Y, Li CX, Gao T, Liu YF. Association study of NFKB1 and SUMO4 polymorphisms in Chinese patients with psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(8):425-433. <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0843-4>
32. Jin SY, Luo JY, Li XM, Liu F, Ma YT, Gao XM, Yang YN. NFKB1 gene rs28362491 polymorphism is associated with the susceptibility of acute coronary syndrome. *Bioscience Reports*. 2019;39(4):BSR20182292. <https://doi.org/10.1042/BSR20182292>
33. Mohd Suzairi MS, Tan SC, Ahmad Aizat AA, Mohd Aminudin M, Siti Nurfatimah MS, Andee ZD, Ankathil R. The functional -94 insertion/deletion ATTG polymorphism in the promoter region of NFKB1 gene increases the risk of sporadic colorectal cancer. *Cancer epidemiology*. 2013;37(5):634-638. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.05.007>
34. Fakhir F, Lkhider M, Badre W, Alaoui R, Pineau P, Ezzikouri S, Benjelloun S. The -94Ins/DelATTG polymorphism in NF κ B1 promoter modulates chronic hepatitis C and liver disease progression. *Infect Gen*

- Evol. 2016;39:141-146. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.01.023>
35. Kuba A, Raida L, Mrazek F, Schneiderová P, Kriegová E, Langová K, Furst T, Furstova J, Faber E, Papajik T. NFKB1 gene single-nucleotide polymorphisms: implications for graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2020;99(3):609-618. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03935-5>
 36. Papa S, Bubici C, Zazzeroni F, Pham CG, Kuntzen C, Knabb JR, Dean K, Franzoso G. The NF- κ B-mediated control of the JNK cascade in the antagonism of programmed cell death in health and disease. *Cell Death Differ.* 2006;13(5):712-729. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401865>
 37. Hsu FT, Chiang IT, Wang WS. Induction of apoptosis through extrinsic/intrinsic pathways and suppression of ERK/NF- κ B signaling participate in anti-glioblastoma of imipramine. *J Cell Mol Med.* 2020;24(7):3982-4000. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15022>
 38. Tilborghs S, Corthouts J, Verhoeven Y, Arias D, Rolfo C, Trinh XB, van Dam PA. The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:141-150. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.001>
 39. Schonfeld SJ, Bhatti P, Brown EE, Linet MS, Simon SL, Weinstock RM, Hutchinson AA, Stovall M, Preston DL, Alexander BH, Doody MM, Sigurdson AJ. Polymorphisms in oxidative stress and inflammation pathway genes, low-dose ionizing radiation, and the risk of breast cancer among US radiologic technologists. *Cancer Causes Control.* 2010;21(11):1857-1866. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9613-7>
 40. Ghali RM, Mahjoub S, Zaied S, Bhiri H, Bahia W, Mahjoub T, Al-mawi WY. Association of Genetic Variants in NF- κ B with Susceptibility to Breast Cancer: a Case Control Study. *Pathol Oncol Res.* 2018;25(4):1395-1400. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0452-2>
 41. Yu Y, Liu H, Jin M, Zhang M, Pan Y, Zhang S, Li Q, Chen K. The Joint Association of REST and NFKB1 Polymorphisms on the Risk of Colorectal Cancer. *Ann Hum Genet.* 2012;76(4):269-276. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00709.x>
 42. Seufert BL, Poole EM, Whitton JA, Xiao L, Makar K, Campbell PT, Kulmacz RJ, Baron JA, Newcomb PA, Slattery ML, Potter JD, Ulrich CM. I κ BK β and NF κ B1, NSAID use and risk of colorectal cancer in the Colon Cancer Family Registry. *Carcinogenesis.* 2013;34(1):79-85. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs296>
 43. Chang ET, Birmann BM, Kasperzyk JL, Conti DV, Kraft P, Ambinder RF, Zheng T, Mueller NE. Polymorphic Variation in NFKB1 and Other Asprin-Related Genes and Risk of Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):976-986. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1130>
 44. Kim HM, Oh S, Yang JY, Sun HJ, Jang M, Kang D, Son KH, Byun K. Evaluating Whether Radiofrequency Irradiation Attenuated UV-B-Induced Skin Pigmentation by Increasing Melanosomal Autophagy and Decreasing Melanin Synthesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10724. <https://doi.org/10.3390/ijms221910724>
 45. Jain T, Nikolopoulou EA, Xu Q, Qu A. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis. *Pharmacol Ther.* 2018;183:22-33. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.09.003>
 46. Malaponte G, Signorelli SS, Bevelacqua V, Polesel J, Taborelli M, Guarneri C, Fenga C, Umezawa K, Libra M. Increased Levels of NF- κ B-Dependent Markers in Cancer-Associated Deep Venous Thrombosis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132496>
