



Мановицкая Н.В.<sup>1</sup>, Богуш Л.С.<sup>2</sup>✉, Давидовская Е.И.<sup>2</sup>, Мановицкая В.О.<sup>2</sup>, Якубеня О.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,  
Минск, Беларусь

## Роль некоторых генетических факторов в развитии саркоидоза (обзор)

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** сбор и обработка материала – Мановицкая Н.В., Мановицкая О.В.; написание текста – Мановицкая Н.В., Богуш Л.С.; редактирование – Давидовская Е.И., Богуш Л.С.

Подана: 16.10.2024

Принята: 21.11.2024

Контакты: ludabogush@mail.ru

### Резюме

Саркоидоз – это сложное системное воспалительное заболевание, характеризующееся образованием неказеозных иммунных гранул в различных органах и тканях и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов. Причины развития саркоидоза остаются неясными, но считается, что заболевание развивается при воздействии некоторых факторов внешней среды, которые могут вызывать патологический иммунный ответ у генетически предрасположенных лиц. Клиническая картина саркоидоза характеризуется вариабельностью, четкие прогностические критерии не разработаны, а лечение не всегда достаточно эффективно. В последние десятилетия исследования активно поддерживают концепцию о том, что генетические факторы играют важную роль в патогенезе саркоидоза. Генетические маркеры могут быть вовлечены в фенотипические модификации саркоидоза и в некоторых случаях, наряду с экологическими факторами, определять характер клинической манифестации, течение и прогноз заболевания. На роль генетических факторов в развитии саркоидоза указывают расовые и этнические особенности течения заболевания, частота встречаемости семейного саркоидоза. В обзоре представлены современные данные о роли различных вариантов генов, оказывающих влияние на предрасположенность к саркоидозу и фенотипические особенности течения заболевания у представителей различных этнических групп. Материал содержит анализ литературных источников по результатам поиска в 2 электронных библиотеках – русскоязычной на сайте <https://elibrary.ru> и англоязычной на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> – за последние 10 лет.

**Ключевые слова:** саркоидоз, генетические маркеры, полиморфизм генов, гены HLA, течение саркоидоза



Manavitskaya N.<sup>1</sup>, Bohush L.<sup>2</sup>✉, Davidovskaya E.<sup>2</sup>, Manavitskaya V.<sup>2</sup>, Yakubenia O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis,  
Minsk, Belarus

## The Role of Certain Genetic Factors in the Development of Sarcoidosis (Review)

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** collection and processing of material – Manovitskaya N., Manovitskaya O.; text writing – Manovitskaya N., Bohush L.; editing – Davidovskaya E., Bohush L.

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 21.11.2024

Contacts: ludabogush@mail.ru

### Abstract

Sarcoidosis is a complex systemic inflammatory disease characterised by the formation of noncaseous immune granulomas in various organs and tissues and activation of T-cells at the site of granulomatous inflammation with the release of various chemokines and cytokines. The causes of sarcoidosis remain unclear, but it is believed that the disease develops when exposed to certain environmental factors that can induce a pathological immune response in genetically predisposed individuals. The clinical picture of sarcoidosis is characterised by variability, clear prognostic criteria have not been developed, and treatment is not always sufficiently effective. In recent decades, research has strongly supported the concept that genetic factors play an important role in the pathogenesis of sarcoidosis. Genetic markers may be involved in phenotypic modifications of sarcoidosis and in some cases, along with environmental factors, determine the character of clinical manifestation, course and prognosis of the disease. The role of genetic factors in the development of sarcoidosis is indicated by racial and ethnic features of the course of the disease and the frequency of familial sarcoidosis. The review presents current data on the role of various gene variants that influence susceptibility to sarcoidosis and phenotypic features of the course of the disease in representatives of different ethnic groups. The material contains analysis of literature sources based on the results of search in two electronic libraries – Russian-language at <https://elibrary.ru> and English-language at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> for the last 10 years.

**Keywords:** sarcoidosis, genetic markers, gene polymorphism, HLA genes, course of sarcoidosis

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз – это сложное системное воспалительное заболевание, характеризующееся образованием неказеозных иммунных гранул в различных органах и тканях и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1]. При саркоидозе могут поражаться практически все органы, однако чаще всего преобладают внутригрудные (легочные) поражения. Полиорганное поражение не всегда отражает тяжесть заболевания.

