

HMGB1 И АНТИ-HMGB1 АНТИТЕЛА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ И ДРУГИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

М. М. Меламуд¹, Е. А. Ермаков^{1,2}, А. С. Толмачева¹, А. Э. Сизиков^{1,3}, Н. А. Кляус⁴, Г. А. Невинский¹, В. Н. Бунева^{1,2}

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Белок B1 группы высокой подвижности (англ. high-mobility group protein B1, HMGB1) относится к аларминам — группе молекул, участвующих в воспалительных реакциях. HMGB1 активно изучают в контексте некоторых ревматических заболеваний (РЗ), включая системную красную волчанку (СКВ), ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (Пса), однако накопленных знаний недостаточно. HMGB1 может также выступать антигеном, но уровень анти-HMGB1 антител плохо изучен при РЗ. Целью работы было изучить концентрации HMGB1 и анти-HMGB1 антител при четырех РЗ. Методом иммуноферментного анализа проанализированы образцы плазмы пациентов с РА ($n = 60$), АС ($n = 60$), СКВ ($n = 24$), Пса ($n = 30$) и здоровых доноров (ЗД) ($n = 60$). После поправки на возраст и длительность заболевания показано, что концентрация HMGB1 достоверно повышалась при СКВ ($p < 0,01$), РА ($p < 0,01$) и АС ($p = 0,017$), а при Пса выявлено статистически незначимое повышение HMGB1 ($p = 0,07$) по сравнению с ЗД. Среди четырех заболеваний наибольший уровень HMGB1 выявлен при СКВ ($p < 0,01$). Концентрация анти-HMGB1 антител оказалась также выше при СКВ ($p < 0,01$), РА ($p = 0,026$) и АС ($p = 0,028$). Методами корреляционного и регрессионного анализа установлена выраженная прямая ассоциация между уровнем HMGB1 и индексом DAS28 при РА ($p < 0,01$ для обоих анализов). Результаты работы описывают характерные изменения уровня HMGB1 и анти-HMGB1 антител при РЗ и указывают на вовлеченность HMGB1 в патогенез этих заболеваний.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, системная красная волчанка, HMGB1, анти-HMGB1 антитела

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-15-00357).

Вклад авторов: М. М. Меламуд — обработка результатов, написание статьи; Е. А. Ермаков — планирование исследования, написание и редактирование статьи; А. С. Толмачёва — экспериментальная работа, анализ данных; А. Э. Сизиков, Н. А. Кляус — сбор и подготовка материала, анализ данных; Г. А. Невинский, В. Н. Бунева — курирование работы, редактирование; вклад М. М. Меламуда и Е. А. Ермакова был равнозначным.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН (протокол № 3 от 19 июня 2023 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации; все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

 **Для корреспонденции:** Валентина Николаевна Бунева
пр. Академика Лаврентьева, д. 8, г. Новосибирск, 630090, Россия; buneva@1bio.ru

Статья получена: 29.10.2025 **Статья принята к печати:** 06.12.2025 **Опубликована онлайн:** 14.12.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.074

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

HMGB1 AND ANTI-HMGB1 ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND OTHER RHEUMATIC DISEASES

Melamud MM¹, Ermakov EA^{1,2}, Tolmacheva AS¹, Sizikov AE^{1,3}, Klyaus NA⁴, Nevinsky GA¹, Buneva VN^{1,2}

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Department of Natural Sciences, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

The high-mobility group protein B1 (HMGB1) belongs to alarmins — a group of molecules involved in inflammatory responses. HMGB1 is actively studied in the context of certain rheumatic diseases (RDs), including systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), and psoriatic arthritis (PsA), but the accumulated knowledge remains insufficient. HMGB1 can also act as an antigen, yet the level of anti-HMGB1 antibodies is poorly understood in RDs. The aim of this study was to investigate the concentrations of HMGB1 and anti-HMGB1 antibodies in four RDs. Using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), plasma samples from patients with RA ($n = 60$), AS ($n = 60$), SLE ($n = 24$), PsA ($n = 30$), and healthy donors (HD) ($n = 60$) were analyzed. After adjustment for age and disease duration, it was shown that the concentration of HMGB1 was significantly increased in SLE ($p < 0,01$), RA ($p < 0,01$), and AS ($p = 0,017$), while a statistically non-significant increase in HMGB1 was observed in PsA ($p = 0,07$) compared to HD. Among the four diseases, the highest level of HMGB1 was found in SLE ($p < 0,01$). The concentration of anti-HMGB1 antibodies was also elevated in SLE ($p < 0,01$), RA ($p = 0,026$), and AS ($p = 0,028$). Using correlation and regression analysis, a strong direct association was established between the level of HMGB1 and the DAS28 index in RA ($p < 0,01$ for both analyses). The results of the study describe characteristic changes in HMGB1 and anti-HMGB1 antibody levels in RDs and indicate the involvement of HMGB1 in the pathogenesis of these diseases.

Keywords: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, HMGB1, anti-HMGB1 antibodies

Funding: this work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 23-15-00357).

Author contribution: Melamud MM — data analysis, manuscript writing; Ermakov EA — study design, manuscript writing and editing; Tolmacheva AS — experimental work, data analysis; Sizikov AE, Klyaus NA — material collection and preparation, data analysis; Nevinsky GA, Buneva VN — project supervision, editing. The contributions of Melamud MM and Ermakov EA were equal.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Ethics Committee of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 3 dated June 19, 2023) and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All study participants provided written informed consent.