 47. Shadrina AS, Voronina EN, Smetanina MA, Tsepilov YA, Sevost'ianova KS, Shevela AI, Seliverstov EI, Zakharova E, Ilyukhin EA, Kirienko AI, Zolotukhin IA, Filipenko M. Polymorphisms in inflammation-related genes and the risk of primary varicose veins in ethnic Russians. *Immunol Res.* 2017;66(1):141-150. <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8981-4>
 48. Николаева Л.И., Колотвин А.В., Самоходская Л.М., Сапронов Г.В., Макашова В.В., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Гришечкин А.Е., Беляева Н.М., Гибадулин Р.А. Анализ влияния генетических факторов вируса гепатита С и полиморфизма генов инфицированных людей на развитие фиброза печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012;17(5):7-13. <https://doi.org/10.17816/EID40683>
 49. Nikolaeva LI, Kolotvin AV, Samohodskaya LM, Sapronov GV, Makashova VV, Samokhvalov EI, Al'khovskiy SV, Grishchkin AE, Beljaeva NM, Gibadulin RA. Analysis of the influence of genetic factors of hepatitis C virus and gene polymorphism in infected patients on the development of liver fibrosis. *Epidemiology and infectious diseases.* 2012;17(5):7-13. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/EID40683>
 50. Arsentieva NA, Semenov AV, Totolian AA. The role of cytokine genes polymorphism in hepatitis C virus infection. *Infektsiya Immun.* 2014;2(4):687. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2012-4-687-698>
 51. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Çelik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Köster I, Leccese P, Mahr, Moots RJ, Özgüler Y, Richter JG, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford MR, Tuğal-Tutkun İ, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808-818. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213225>
 52. Carmona FD, Martín J, González-Gay MA. Genetics of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):10-7. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000124>
 53. Kaya TI. Genetics of Behçet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012;2012:912589. <https://doi.org/10.1155/2012/912589>
 54. Jiang Y, Wang H, Yu H, Li L, Xu D, Hou S, Kijlstra A, Yang P. Two Genetic Variations in the IRF8 region are associated with Behçet's disease in Han Chinese. *Scientific Reports.* 2016;6(1):19651. <https://doi.org/10.1038/srep19651>
 55. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* 2018;59:17-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
 56. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren RB. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):567-573. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.025>
 57. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol.* 2015;64(2):313-323. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.12.014>
 58. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.008>

Сведения об авторах

Мейер Алина Викторовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0001-9952-7854

Толочко Татьяна Андреевна, старший преподаватель кафедры морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0003-4645-7009

Authors

Dr. Alina V. Meyer, PhD, Associate Professor of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9952-7854

Tatiana A. Tolochko, Senior Lecturer, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-4645-7009

Астафьева Евгения Анатольевна, ассистент кафедры морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5841-6311

Ульянова Марина Владиславовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7945-566X

Имекина Дарья Олеговна, ассистент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0927-4855

Лаврышина Мария Борисовна, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: автор научной идеи статьи, редактирование материала.

ORCID: 0000-0003-1593-0676

Статья поступила: 15.03.2022 г.

Принята в печать: 30.05.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Eugeniya A. Astaf'eva, Assistant, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5841-6311

Dr. Marina V. Ulyanova, PhD, Associate Professor of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7945-566X

Darya O. Imekina, Assistant, Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0927-4855

Dr. Marya B. Lavryashina, Doctor of Biological Science, Head of Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: author of the scientific idea of the article, editing the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1593-0676

Received: 15.03.2022

Accepted: 30.05.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.