Доминирование поражения одного органа (сердца) может быть фатальным в коротком промежутке времени, а полисистемность с поражением легких, умеренной спленомегалией, гиперкальциемией – сопровождается относительно благоприятным прогнозом [2]. Саркоидоз является заболеванием с непредсказуемым течением, и в настоящее время не имеется четких прогностических критериев развития и исхода болезни. По данным многих авторов, в последние годы отмечается рост неблагоприятного течения саркоидоза (прогрессирующее, рецидивирующее) и резистентности к глюкокортикостероидной терапии. Несмотря на многолетний опыт использования глюкокортикостероидов для лечения саркоидоза, не существует режима их применения, неизменно приводящего к излечению и предотвращающего рецидивы заболевания. Некоторые наблюдения свидетельствуют, что раннее назначение системных глюкокортикостероидов приводит к ухудшению прогноза и учащению рецидивов при саркоидозе [2]. Анализ определенных фенотипов саркоидоза, связанных с клиническими результатами, подтверждает возможность прогнозирования течения заболевания и ответа на терапию на основе генотипа пациента.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ научной литературы, посвященной генетическим факторам в развитии саркоидоза.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников в 2 электронных библиотеках – русскоязычной на сайте <https://elibrary.ru> и англоязычной на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> – за последние 10 лет по ключевым словам: саркоидоз, генетические факторы, риск саркоидоза, фенотипы саркоидоза.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Причины развития саркоидоза остаются неясными, но считается, что заболевание развивается при воздействии некоторых факторов внешней среды, которые могут вызывать патологический иммунный ответ у генетически предрасположенных лиц [3]. А.А. Визель и соавт. в аналитическом обзоре (2024 г.) приводят выводы группы исследователей из Испании и США, что окружающая среда, пол и этническая принадлежность являются ключевыми этиопатогенетическими факторами, при этом восприимчивость к любому предполагаемому агенту и проявлению саркоидоза модулируется индивидуальным экспозомом и геномом [4]. Анализ 1462 случаев саркоидоза, выявленных в разных регионах России, показал влияние потенциально негативных внешних факторов на возникновение и течение саркоидоза только на уровне тенденции, а не статистически значимых связей [2].

Среди экзогенных факторов возникновения саркоидоза выделяют воздействие химических веществ или органической пыли. К вероятным триггерам развития саркоидоза многие исследователи также относят присутствие ряда бактерий – микобактерий туберкулеза с измененными свойствами (ревертантов), которые при этом не вызывают развития туберкулеза), пропионовокислых бактерий (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*), боррелий, риккетсий [5].

В последние десятилетия внимание ученых все больше привлекает роль генетической предрасположенности к саркоидозу. На роль генетических факторов в развитии саркоидоза указывают расовые и этнические особенности течения заболевания (более тяжелое течение у афроамериканцев, чем у европейцев, более высокая частота кардиосаркоидоза у японцев). Многочисленные наблюдения семейных случаев заболевания также свидетельствуют в пользу генетической природы саркоидоза. Семейный саркоидоз встречается со средней частотой 9,5% (от 4,6 до 16,1%), чаще всего среди французов, афроамериканцев, голландцев и ирландцев [6].

Среди локусов, связанных с восприимчивостью к саркоидозу, отмечены области короткого плеча 6-й хромосомы, где располагаются гены (более 200) главного комплекса гистосовместимости (англ. MHC) (см. таблицу). На основе структурных и функциональных различий эти гены подразделяют на 3 класса, 2 из которых, I класс и II класс, относятся к генам Human Leukocyte Antigens (HLA), которые кодируют поверхностные белки клеток, играющие определяющую роль в инициации иммунного ответа. В контексте саркоидоза HLA-гены особенно важны, так как были выявлены как защитные, так и повышающие риск аллели, а также варианты, связанные с течением заболевания и внелегочным поражением при саркоидозе и родственными фенотипами в различных популяциях [7]. В настоящее время обнаружено множество вариантов HLA, характерных для саркоидоза. Локусы HLA I класса (HLA-A, -B, -C) не часто упоминаются в литературе как ассоциированные с саркоидозом, как правило, в контексте либо неравновесного сцепления с HLA II класса, либо иммунного ответа на микобактериальную инфекцию [8]. Наиболее значимым считается носительство генотипов HLA II класса DRB1 и HLA-DQB1. За последние десятилетия проведено множество исследований, в которых показано большое количество разнообразных аллелей HLA, которые ассоциированы с более благоприятным течением саркоидоза и высокой вероятностью спонтанной ремиссии, в том числе с синдромом Лефгрена (HLA-B\*08:01, HLA-C\*07:01, HLA-DRB1\*03:01, HLA-DQA1\*05:01, HLA-DQB1\*02:01 и др.) [9]. Так, у пациентов с вариантами HLA-DRB1\*03:01 или HLA-DQA1\*05:01 в 3 раза чаще развивалась ремиссия заболевания в течение первых 2 лет. Эти 2 варианта были достоверно связаны с ремиссией также при сравнении частоты носительства HLA-DRB1\*03:01 и HLA-DQA1\*05:01. В то же время, например, аллели HLA-DRB1\*15

**Некоторые гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма восприимчивости к саркоидозу**  
**Same candidate genes of single nucleotide polymorphism of susceptibility to sarcoidosis**

Гены, белки	Эффект
HLA I и II класса, интерлейкины (IL1A, IL12B, IL18) BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R, IFN-γ, XAF1, SLC11A2 или TNF-α	Повышенная восприимчивость к саркоидозу
ANXA11, BAG2, RAB23, BEND6, CFTR, FAM117B, KCNK4, KIAA1586, NOTCH4, OS9, PRDX5, RAGE, RAS23, SCGB1A1, VEGFA и ZNF415	Повышенный риск развития саркоидоза
HLA (-DRB1, -DPB2, -DQB1, -DQA1), ZNF184, ADCY3 и LRR16A	Клинические проявления саркоидоза и синдром Лефгрена
CC10, MMP9, FCGR3A, Fas	Тяжесть саркоидоза
NOD2	Развитие саркоидоза в детском возрасте