 **Correspondence should be addressed:** Valentina N. Buneva
prospekt Akademika Lavrentieva, 8, Novosibirsk, 630090, Russia; buneva@1bio.ru

Received: 29.10.2025 **Accepted:** 06.12.2025 **Published online:** 14.12.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.074

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Ревматические заболевания (РЗ) являются важной медико-социальной проблемой, что связано с их распространенностью, влиянием на качество жизни и высокими экономическими затратами на лечение. Системная красная волчанка (СКВ) — одно из распространенных РЗ, поражающее в основном женщин молодого возраста (15–45 лет), что оказывается не только на качестве их жизни, но и косвенно на демографической ситуации. Мировая распространенность СКВ варьирует от 3 до 517 случаев на 100 тыс. человек, а в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости [1]. Другим распространенным РЗ является ревматоидный артрит (РА): примерно 200 случаев на 100 тыс. населения, причем заболеваемость неуклонно растет и по прогнозам может увеличиться почти в два раза к 2050 г. [2]. Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, диагностируют у 9–30 человек на 100 тыс. населения [3]. В отличие от большинства РЗ, АС чаще поражает мужчин, чем женщин (~2–3:1), и чаще мужчин трудоспособного возраста, так как 92% пациентов испытывают первые симптомы заболевания до 45 лет [4]. Псориатическому артриту (ПсА) посвящено намного меньше исследований по сравнению с другими РЗ, хотя это заболевание достаточно распространено (более 100 случаев на 100 тыс. населения) и негативно влияет на качество жизни пациентов [5]. Лечение РЗ с каждым годом все больше увеличивает финансовую нагрузку на систему здравоохранения [6]. Высокая распространенность и социальная значимость РЗ диктуют необходимость поиска новых биомаркеров для ранней диагностики и своевременного лечения. Кроме того, сравнение биомаркеров среди РЗ может выявить характерные патофизиологические механизмы каждого РЗ и потенциальные маркеры для дифференциальной диагностики.

Патогенез РЗ связан с активацией воспалительных путей как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (damage-associated molecular patterns, DAMP), или алармины, вносят большой вклад в формирование воспалительных реакций [7]. Алармины ядерного происхождения играют большую роль в патогенезе РЗ [8–10]. Один из белков ядерного происхождения, который может быть связан с патогенезом РЗ, — белок B1 группы высокой подвижности (англ. high-mobility group protein B1, HMGB1). HMGB1 состоит из бокса A, который считается противовоспалительным, бокса B, проявляющего провоспалительные функции, и кислого хвоста, ограничивающего активность этого белка внутри ядра [11]. HMGB1 действует как хемоаттрактант, привлекая иммунные клетки в очаг поражения. В комплексе с ДНК он действует синергично, запуская мощный провоспалительный ответ, имеющий ключевое значение для аутоиммунитета, в том числе при РЗ [12]. Несмотря на то что изменение концентраций этого белка при СКВ и РА изучено достаточно хорошо [12, 13], для АС и ПсА в литературе присутствует довольно мало сведений. Кроме того, в мировой литературе наблюдается недостаточное количество исследований ассоциации уровня этого белка с клиническими проявлениями заболеваний и сравнения этих показателей между различными РЗ.

В патогенезе РЗ участвует не только врожденный, но и адаптивный иммунитет. Аутоантитела, в особенности антинуклеарные антитела, считаются биомаркерами СКВ. У пациентов с РА часто обнаруживаются антитела к циклическому цитруллинированному полипептиду (АЦЦП) и ревматоидный фактор (РФ). Некоторые из таких

аутоантител входят в критерии для постановки диагноза [14, 15]. Известно, что на HMGB1 также вырабатываются антитела, которые могут участвовать в патогенетических процессах при РЗ [16, 17]. Однако исследований анти-HMGB1-антител при РЗ крайне мало, несмотря на то что такие антитела представляют большой интерес, так как HMGB1 активно участвует в воспалительном ответе и развитии аутоиммунных реакций.

Цель данной работы — провести анализ концентраций HMGB1 и анти-HMGB1 антител в крови пациентов с СКВ, РА, ПсА, АС и здоровых доноров, а также связи уровня этих маркеров с клиническими характеристиками заболеваний.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и здоровые доноры

Исследование проводили в период с июля 2023 по июль 2025 г. на базе двух организаций: Институт химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ) СО РАН, Новосибирск; НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ) СО РАН, Новосибирск, Россия.

В исследование были включены: 60 пациентов с диагнозом РА, установленным в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г.; 60 пациентов с диагнозом АС (а также с диагнозом аксиальный спондилоартрит), установленным в соответствии с Нью-Йоркскими критериями и критериями Международного общества по оценке спондилоартрита (ASAS); 30 пациентов с диагнозом ПсА, установленным в соответствии с критериями CASPAR (критерии классификации псориатического артрита); 24 пациента с диагнозом СКВ, установленным в соответствии с диагностическими критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) 2019 г.; 60 здоровых лиц без активной соматической патологии. Постановку диагноза и сбор анамнеза проводили квалифицированными врачами ревматологами на базе НИИФКИ, там же проводили сбор крови пациентов. Сбор крови здоровых доноров проводили на базе ИХБФМ СО РАН. Клиническое состояние пациентов с РА оценивали по индексу DAS28, АС — по индексам ASDAS-CRP/ASDAS-ESR и BASDAI, ПсА — по индексу DAPSA, СКВ — по индексу SELENA-SLEDAI.

Для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать следующим критериям включения: наличие подписанныго добровольного информированного согласия; возраст от 18 лет; установленный диагноз РА, ПсА, СКВ или АС. Критерии исключения: наличие других аутоиммунных заболеваний; онкологические заболевания в анамнезе; тяжелые поражения печени и почек; острые воспалительные заболевания за две недели до взятия образцов крови; перенесенные хирургические операции в течение последних двух месяцев; ВИЧ-инфекция и беременность. Здоровые доноры должны были подписать информированное согласие, быть старше 18 лет, а также не подходить ни под один из критериев исключения.

Кровь собирали в вакуумные пробирки с К3ЭДТА (VACUETTE, Greiner Bio-One GmbH, Австрия). Плазму крови получали путем центрифугирования в течение 30 мин при 2000 — g при 4 °C, аликвотировали и хранили при –20 °C до проведения анализа.

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов с ревматическими заболеваниями и здоровых лиц

Параметр*	РА (<i>n</i> = 60) (1)	AC (<i>n</i> = 60) (2)	ПсА (<i>n</i> = 30) (3)	СКВ (<i>n</i> = 24) (4)	Здоровые (<i>n</i> = 60) (5)	<i>p</i> **
Пол (м/ж), %	22/78	69/31	30/70	0/100	30/70	< 0,01
Возраст, лет	52 (38; 61)	46 (38; 52)	44 (34; 56)	44 (31; 54)	45 (29; 51)	Н.з.
Длительность заболевания, лет	9 (5; 17,5)	12 (7,8; 22,3)	12,5 (3; 21,3)	6 (3; 14)	—	2 vs. 4: < 0,01
ИМТ	26 (23; 29)	25,8 (21,5; 28,1)	25,9 (21,2; 30)	25,2 (21; 28)	23,5 (20,2; 26,3)	Н.з.
СОЭ, мм/ч	2,6 (0,8; 11,5)	2,8 (1,1; 6,2)	4,3 (2,4; 9,8)	2,2 (0,8; 8,9)	—	Н.з.
СРБ, мг/л	14,5 (6,8; 28)	10 (4; 18)	16 (10; 26)	15 (8,5; 38)	—	Н.з.
Клинический индекс	DAS28: 3,4 (2,6; 4,6)	ASDAS-CRP: 1,7 (1,3; 2,5); ASDAS-ESR: 1,8 (1,31; 2,6); BASDAI: 1,9 (1,0; 3,2)	DAS28: 3,5 (1; 9,4); DAPSA: 14 (6; 22)	SELENA-SLEDAI: 4 (2; 8)	—	—

Примечание: * — данные представлены как Мe (Q_1 ; Q_3). ** — тест Хи-квадрат с поправкой Йейтса или тест Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна. ИМТ — индекс массы тела, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, Н.з. — не значимо.

Определение концентрации HMGB1 и анти-HMGB1-антител

Концентрацию HMGB1 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Human HMGB1 ELISA Kit (Кат. №: E-EL-H1554, Elabscience, США). Чувствительность данного набора составила 18,75 пг/мл, диапазон измерений — 31,25–2000 пг/мл. Плазму крови для анализа предварительно разводили в 10 раз. Концентрацию анти-HMGB1-антител определяли с помощью набора ELISA Kit for anti-HMGB1 antibody (Кат. №: AEA399Hu, Cloud-Clone Corp., Китай). Чувствительность данного набора составила 1,17 нг/мл, диапазон измерений — 3,12–200 нг/мл. Участников с концентрацией ниже порога чувствительности считали не имеющими анти-HMGB1-антител. Плазму крови для анализа анти-HMGB1-антител предварительно разводили в 100 раз. Оптическую плотность измеряли на приборе Multiskan™ FC Microplate Photometer (Thermo Fisher Scientific Inc., США) при длине волн 450 нм согласно инструкциям производителей наборов.

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили в OriginPro 2021, а также в среде для обработки кода Google Colab с использованием библиотек NumPy 2.3.3, SciPy 1.16.2 и Matplotlib 3.10.6 на языке программирования Python 3.13.0. Определение типа распределения данных в отдельных выборках оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. Поскольку данные в основном не соответствовали нормальному закону распределения, результаты представлены в виде медианы (Q_1 – Q_3). Сравнение значений между выборками с учетом ковариат (возраста и длительности заболевания) проводили с помощью рангового ANCOVA с последующим апостериорным тестом Данна. Категориальные переменные (частота встречаемости признака) оценивали с помощью критерия хи-квадрат. Разницу в частоте встречаемости признака оценивали с помощью расчета отношения шансов (odds ratio, OR). Корреляции оценивали с помощью критерия Спирмена. Для оценки связи между зависимой переменной (DAS28) и предикторами использовали множественную линейную регрессию. Перед проведением множественной регрессии все данные нормированы путем логарифмирования (log10).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика выборки

Всего в исследовании принимало участие 234 человека: 60 пациентов с РА, 60 — с АС, 30 — с ПсА, 24 — с СКВ и 60 здоровых лиц. Клинико-анамнестические данные участников представлены в табл. 1. Большинство пациентов с РА имели умеренную активность заболевания по индексу DAS28. Среди пациентов с РА 80% были положительными по РФ. АЦЦП обнаружили у 82% пациентов с РА. Пациенты с АС в основном имели низкую активность заболевания по индексам ASDAS-CRP/ASDAS-ESR и умеренную активность по индексу BASDAI. Среди пациентов с АС 76% несли аллель 27 локуса В гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA-B27). Большинство пациентов с ПсА имели умеренную активность заболевания по индексам DAS28 и DAPSA. Среди пациентов с СКВ более половины имели низкую активность заболевания. Участники отличались по соотношению мужчин и женщин, а у пациентов с РА проявлялась тенденция к большему возрасту, чем в других группах, что связано с половозрастными особенностями заболеваний. Кроме того, пациенты с АС имели большую длительность заболевания, чем пациенты с СКВ (табл. 1).

Все пациенты проходили терапию. В частности, 56% пациентов с РА, 90% с АС и 50% с ПсА принимали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Пациенты с СКВ не принимали ГИБП. Среди других препаратов 43% пациентов с РА, 32% с АС, 40% с ПсА и 8% с СКВ пациентов принимали метотрексат. При СКВ наиболее распространенным препаратом был гидроксихлорохин (71%).

Концентрации HMGB1 и анти-HMGB1-антител

Для учета тенденции к большему возрасту пациентов с РА и значимых различий в длительности заболеваний анализ концентрации HMGB1 и анти-HMGB1 антител проведен методом ранговой ANCOVA с апостериорным тестом Данна с учетом двух ковариат: возраст и длительность заболевания. Для здоровых лиц учитывали только ковариату возраста. Анализ показал, что после поправки на возраст и длительность заболевания концентрация HMGB1 в плазме пациентов с СКВ (Мe [Q_1 – Q_3]: 22,6 [12,8–33,5] нг/мл), РА (14,9 [9–23]) и АС (12,5 [7,6–18,9]) оказалась достоверно выше, чем у здоровых лиц (8,6 [5,7–12,2]) (рис. 1А). Уровень HMGB1 при ПсА (11,6 [5,9–20,1]) значимо