и HLA-DQB1\*06 связаны с более тяжелым течением болезни, высоким риском хронизации и развитием осложнений, таких как фиброз легких [7, 11]. Исследование ACCESS показало, что аллель HLA-DRB1\*1101 связан с риском саркоидоза как у европейцев, так и у афроамериканцев. Интересно, что с тех пор было показано, что этот аллель значительно взаимодействует с воздействием инсектицидов на работе, повышая риск саркоидоза. В литературе имеются данные о 2 вариантах – HLA-DQB1\*06:02 и HLA-DQB1\*06:04 как факторах риска саркоидоза, и о 3 вариантах – HLA-DRB1\*01:01, HLA-DQA1\*03:01 и HLA-DQB1\*03:02 как защитных факторах в европейской популяции [10].

Потребность в лечении можно рассматривать как еще один индикатор течения саркоидоза. Был проведен анализ связи лечения кортикостероидами с конкретным вариантом HLA I и II классов. Сравнивали пациентов, получавших лечение кортикостероидами, с теми, кто его не получал. Девять вариантов HLA в первую очередь были связаны с отсутствием необходимости лечения; 3 варианта (HLA-A\*01:01, HLA-DRB1\*03:01 и HLA-DQA1\*05:01) остались ассоциированными после поправки на множественные сравнения, они встречались в 2 раза чаще у пациентов, не нуждавшихся в терапии глюкокортикостероидами. Напротив, 1 вариант был связан с необходимостью лечения: HLA-A\*02:01 [10].

В исследовании Werner J. et al. было показано, что вариант HLA-DRB1\*04 чаще встречался у пациентов с саркоидозом и гиперкальциемией. В группе пациентов с  $s\text{-Ca}^{2+} > 1,4$  ммоль/л 20 из 30 были носителями аллеля HLA-DRB1\*04 (67%,  $p < 0,01$ ). У пациентов с гиперкальциемией чаще выявлялись почечная недостаточность и повышенный уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), чем в контрольной группе. Средняя продолжительность между диагнозом саркоидоза и выявлением гиперкальциемии составила 1,39 года [12].

Считается, что раннее выявление кардиосаркоидоза имеет решающее значение для снижения инвалидности и смертности. Диагностика кардиосаркоидоза является сложной задачей, особенно при изолированном поражении сердца. Было проведено исследование, в которое включены 87 пациентов с кардиосаркоидозом, выявленных в 2 университетских больницах Швеции. У 59% из обследованных пациентов первым проявлением саркоидоза было поражение сердца. У них отмечались более серьезные сердечные симптомы (атриовентрикулярная блокада II или III степени ( $p < 0,001$ ), низкая фракция выброса левого желудочка ( $p = 0,002$ )), а также более низкий уровень АПФ ( $p = 0,025$ ), чем у пациентов, у которых кардиосаркоидоз развился позже, уже на фоне выявленного ранее саркоидоза легких. Такие случаи приводят к трудностям в своевременной постановке диагноза. Исследователи не наблюдали существенных различий в частоте аллелей HLA-DRB1 между пациентами с кардиосаркоидозом по сравнению с саркоидозом в целом [13].

В литературном обзоре Hardin A. et al. (2022 г.) обобщили генетические исследования при нейросаркоидозе за последние годы. Отмечено, что нейросаркоидоз встречается примерно в 5–15% случаев и относится к проявлениям с высокой заболеваемостью и смертностью, однако очень немногие исследования были сосредоточены на нейросаркоидозе. Роль HLA как одного из наиболее часто встречающихся генетических факторов риска дает некоторое понимание как минимум важности адаптивного иммунитета при нейросаркоидозе. В отдельном исследовании голландских пациентов наличие HLA-DQB1\*06:02 было связано с тяжелым заболеванием



легких и нейросаркоидозом, проявляющимся периферической невропатией мелких волокон. Этот же аллель был связан со спленоmegалией среди японских пациентов с саркоидозом, у которых дополнительно отмечалось тяжелое поражение легких, хроническое течение заболевания и более высокие уровни АПФ. Другой субфенотип саркоидоза с неврологическими поражениями, синдром Хеерфордта, который включает паралич черепных нервов в дополнение к увеиту и увеличению окоuloушных слюнных желез, был связан с HLA-DRB1\*04 у шведских пациентов [14].

Представляет интерес обзор, в котором был проведен анализ взаимосвязи между генотипами HLA и развитием саркоидоза и туберкулеза. Были изучены оригинальные и обзорные статьи, опубликованные в различных онлайн-базах данных с 1960 по 2019 г. Результаты поиска показали противоположное влияние генотипов HLA на предрасположенность к саркоидозу или туберкулезу. Показано, что генотипы HLA-DRB1\*03/07/15 предрасполагают к развитию саркоидоза и обладают защитными свойствами против развития туберкулеза, тогда как генотип HLA-DRB1\*04 оказывает противоположное влияние на развитие этих заболеваний [15].