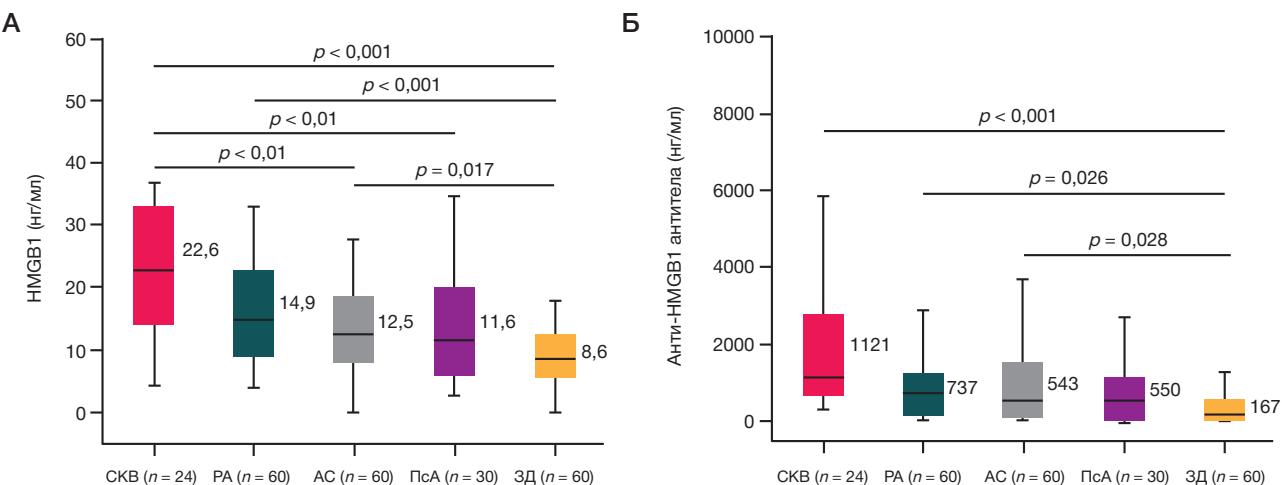


Рис. 1. Концентрация HMGB1 (**А**) и анти-HMGB1 антител (**Б**) в плазме пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), псoriатическим артритом (ПсА) и здоровых доноров (ЗД). Анализ выполнен методом ранговой ANCOVA с апостериорным тестом Данна с учетом следующих ковариат: длительность заболевания, возраст. Справа от боксов представлены медианные значения

не отличался от уровня у здоровых доноров. Концентрация HMGB1 при СКВ оказалась выше, чем у пациентов с АС и ПсА. Стоит отметить, что возраст и длительность заболевания значимо не влияли на показатели в модели ANCOVA. Таким образом, наиболее высокий уровень HMGB1 обнаружен у пациентов с СКВ.

Уровни HMGB1 в подгруппах пациентов в зависимости от клинических особенностей практически не различались. В частности, концентрации HMGB1 у РФ-положительных РА-пациентов (17,5 [9–25,2]) и РФ-отрицательных (13,6 [6,1–23,4]) значимо не различались ($p = 0,33$). У АЦЦП-положительных (17,5 [9–25,4]) и АЦЦП-отрицательных РА-пациентов (9,7 [6,9–22,1]) уровень HMGB1 также не отличался ($p = 0,26$). При АС выявлен статистически незначимый тренд на увеличение уровня HMGB1 у HLA-B27-положительных пациентов (12,8 [9,6–18,9]) по сравнению с HLA-B27-негативными (9 [6,2–13,7]) ($p = 0,07$).

Анализ концентрации анти-HMGB1-антител с поправкой на возраст и длительность заболевания показал значимое увеличение уровня антител при СКВ (Me [Q_1-Q_3]: 1121 [691–2859] нг/мл), РА (737 [104–1219]) и АС (543 [55–1546]) по сравнению со здоровыми лицами (167 [0–602]) (рис. 1Б). Уровень антител при ПсА (550 [0–1158]) не отличался от такого в контрольной группе. Наибольший медианный уровень анти-HMGB1-антител обнаружен у пациентов с СКВ, однако значимых различий при четырех заболеваниях не выявлено. Возраст и длительность заболевания не оказались значимыми ковариатами в модели ANCOVA.

Уровень анти-HMGB1-антител варьировал среди участников. Исходя из чувствительности набора (1,17 нг/мл), участников разделили на анти-HMGB1-негативных (ниже порога) и анти-HMGB1-положительных (выше порога) (рис. 2). Относительная частота анти-HMGB1-положительных участников оказалась самой низкой у здоровых лиц и увеличивалась среди пациентов с РЗ в следующем порядке: СКВ, РА, АС и ПсА. Анти-HMGB1-антитела выявлялись при СКВ в 40,2 раза чаще (95%CI: 2,3–692, $p = 0,0003$), чем у здоровых лиц. При РА и АС такие антитела также выявлялись в 2,7 (1,23–5,9, $p = 0,02$) и 2,45 (1,13–5,33, $p = 0,04$) раз чаще, соответственно, чем в контрольной группе. Анти-HMGB1-антитела обнаруживали у пациентов с СКВ в 15,3 (0,87–267, $p = 0,04$) раз чаще, чем при РА, в 16,6 (0,96–291, $p = 0,03$) раз чаще, чем при АС, и в 25,1 (1,38–455, $p = 0,008$) раз чаще, чем при ПсА. Эти данные указывают на большую частоту встречаемости анти-

HMGB1-антител при СКВ, чем при других ревматических заболеваниях.

При анализе в клинических подгруппах не выявлены значимые различия. В частности, уровни анти-HMGB1-антител у РФ-положительных РА пациентов (784 [23–1219]) и у РФ-отрицательных (717 [502–1051]) не различались ($p = 0,69$). Концентрации анти-HMGB1 антител у АЦЦП-положительных (679 [32–1117]) и АЦЦП-отрицательных РА пациентов (1117 [542–1431]) также не различались ($p = 0,12$). При АС уровни анти-HMGB1-антител у HLA-B27-положительных (584 [32–1388]) и HLA-B27-отрицательных (369 [13–1383]) пациентов также не различались ($p = 0,62$).

Корреляции

В результате корреляционного анализа выявлена прямая корреляция уровня HMGB1 с СРБ и СОЭ при РА, АС и ПсА (рис. 3). Антитела к HMGB1 положительно коррелировали только с СРБ у пациентов с РА и с СОЭ у пациентов с АС. Неожиданно оказалось, что у пациентов с СКВ ни HMGB1, ни анти-HMGB1 не коррелировали с СОЭ и СРБ (рис. 3А), что, возможно, связано с малым размером выборки. Эти данные подчеркивают провоспалительную роль HMGB1 при РА, АС и ПсА.

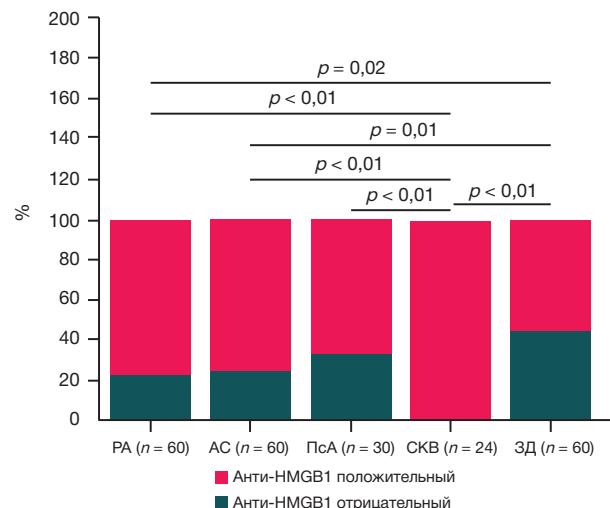


Рис. 2. Частота встречаемости анти-HMGB1 антител у пациентов с РА, АС, СКВ и здоровых доноров (ЗД). Статистическая значимость оценена с помощью критерия Хи-квадрат

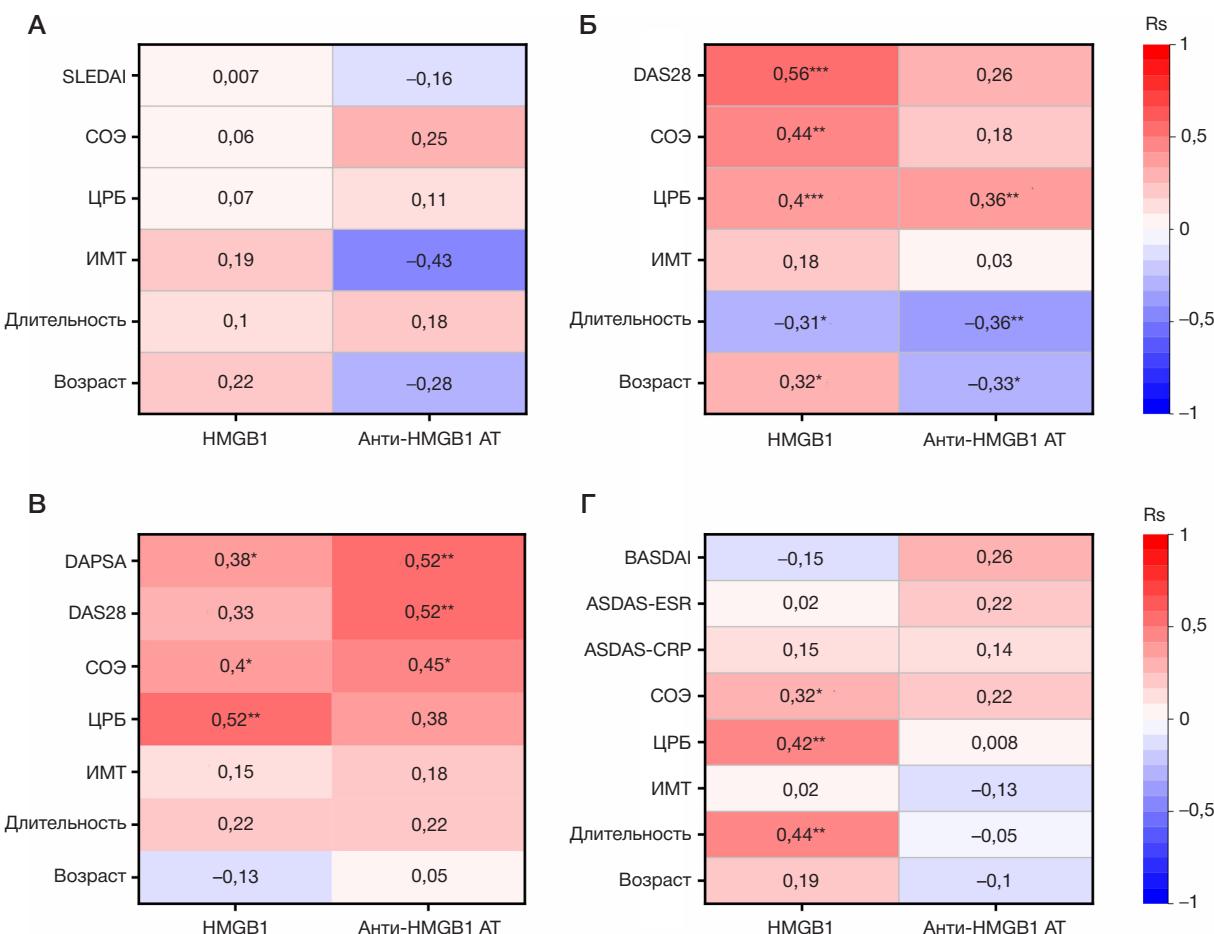


Рис. 3. Корреляция концентрации HMGB1 и анти-HMGB1 антител с клиническими показателями пациентов с СКВ (А), РА (Б), ПсА (В) и АС (Г). Цветом кодированы коэффициенты корреляции Спирмена (Rs). * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

Анализ корреляции HMGB1 с индексом DAS28 у пациентов с РА показал выраженную положительную ассоциацию ($Rs = 0,56$, $p = 8,4e-6$) (рис. 3Б). У пациентов с ПсА уровень HMGB1 положительно коррелировал с индексом DAPSA ($Rs = 0,38$, $p = 0,04$), но не с индексом DAS28 (рис. 3В). Уровень антител к HMGB1 положительно коррелировал как с индексом DAS28 ($Rs = 0,52$, $p = 0,005$), так и с индексом DAPSA ($Rs = 0,52$, $p = 0,005$) при ПсА. У пациентов с АС и СКВ не было установлено статистически значимых корреляций с исследуемыми маркерами и клиническими индексами (рис. 3).