Известно, что оценка развития и прогноза саркоидоза в различных группах населения требует определения селективных биомаркеров с учетом этнических особенностей. Так, Rasmussen A. et al. исследовали распределение поражения органов в группе из 385 афроамериканских и европейско-американских пациентов с саркоидозом. Исследователи обнаружили статистически значимые связи между характером поражения органов и специфическими аллелями HLA-DRB, некоторые из которых ранее уже были установлены. Полученные результаты показали, что на распределение поражения органов при саркоидозе влияют независимо расовые и генетические факторы [16]. Однако, по мнению Judson M.A., необходимо учитывать, что поражение органов при саркоидозе часто бывает незаметным, не вызывает никаких симптомов и может ускользнуть от клинического обнаружения, если не будут проведены сложные тесты. Также раса, в отличие от происхождения, не связана напрямую с генетикой. Наблюдаемые в этом анализе расовые различия могут быть связаны с социально-экономическими факторами и факторами здоровья общества, а не с генетикой. Афроамериканские пациенты с саркоидозом могут испытывать различные воздействия окружающей среды, иметь более низкий экономический статус и интенсивность медицинской помощи по сравнению с европейско-американскими пациентами с саркоидозом; именно эти факторы могут вызывать различия в симптоматическом вовлечении органов, а не генетические различия [17].

Еще одно исследование было сосредоточено на иммуногенетическом профилировании корейских пациентов с саркоидозом. Изучали связь вариации полиморфных генов HLA либо с самим заболеванием, либо с некоторыми аспектами его клинического течения. Исследователи сообщают о вариантах, связанных с риском саркоидоза, таких как HLA-C\*03:04, HLA-DRB1\*12:01, HLA-DRB1\*14:54 и защитный вариант HLA-DPB1\*04:01, ранее описанный в других популяциях. Кроме того, определили новые варианты HLA, связанные с риском саркоидоза (например, HLA-DQA1\*05:08), а также новые защитные варианты HLA-DQB1\*03:02 и HLA-DQA1\*01:02 у корейцев. Также были выявлены новые ассоциации HLA-DPB1\*02:01 и -DPB1\*02:02 с лучшим прогнозом заболевания у корейских пациентов [18].

Интерес представляет исследование российских ученых, проведенное в период с 2018 по 2021 г. Всего было обследовано 96 пациентов с установленным диагнозом

саркоидоза с признаками поражения легких и (или) внутригрудных лимфатических узлов. Сравнивали результаты генетического исследования 2 подгрупп – с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. В ходе исследования были выявлены новые варианты аллелей HLA- I класса, связанные с неблагоприятным течением саркоидоза в изучаемой популяции, такие как HLA-A\*24:02, HLA-C\*05:01. Носительство же аллелей HLA-B\*41:02, HLA-C\*17:01, наоборот, было связано с благоприятным течением процесса. Также при наличии аллелей II класса – HLA-DRB1\*12:01, HLA-DRB1\*14:54, HLA-DQA1\*01:04, HLA-DQB1\*05:03, HLA-DPB1\*105:01 чаще определялось рецидивирующее и прогрессирующее течение заболевания. В то же время у носителей аллелей HLA-DPB1\*104:01, HLA-DRB4\*01:01 течение заболевания чаще было благоприятным [19].

Ген BTNL2 является членом семейства рецепторов B7, который, вероятно, функционирует как костимулирующая молекула Т-клеток. Он находится в области главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС) хромосомы бр. Среди этих локусов BTNL-2, который кодирует белок, ингибирующий активацию Т-клеток и продукцию цитокинов, при саркоидозе анализировался наиболее тщательно. Было проведено несколько исследований для оценки потенциальной взаимосвязи между полиморфизмом BTNL2 rs2076530 и восприимчивостью к саркоидозу. Однако результаты из разных отчетов различных географических регионов не согласуются. Для оценки связи полиморфизма BTNL2 и восприимчивости к саркоидозу был проведен метаанализ. В этот метаанализ были включены 10 исследований, охвативших в общей сложности 3303 случая и 2514 контрольных. Объединенные данные показали, что полиморфизм BTNL2 rs2076530 был связан с восприимчивостью к саркоидозу в аллельной модели (А против G, OR=1,59, 95% ДИ: 1,47–1,72), доминантной модели (AA+AG против GG, OR=2,10, 95% ДИ: 1,67–2,65) и рецессивной модели (AA против AG+GG, OR=1,93, 95% ДИ: 1,49–2,50). Этот метаанализ расширил предыдущие выводы о связи между полиморфизмом rs2076530 BTNL2 и саркоидозом, показав, что аллель А в BTNL2 rs2076530 был связан с повышенным риском предрасположенности к саркоидозу [20].

Многочисленные исследования выявили генетические ассоциации с развитием саркоидоза за пределами региона HLA. Иммуносвязанные функции характерны для молекул, принадлежащих к III классу главного комплекса гистосовместимости (МНС), поскольку в этом регионе расположены гены некоторых белков комплемента, цитокинов и белков теплового шока. Такие гены, как NOTCH4 (гомолог нейрогенного локуса notch 4), TAP2 (транспортер 2, член подсемейства В АТФ-связывающей каскады), TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), LTA (лимфотоксин  $\alpha$ ), HSPA1L (белок теплового шока 70 кДа 1L), и несколько открытых рамок считывания предположительно связаны с иммунным процессом, участвующим в патогенезе саркоидоза [21]. Многие из вышеупомянутых генов играют роль в иммунном ответе. Однако большинство выявленных в этих исследованиях вариантов имеют небольшой размер эффекта, что объясняет небольшую долю риска заболевания, и специфичны для популяции. Более того, многие идентифицированные генетические варианты являются интронными или межгенными и требуют дальнейших функциональных исследований для выяснения их роли в заболевании.

Важным компонентом процессов нарушений в иммунной регуляции являются Т-лимфоциты, которые активируются в ответ на антиген и продуцируют цитокины,

такие как интерферон- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , способствующие воспалению. Генетическая предрасположенность к саркоидозу может быть связана с вариациями в генах, контролирующих функцию Т-клеток. Увеличение количества Treg-клеток (регуляторных) связано с ослаблением воспалительных реакций при саркоидозе. Регуляторные Т-клетки характеризуются экспрессией гена FOXP3 (forkhead box P3). Данный ген является ключевым транскрипционным фактором, участвующим в регуляции, активации и дифференцировке Treg-клеток. Однако вопрос о связи полиморфизма этого гена с формированием и тяжестью саркоидоза остается открытым [22].

В исследовании Patterson KC et al. идентифицировали иммунологические параметры, которые отличаются у пациентов с саркоидозом по сравнению со здоровыми донорами. Пять из них обратно коррелировали с подавляющей функцией Treg при саркоидозе, а шесть (TNF- $\alpha$ , TNFR I и II, sCD25, Ki-67 и количество Treg) были особенно активированы или увеличены у пациентов с грудной лимфаденопатией. Функция подавления Treg была значительно ниже у пациентов с грудной лимфаденопатией и у пациентов с более тяжелым проявлением легочных и системных симптомов. Комбинация 5 маркеров воспаления, экспрессии Ki-67, функции Treg и диффузионной способности легких, оцененная в начале исследования, предсказала необходимость терапии при годичном наблюдении в 90% случаев [23].

Ген ACE (17q23) отвечает за синтез АПФ, являющегося одним из ключевых ферментов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Известно, что АПФ экспрессируется в клетках саркоидных гранул и что концентрации растворимого АПФ могут указывать на наличие активности саркоидоза, а также быть полезным инструментом для мониторинга течения заболевания. Российские ученые проводили изучение связи инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ с риском развития саркоидоза легких у этнически русских пациентов, проживающих в Республике Карелия. Изучено распределение аллелей и генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ (rs4646994) у пациентов с саркоидозом легких и лиц контрольной группы (здоровые доноры). По данным сравнительного анализа, статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера (rs4646994) гена АПФ между лицами контрольной группы и пациентами с саркоидозом легких не было установлено [24, с. 7].

Полиморфизм rs1049550 гена ANXA11 (кодирует белок группы кальций-зависимых фосфолипид-связывающих белков) ассоциирован исключительно с саркоидозом, что делает его ключевым геном, представляющим интерес для патогенеза саркоидоза. Однако саркоидоз является гетерогенным заболеванием, и для фенотипов заболевания были получены противоречивые данные по ANXA11. Было проведено ассоциативное исследование «случай – контроль», чтобы выяснить, ассоциируется ли ANXA11 с доброкачественным (синдром Лефгрена) или хроническим саркоидозом, а также метаанализ ранее сообщенных результатов. Обнаружили значительно более низкую частоту аллеля T rs1049550 у пациентов с саркоидозом, чем у здоровой контрольной группы (0,30 против 0,41 соответственно, отношение шансов (OR) 0,61, 95% ДИ 0,48–0,77,  $p=3 \times 10^5$ ). Метаанализ, включающий ранее опубликованные европейские, афроамериканские и азиатские когорты, подтвердил связь rs1049550 ANXA11 с саркоидозом и привел к объединенному OR 0,70 (CI 0,66–0,75,  $p=3,58 \times 10^{29}$ ). Был сделан вывод о протективном значении rs1049550 ANXA11 при саркоидозе [25].

Было проведено исследование с целью определить, связаны ли однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) фактора активации В-клеток (BAFF) и его рецептора (BAFF-R) с саркоидозом. В это исследование были включены 173 пациента с саркоидозом (42 с поражением сердца и 131 с легочным саркоидозом) греческого происхождения. Хотя вывод о том, что определенные SNP BAFF и BAFF-R оказывают влияние на сердечный саркоидоз, не может быть сделан на основании генотипического распределения, представленного в этой работе, сравнение частот гаплотипов выявило более высокую распространенность 3 гаплотипов BAFF (ATT, GTA, GTT) у пациентов с кардиосаркоидозом. Следовательно, BAFF может играть роль в генетической предрасположенности к развитию саркоидоза сердца. Это исследование предоставило также доказательства того, что BAFF и BAFF-R могут служить потенциальными биомаркерами саркоидоза, независимо от поражения сердца [26].