Регрессионный анализ

Для оценки связи между концентрацией HMGB1, анти-HMGB1-антителами, как независимых предикторов, с клиническими индексами (DAS28 — для РА; ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, BASDAI — для АС; DAS28, DAPSA — для ПсА и SELENA-SLEDAI — для СКВ), как зависимыми переменными, проведен множественный регрессионный анализ. Из семи построенных регрессионных моделей только модель для РА оказалась значимой (табл. 2). Данная модель объясняет 31,1% вариации логарифмированного

показателя DAS28. Показано, что увеличение концентрации HMGB1 на 1% связано с увеличением DAS28 на 0,49% ($p < 0,001$). Для анти-HMGB1-антител статистически значимая ассоциация не установлена ($p = 0,145$) (табл. 2).

Поскольку СОЭ является одним из показателей для расчета индекса DAS28, была также построена регрессионная модель, в которой в качестве предикторов DAS28 использовали СОЭ и ЦРБ. Модель оказалась значимой ($R^2_{\text{корр.}} = 0,351$; $F = 15,31$; $p < 0,001$). Как ожидалось, СОЭ, в отличие от ЦРБ, оказался значимым предиктором DAS28. Показано, что при увеличении СОЭ на 1% в логарифмической шкале, DAS28 увеличивался на 0,265%. Таким образом, HMGB1, наряду с СОЭ оказался предиктором DAS28.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В предыдущих исследованиях показано увеличение концентрации HMGB1 в крови при РА [18], АС [19], ПсА [20] и СКВ [21, 22] по сравнению со здоровыми лицами. Результаты данного исследования об увеличении уровня HMGB1 при СКВ, РА и АС (рис. 1А) согласуются с литературными [18–20]. Однако в данной работе выявлен

Таблица 2. Множественный регрессионный анализ для DAS28 как зависимой переменной, а HMGB1 и анти-HMGB1 антителами в качестве предикторов

Переменная	β	Ст. ошибка	t	p	Модель
Константа	-1,6808	0,468	-3,588	< 0,001	$R^2_{\text{корр.}} = 0,311$; $F = 11,13$; $p < 0,001$
HMGB1	0,4878	0,108	4,51	< 0,001	
Анти-HMGB1 антитела	0,0646	0,043	1,495	0,145	

только тренд на увеличение в 1,39 раза HMGB1 при ПсА, что может быть связано с малым размером выборки и эффектом от лечения. Поэтому необходимы дальнейшие исследования уровня HMGB1 и его роли при ПсА.

Предыдущие исследования были сфокусированы на анализе уровня HMGB1 при определенном РЗ [18–21]. В данной работе проведен сравнительный анализ при четырех РЗ. В результате наибольший уровень HMGB1 выявлен при СКВ (рис. 1А). Эти данные могут отражать наиболее выраженное воспалительное состояние при СКВ по сравнению с другими РЗ, поскольку HMGB1 является воспалительным медиатором [12]. Тем не менее, учитывая выявленное повышение уровня HMGB1 и ассоциацию с DAS28 (рис. 1А, рис. 3Б, табл. 2), можно предположить, что HMGB1 тоже вовлечен в патогенез РА. Поэтому существующие терапевтические стратегии против HMGB1, включая моноклональные антитела [12], могут оказаться эффективными для лечения пациентов с СКВ и РА, однако необходимы исследования эффектов подавления HMGB1 при данных патологиях.

Выявленная ассоциация уровня HMGB1 с DAS28 при РА по результатам регрессионного (табл. 2) и корреляционного (рис. 3Б) анализов оказалась интригующей. Показано, что увеличение концентрации HMGB1 на 1% связано с 0,49% увеличением DAS28 (табл. 2). При этом в регрессионной модели с использованием СОЭ как предиктора DAS28 выявлено, что увеличение СОЭ на 1% ассоциировано с 0,265% увеличением DAS28. Таким образом, уровень HMGB1 оказался сопоставимым предиктором DAS28 при РА, как и СОЭ, который используется для расчета этого индекса. Поэтому HMGB1 может быть рассмотрен как потенциальный маркер для оценки активности РА. Однако HMGB1 является неспецифическим маркером воспаления, что снижает его диагностическую и предикторную ценность в контексте РА.

Обнаруженная положительная корреляция HMGB1 с СОЭ и СРБ при РА, АС и ПсА (рис. 3) подчеркивает провоспалительную роль этого белка при перечисленных заболеваниях. Эти данные согласуются с литературными. Например, была показана корреляция HMGB1 с СОЭ и СРБ при АС [19]. В нашей работе такой ассоциации не выявлено при СКВ, хотя она была показана ранее [22]. Данный результат может быть связан с малым размером выборки или эффектами противовоспалительной терапии при СКВ.

Появление HMGB1 в кровотоке может быть связано как с активной секрецией, так и с гибелю клеток [11]. При различных вариантах гибели клеток HMGB1 может выделяться с другими ядерными компонентами, включая ДНК [11]. Существуют данные о повышении циркулирующей внеклеточной ДНК при СКВ [9, 23], РА [24] и АС [25, 26]. Они согласуются с полученными в нашем исследовании

результатами о повышении HMGB1 при СКВ, РА и АС (рис. 1А), поскольку циркулирующая внеклеточная ДНК может совыделяться в комплексе с HMGB1. Дальнейшие исследования могут быть направлены на изучение механизмов выделения HMGB1 при РЗ.

Повышенный уровень HMGB1 может быть связан с образованием антител к HMGB1 [16]. В данном исследовании повышенный уровень анти-HMGB1-антител выявлен при СКВ, РА и АС (рис. 1Б). Такие антитела чаще всего встречались у пациентов с СКВ (рис. 2), при которой также выявлен наивысший уровень HMGB1 (рис. 1А). Интересно, что при ПсА уровень антител не отличался от контроля, что согласуется с низким уровнем HMGB1 у этих пациентов. Однако у таких пациентов неожиданно выявлена положительная корреляция анти-HMGB1-антител с DAS28 и DAPSA (рис. 3В), что требует дальнейшего изучения. Результат о повышении анти-HMGB1 антител при СКВ согласуется с литературными данными [16]. Однако информация о подобных антителах при РА, АС и ПсА в литературе отсутствует, поэтому данное исследование заполняет этот пробел.