Метаанализ полногеномных ассоциативных исследований был проведен на европейцах и афроамериканцах, всего 10 103 человека из 3 популяционных когорт. Данное исследование изучало половые различия при саркоидозе, особенно при наличии синдрома Лефгрена (СЛ) и при отсутствии синдрома Лефгрена (не-СЛ). Выявили зависимые от пола генетические вариации в половых группах СЛ и не-СЛ. Генетические данные в группах СЛ-пола были явно локализованы в расширенном главном комплексе гистосовместимости (xMHC). У пациентов, не страдающих СЛ, генетические различия в половых группах были в основном локализованы в субрегионе MHC II класса и ANXA11. Генный анализ выявил различные паттерны экспрессии генов, специфичные для пола, в различных тканях и типах иммунных клеток. В группах СЛ-пола карта путей связана с механизмом презентации антигена с помощью IFN-гамма. В не-СЛ были идентифицированы карты путей, связанные с индуцируемым лектинами иммунным ответом путем комплемента у мужчин и связанные с созреванием и миграцией дендритных клеток при сенсibilизации кожи у женщин. Полученные результаты представили новые доказательства гендерной предубежденности, лежащей в основе генетической структуры саркоидоза. Биологический пол, вероятно, играет роль в механизмах заболевания саркоидозом [27].

Было проведено масштабное европейское исследование, которое включало в общей сложности 2163 пациента из 31 центра из 12 стран, у которых было проведено глубокое фенотипирование в 3 разных периода времени в течение 4 лет (группа «Генетико-фенотипические отношения при саркоидозе» (GenPhenReSa)) [28]. Европейские ученые исследовали потенциальные генетические ассоциации с типом начала саркоидоза, фенотипами поражения органов, поражением конкретных органов и симптомами в определенных региональных подгруппах. В соответствии с известной гетерогенностью ученые не наблюдали какой-либо ассоциации генотип – фенотип, которая была бы единообразно присутствующей во всей европейской когорте при анализе с помощью соответствующего метаанализа. Однако в разных географических подгруппах присутствовали разные уникальные ассоциации. Благодаря такому подходу были идентифицированы конкретные варианты SNP (однонуклеотидного полиморфизма ДНК), которые связаны с течением саркоидоза, поражением определенных органов, наличием отдельных симптомов.

Так, в сербской подгруппе была обнаружена самая сильная связь с острым началом rs1800629 (ген TNFA-308G/A), известного SNP-маркера риска саркоидоза, который расположен в области промотора TNF: А-аллель был значимо связан с острым

началом заболевания с ОШ 2,19 и демонстрировал наименьшее значение  $p$  в регрессионном анализе ( $p=1,31 \times 10^9$ ). Аналогично ассоциации с острым началом наблюдались для вариантов HLA rs4143332 (OR=2,22) и rs9271366 (OR=1,69). Последний вариант расположен между HLA-DRB1 и HLA-DQA1 и связан с воспалительными заболеваниями кишечника, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой и другими, но о саркоидозе в более ранних исследованиях не сообщалось.

Определенные генетические варианты могут быть связаны с различными поражениями органов при саркоидозе. Исследователи определили новые фенотипы поражения органов: абдоминальный, главно-кардиально-кожный и ЦНС, скелетно-мышечный и кожный, легочно-лимфонодальный и внелегочный фенотипы. Также проанализировали, связаны ли эти фенотипы с генетическими вариантами, и, хотя ни один из них не достиг статистической значимости после корректировки на множественное тестирование, некоторые по-прежнему заслуживают внимания с большими размерами эффекта в отдельных подгруппах. Внелегочный фенотип был связан с rs2015086 вблизи CCL18 ( $p=0,002$ ; OR=4,51), rs3800018 рядом с RAB23 ( $p=0,002$ ; OR=6,51) и rs7756421 рядом с ZNF451 ( $p=0,002$ ; OR=6,53) в северогерманской субкогорте. Абдоминальный фенотип был связан с rs5007259 при BTNL2 ( $p=0,003$ ; OR=0,47) и rs454078 IL1RN ( $p=0,006$ ; OR=2,05) в сербской подгруппе и с rs2233409 вблизи NFKBIA ( $p=0,004$ ; ИЛИ=0,18) и rs2891 рядом с ITGAE/NCBP3 ( $p=0,005$ ; OR=0,19) в подгруппе Центральной Германии. Фенотип глаз-кардио-кожи-ЦНС показал ассоциации с rs12793173 рядом с LOC102723568 ( $p=0,006$ ; OR=0,68) и rs3775291 в гене TLR3, что привело к мультисистемным поражениям ( $p=0,001$ ; OR=1,59) – сербская когорта.

Было установлено, что в сербской подгруппе минорные аллели 3 генетических вариантов связаны с повышенным риском нейросаркоидоза: rs3775291 рядом с TLR3 ( $p=0,003$ ; OR=2,01), rs4921492 рядом с IL12B ( $p=0,008$ ; OR=1,88), тогда как минорный аллель rs12793173 рядом с LOC102723568 ( $p=0,006$ ; OR=0,53) является защитным. Следующие локусы риска наблюдались для глазного саркоидоза: rs2206593 вблизи PTGS2 ( $p=0,0096$ ; OR=2,20) и 2 варианта вблизи IL18, однако с противоположной направленностью: rs1946518 ( $p=0,006$ ; OR=1,61) и rs189667 ( $p=0,004$ ; ИЛИ=0,59). В сербской когорте поражение кожи было связано с rs11730582 вблизи SPP1 ( $p=0,004$ ; OR=1,59), вышеупомянутым вариантом TNF rs1800629 ( $p=0,008$ ; OR=0,55) и rs4143332 на участке 6p21 ( $p=0,005$ ; ИЛИ=0,45). Опять же пограничная значимость этих ассоциаций не позволяет сделать однозначные выводы без дальнейшего подтверждения в других когортах.

Исследователи идентифицировали новые генетические ассоциации лихорадки или субфебрильной температуры с rs3024505 вблизи IL10 ( $p=0,005$ ; OR=33,65) у пациентов с саркоидозом из Северной Германии, rs2233409 вблизи NFKBIA ( $p=0,005$ ; OR=1,58) у сербских пациентов и rs2071746 вблизи HMOX1 ( $p=0,0096$ ; OR=0,24) у пациентов из Центральной Германии. Одышка у пациентов с саркоидозом была связана с rs1049550 вблизи ANXA11 ( $p=0,006$ ; OR=1,36) и rs3024505 вблизи IL10 ( $p=0,007$ ; OR=0,66) в сербской когорте, rs12035082 при 1 q24,3 ( $p=0,0098$ ; OR=2,28) и rs4342 рядом с ACE ( $p=0,008$ ; OR=0,43) в когорте Центральной Германии и rs7517847 рядом с IL23R ( $p=0,003$ ; OR=3,32) и rs2279015 рядом с SLC11A1 ( $p=0,0095$ ; OR=0,4) в северогерманской когорте. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что появление некоторых симптомов у пациентов с саркоидозом действительно может быть связано с определенными генетическими локусами, однако ни одна связь не достигла статистической значимости при поправке на множественные тесты [29].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные в последние десятилетия данные поддерживают концепцию о том, что генетические факторы играют важную роль в патогенезе саркоидоза. Генетические маркеры могут быть вовлечены в фенотипические модификации саркоидоза и в некоторых случаях, наряду с экологическими факторами, определять характер течения и прогноз заболевания, а также вероятность внелегочного поражения. В будущем это может иметь практическое значение на этапе первичной постановки диагноза для определения тактики ведения пациента. Генетические факторы могут влиять на ответ на терапию саркоидоза. Важной задачей является дальнейшее изучение взаимосвязи между иммуногенетическими маркерами и необходимостью в терапии кортикостероидами и биологическими препаратами. Знание генетического профиля пациента в будущем может помочь врачам подобрать наиболее эффективное лечение, минимизировать риск побочных эффектов и улучшить прогноз заболевания. В перспективе возможно развитие персонализированных методов лечения саркоидоза на основе генетического тестирования. Исследование генетических аспектов саркоидоза в комплексе с воздействием экологических факторов у пациентов в отдельных популяциях может представлять научный интерес и в будущем иметь практическое значение.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Landi C., Carleo A., Cillis G., et al. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. *Expert. Rev. Proteomics*. 2018;15(10):829–835. doi: 10.1080/14789450.2018.1528148
2. Vigel A.A., Avdeev S.N., Vigel I.Yu., et al. Sarcoidosis phenotyping: analysis of current approaches (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(3):84–94. doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-3-84-94. (in Russian)
3. Besnard V., Calender A., Bouvry D., et al. G908R NOD2 variant in a family with sarcoidosis. *Respir. Res.* 2018;19(1):44. doi: 10.1186/s12931-018-0748-5
4. Ramos-Casals M., Kostov B., Brito-Zerón P., et al. Autoimmune Big Data Study Group. How the frequency and phenotype of sarcoidosis is driven by environmental determinants. *Lung*. 2019;197(4):427–436. doi: 10.1007/s00408-019-00243-2
5. Esteves T., Aparicio G., Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2016;16(1):165. doi: 10.1186/s12890-016-0332
6. Bahmer T., Watz H., Develaska M., et al. Physical activity and fatigue in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2018; 95(1):18–26. doi: 10.1159/000481827
7. Liao SY, Fingerlin T, Maier L. Genetic predisposition to sarcoidosis. *J Autoimmun*. 2023 Oct 19:103122. Epub ahead of print. PMID: 37865580. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103122
8. Tarasidis A, Arce S. Immune response biomarkers as indicators of sarcoidosis presence, prognosis, and possible treatment: An Immunopathogenic perspective. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102462. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102462
9. Arango M, Perricone C, Kivity S, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *J. Immunol. Res.* 2017;65(1):82–98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7
10. Sikorova K, Osoegawa K, Kocourkova L, et al. Association between sarcoidosis and HLA polymorphisms in a Czech population from Central Europe: focus on a relationship with clinical outcome and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Apr 21;10:1094843. PMID: 37153085; PMCID: PMC10160604. doi: 10.3389/fmed.2023.1094843
11. Moller D.R., Rybicki B.A., Hamzeh N.Y., et al. Genetic, Immunologic, and Environmental Basis of Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14 (Suppl. 6):429–36. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-565OT
12. Werner J, Rivera N, Grunewald J, et al. HLA-DRB1 alleles associate with hypercalcemia in sarcoidosis. *Respir Med.* 2021 Oct;187:106537. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34325227. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106537
13. Eldhagen P, Bobbio E, Darlington P, et al. Phenotypic and HLA-DRB1 allele characterization of Swedish cardiac sarcoidosis patients. *Int J Cardiol.* 2022 Jul 15;359:108–112. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35395284. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.006
14. Hardin A, Dawkins B, Pezant N, et al. Genetics of neurosarcoidosis. *J Neuroimmunol.* 2022 Nov 15;372:577957. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36054933; PMCID: PMC10865996. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577957
15. Malkova A, Starshinova A, Zinchenko Y, et al. The opposite effect of human leukocyte antigen genotypes in sarcoidosis and tuberculosis: a narrative review of the literature. *ERJ Open Res.* 2020 Aug 11;6(3):00155–2020. PMID: 32802825; PMCID: PMC7418820. doi: 10.1183/23120541.00155-2020. (in Russian)
16. Rasmussen A, Dawkins BA, Li C, et al. Multiple Correspondence Analysis and HLA-Associations of Organ Involvement in a Large Cohort of African-American and European-American Patients with Sarcoidosis. *Lung*. 2023 Jun;201(3):297–302. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322162; PMCID: PMC10284928. doi: 10.1007/s00408-023-00626-6