К ограничениям данной работы стоит отнести относительно малый размер выборки, тренд на более высокий возраст РА пациентов, различия в длительности заболевания и несбалансированность выборки по половому соотношению, что обусловлено особенностями анализируемых РЗ. Однако в работе применяли поправку на возраст и длительность заболевания. В дальнейших исследованиях нужно выяснить влияние пола на изучаемые показатели.

ВЫВОДЫ

В данном исследовании выявлено увеличение концентрации HMGB1 в плазме при СКВ, РА и АС, в то время как при ПсА наблюдался только тренд на увеличение по сравнению со здоровыми донорами. Среди четырех ревматических заболеваний наибольшее увеличение HMGB1 выявлено у пациентов с СКВ. Уровень анти-HMGB1 антител также значительно повышался у пациентов с СКВ и в меньшей степени при РА и АС. Однако выраженных ассоциаций с клиническими параметрами СКВ не выявлено. Напротив, при РА уровень данных маркеров ассоциировался с клиническими данными пациентов, что было подтверждено как результатами корреляционного анализа, так и с помощью регрессионной модели. Эти данные указывают на то, что HMGB1 может быть вовлечен в сложные патогенетические механизмы преимущественно при РА и что подтверждает актуальность этой молекулы в качестве терапевтической цели. Анти-HMGB1-антитела ассоциировались с клиническими индексами у пациентов с ПсА, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения вклада данных антител в патогенез ПсА.

Литература

1. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12: 605–20. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.137>.
2. Black RJ, Cross M, Haile LM, Culbreth GT, Steinmetz JD, Hagins H, et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023; 5: e594–610. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.laneuro.2023.02.001>.
3. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018; 30: 137–43. Available from: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000475>.
4. Boel A, López-Medina C, Van Der Heijde DMFM, Van Gaalen FA. Age at onset in axial spondyloarthritis around the world: data from the Assessment in SpondyloArthritis international Society Peripheral Involvement in Spondyloarthritis study. *Rheumatology*. 2018; 57: 121–30. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key333>.

- 2022; 61: 1468–75. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab544>.
5. Lembke S, Macfarlane GJ, Jones GT. The worldwide prevalence of psoriatic arthritis — a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2024; 63: 3211–20. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae198>.
 6. Лила А. М., Лила В. А. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2017; 96: 387–92. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2017-96-4-387-392>.
 7. Danieli MG, Antonelli E, Piga MA, Claudi I, Palmeri D, Tonacci A, et al. Alarmins in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2022; 21: 103142. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103142>.
 8. Ermakov EA, Tolmacheva AS, Kon'kov VV, Melamud MM, Sizikov AE, Klyaus NA, et al. Plasma high-mobility group nucleosome-binding domain 1 (HMGN1) protein levels in four common rheumatic diseases: A potential biomarker of rheumatoid arthritis. *The Egyptian Rheumatologist*. 2025; 47: 51–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2024.12.003>.
 9. Truszewska A, Wirkowska A, Gala K, Truszewski P, Krzemień-Ojak Ł, Perkowska-Ptasińska A, et al. Cell-free DNA profiling in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2020; 29: 1759–72. Available from: <https://doi.org/10.1177/0961203320957717>.
 10. Duvvuri B, Lood C. Cell-Free DNA as a Biomarker in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 502. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00502>.
 11. Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med*. 2022; 54: 91–102. Available from: <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00736-w>.
 12. Dong Y, Ming B, Dong L. The Role of HMGB1 in Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2022; 13: 815257. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.815257>.
 13. Liu T, Son M, Diamond B. HMGB1 in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2020; 11: 1057. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01057>.
 14. Infantino M, Nagy E, Bizzaro N, Fischer K, Bossuyt X, Damoiseaux J. Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2022; 5: 100139. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100139>.
 15. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2021; 63: 138–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08890-1>.
 16. Abdulahad DA, Westra J, Bijzet J, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: R71. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar3332>.
 17. Wiresstam L, Schierbeck H, Skogh T, Gunnarsson I, Ottosson L, Erlandsson-Harris H, et al. Antibodies against High Mobility Group Box protein-1 (HMGB1) versus other anti-nuclear antibody fine-specificities and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 338. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0856-2>.
 18. Goldstein RS, Bruchfeld A, Yang L, Qureshi AR, Gallowitsch-Puerta M, Patel NB, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2007; 13: 210–5. Available from: <https://doi.org/10.2119/2006-00108.Goldstein>.
 19. Wang C, Miao Y, Wu X, Huang Y, Sun M, Zhu Y, et al. Serum HMGB1 Serves as a Novel Laboratory Indicator Reflecting Disease Activity and Treatment Response in Ankylosing Spondylitis Patients. *Journal of Immunology Research*. 2016; 2016: 1–8. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/6537248>.
 20. Yildirim D, Baykul M, Edeko YC, Gulengul M, Alp GT, Eroglu FS, et al. Could Serum HMGB1 Levels be a Predictor Associated with Psoriatic Arthritis? *Biomark Med*. 2023; 17: 871–80. Available from: <https://doi.org/10.2217/bmm-2023-0490>.
 21. Lu M, Yu S, Xu W, Gao B, Xiong S. HMGB1 Promotes Systemic Lupus Erythematosus by Enhancing Macrophage Inflammatory Response. *Journal of Immunology Research*. 2015; 2015: 1–12. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/946748>.
 22. Tanaka A, Ito T, Kibata K, Inagaki-Katashiba N, Amuro H, Nishizawa T, et al. Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- α and may predict disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019; 28: 1120–7. Available from: <https://doi.org/10.1177/0961203319862865>.
 23. Lee H-T, Lin C-S, Pan S-C, Chen W-S, Tsai C-Y, Wei Y-H. The Role of Plasma Cell-Free Mitochondrial DNA and Nuclear DNA in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022; 27: 333. Available from: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2712333>.
 24. Rykova E, Sizikov A, Roggenbuck D, Antonenko O, Bryzgalov L, Morozkin E, et al. Circulating DNA in rheumatoid arthritis: pathological changes and association with clinically used serological markers. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 85. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1295-z>.
 25. Li Z, Lin J, Su Z, Zeng Y, Zhou Y, Li J, et al. Neutrophil Extracellular Traps–Associated RNA Impedes CD4+ Treg Differentiation by TLR7 – IRF7 Axis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2025; 77: 1242–53. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.43166>.
 26. Peng Y, Wu Y, Chen S, Liu Y, Qian H, He Y, et al. Circulating cell-free DNA correlate to disease activity and treatment response of patients with radiographic axial spondyloarthritis. *Sci Rep*. 2024; 14: 178. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50543-0>.

References

1. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12: 605–20. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.137>.
2. Black RJ, Cross M, Haile LM, Culbreth GT, Steinmetz JD, Hagins H, et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023; 5: e594–610. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00211-4).
3. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018; 30: 137–43. Available from: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000475>.
4. Boel A, López-Medina C, Van Der Heijde DMFM, Van Gaalen FA. Age at onset in axial spondyloarthritis around the world: data from the Assessment in SpondyloArthritis international Society Peripheral Involvement in Spondyloarthritis study. *Rheumatology*. 2022; 61: 1468–75. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab544>.
5. Lembke S, Macfarlane GJ, Jones GT. The worldwide prevalence of psoriatic arthritis — a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2024; 63: 3211–20. Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae198>.
6. Lila AM, Lila VA. Social'naya znachimost' i ekonomicheskie posledstviya revmaticheskikh zabolevanii. *Gigiena i sanitariya*. 2017; 96: 387–92. Available from: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2017-96-4-387-392>. Russian.
7. Danieli MG, Antonelli E, Piga MA, Claudi I, Palmeri D, Tonacci A, et al. Alarmins in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2022; 21: 103142. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103142>.
8. Ermakov EA, Tolmacheva AS, Kon'kov VV, Melamud MM, Sizikov AE, Klyaus NA, et al. Plasma high-mobility group nucleosome-binding domain 1 (HMGN1) protein levels in four common rheumatic diseases: A potential biomarker of rheumatoid arthritis. *The Egyptian Rheumatologist*. 2025; 47: 51–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2024.12.003>.
9. Truszewska A, Wirkowska A, Gala K, Truszewski P, Krzemień-Ojak Ł, Perkowska-Ptasińska A, et al. Cell-free DNA profiling in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2020; 29: 1759–72. Available from: <https://doi.org/10.1177/0961203320957717>.
10. Duvvuri B, Lood C. Cell-Free DNA as a Biomarker in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 502. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00502>.

11. Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med.* 2022; 54: 91–102. Available from: <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00736-w>.
12. Dong Y, Ming B, Dong L. The Role of HMGB1 in Rheumatic Diseases. *Front Immunol.* 2022; 13: 815257. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.815257>.
13. Liu T, Son M, Diamond B. HMGB1 in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2020; 11: 1057. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01057>.
14. Infantino M, Nagy E, Bizzaro N, Fischer K, Bossuyt X, Damoiseaux J. Anti-dsDNA antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *Journal of Translational Autoimmunity.* 2022; 5: 100139. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100139>.
15. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2021; 63: 138–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08890-1>.
16. Abdulahad DA, Westra J, Bijzet J, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: R71. Available from: <https://doi.org/10.1186/ar3332>.
17. Wiresstam L, Schierbeck H, Skogh T, Gunnarsson I, Ottosson L, Erlandsson-Harris H, et al. Antibodies against High Mobility Group Box protein-1 (HMGB1) versus other anti-nuclear antibody fine-specificities and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 338. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0856-2>.
18. Goldstein RS, Bruchfeld A, Yang L, Qureshi AR, Gallowitsch-Puerta M, Patel NB, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 2007; 13: 210–5. Available from: <https://doi.org/10.2119/2006-00108.Goldstein>.
19. Wang C, Miao Y, Wu X, Huang Y, Sun M, Zhu Y, et al. Serum HMGB1 Serves as a Novel Laboratory Indicator Reflecting Disease Activity and Treatment Response in Ankylosing Spondylitis Patients. *Journal of Immunology Research.* 2016; 2016: 1–8. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/6537248>.
20. Yildirim D, Baykul M, Edekk YC, Gulengul M, Alp GT, Eroglu FS, et al. Could Serum HMGB1 Levels be a Predictor Associated with Psoriatic Arthritis? *Biomark Med.* 2023; 17: 871–80. Available from: <https://doi.org/10.2217/bmm-2023-0490>.
21. Lu M, Yu S, Xu W, Gao B, Xiong S. HMGB1 Promotes Systemic Lupus Erythematosus by Enhancing Macrophage Inflammatory Response. *Journal of Immunology Research.* 2015; 2015: 1–12. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/946748>.
22. Tanaka A, Ito T, Kibata K, Inagaki-Katashiba N, Amuro H, Nishizawa T, et al. Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- α and may predict disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019; 28: 1120–7. Available from: <https://doi.org/10.1177/0961203319862865>.
23. Lee H-T, Lin C-S, Pan S-C, Chen W-S, Tsai C-Y, Wei Y-H. The Role of Plasma Cell-Free Mitochondrial DNA and Nuclear DNA in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022; 27: 333. Available from: <https://doi.org/10.31083/fbl2712333>.
24. Rykova E, Sizikov A, Roggenbuck D, Antonenko O, Bryzgalov L, Morozkin E, et al. Circulating DNA in rheumatoid arthritis: pathological changes and association with clinically used serological markers. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19: 85. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1295-z>.
25. Li Z, Lin J, Su Z, Zeng Y, Zhou Y, Li J, et al. Neutrophil Extracellular Traps–Associated RNA Impedes CD4+ Treg Differentiation by TLR7 – IRF7 Axis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatology.* 2025; 77: 1242–53. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.43166>.
26. Peng Y, Wu Y, Chen S, Liu Y, Qian H, He Y, et al. Circulating cell-free DNA correlate to disease activity and treatment response of patients with radiographic axial spondyloarthritis. *Sci Rep.* 2024; 14: 178. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50543-0>.