17. Judson MA. The Relationship Between Sarcoidosis Organ Involvement, Environment, Race, and Genetics: There's a Signal, But Fine Tuning Is Needed. *Lung*. 2023 Jun;201(3):253–254. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322161. doi: 10.1007/s00408-023-00627-5
18. Sikorová K, Moon SJ, Yoon HY, et al. HLA class II variants defined by next generation sequencing are associated with sarcoidosis in Korean patients. *Sci Rep*. 2022 Jun 3;12(1):9302. PMID: 35661780; PMCID: PMC9166778. doi: 10.1038/s41598-022-13199-w
19. Balionis OI, Nikitin AG, Averyanov AV. Genetic predictors of sarcoidosis course in Russian cohort. *The Bulletin of contemporary clinical medicine*. 2022;15(4):18–25. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(4).18-25
20. Yihua Lin, Jia Wei, Lili Fan. BTNL2 Gene Polymorphism and Sarcoidosis Susceptibility. A Meta-Analysis. Cheng Published. April 7, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0122639
21. Fingerlin T.E., Hamzeh N., Maier L.A. Genetics of sarcoidosis. *J. Clin. Chest Med*. 2015;36:569–584. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.002
22. Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L., et al. Association of FOXP3 gene –3279 C>A polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):64–67. doi: 10.17116/terarkh2017891264-67. (in Russian)
23. Patterson KC, Miller WT, Hancock WW. FOXP3+ regulatory T cells are associated with the severity and prognosis of sarcoidosis. *Front. Immunol*. 2023;14:1301991. doi: 10.3389/fimmu.2023.1301991
24. Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L. Study of association of ACE gene I/D polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis (with the participation of the Republic of Karelia residents). *Pulmonology*. 2022;32(1):89–94. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-89-94. (in Russian)
25. Karakaya B, van der Vis JJ, Veltkamp M, et al. ANXA11 rs1049550 Associates with Löfgren's Syndrome and Chronic Sarcoidosis Patients. *Cells*. 2022 May 5;11(9):1557. PMID: 35563867; PMCID: PMC9101321. doi: 10.3390/cells11091557
26. Martinou M, Katifelis H, Gialafos E, et al. Association of BAFF and BAFF-R polymorphisms with sarcoidosis in a Greek patient cohort. *Arch Med Sci*. 2022 Oct 16;19(3):672–677. PMID: 37313206; PMCID: PMC10259409. doi: 10.5114/aoms/154019
27. Xiong Y, Kullberg S, Garman L, et al. Sex differences in the genetics of sarcoidosis across European and African ancestry populations. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 11;10:1132799. doi: 10.3389/fmed.2023.1132799. Erratum in: *Front Med (Lausanne)*. 2024 Feb 21;11:1382584. PMID: 37250650; PMCID: PMC10213734. doi: 10.3389/fmed.2024.1382584
28. Schupp J.C., Freitag-Wolf S., Bargagli E. et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur. Respir. J*. 2018;51(1):1700991. doi: 10.1183/13993003.00991-2017
29. Freitag-Wolf S, Schupp JC, Frye BC, et al. Genetic and geographic influence on phenotypic variation in European sarcoidosis patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 9;10:1218106. PMID: 37621457; PMCID: PMC10446882. doi: 10.3389/fmed.2023.1218106