

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Набиева Д.А., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Мирхамидов М.В.

РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТЛИ БЕМОРАЛДАРДА ИНТЕРЛЕЙКИН 6 ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

Набиева Д.А., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. ва Мирхамидов М.В.

FEATURES OF THE DISTRIBUTION OF THE POLYMORPHISM OF THE INTERLEUKIN-6 GENE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Nabieva D.A., Karimov X.Y., Boboev K.T., Mirkhamidov M.V.

Ташкентская медицинская академия,
Научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови

Мақсад: ўзбек миллатига мансуб ревматоидли артрит (РА) билан оғриган беморларда интерлейкин-6 гени (ИЛ-6-174 (G→C)) полиморфизми ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тадқиқот Тошкент тиббиёт академияси 1-клиникасининг кардиоревматология ва артрологик ИАДК бўлимларида кўриқдан ўтган РА билан оғриган, ўртача ёши 54,72±12,32 ёшдаги 77 беморни ўз ичига олди. Касалликнинг ўртача давомийлиги 8,63±7,56 йилни ташкил қилди, Ранинг кечки босқичи устунлик қилди. C-174G ИЛ-6 генини битта нуклеотид алмаштиришининг пайдо бўлиш частотасини ўрганиш учун материаллар РНК-сорб МЧЖ «ИнтерЛабСервис» ва «ДНК-экспресс кровь» МЧЖ «Литех» (Москва) тўпламларидан фойдаланган ҳолда беморларнинг периферик қон лейкоцитларидан ва 81 нафар ҚҚ ва ГИТИ донорларидан олинган геном намуналари эди. Рақамли материаллар вариацион статистика усули билан ишлов берилди. **Натижалар:** ўзбек миллатига асосан шу геннинг G аллели (82,7%) ва гомозигота G/G генотиби (67,9%) ҳослиги аниқланди. РА беморларда ушбу геннинг гомозигота G/G учраши камайиши (55,8% гача), гетерозигота G/C (40,3%) ва гомозигота C/C вариантлари кўпроқ учраши аниқланди, айниқса унинг серонегатив варианты учун. **Хулосалар:** ИЛ-6-174 (G→C) генининг G/C гетерозиготали ва C/C гомозиготали вариантлари ўзбек популяциясида РА ривожланишининг асосий белгиси бўлиб ҳисобланади.

Калит сўзлар: ўзбек миллати, ревматоидли артрит, ИЛ-6-174 (G→C) гени полиморфизми.

Objective: To study the polymorphism C-174G of the IL6 gene in patients with rheumatoid arthritis (RA) of Uzbek nationality. **Material and methods:** The study included 77 patients with RA, the average age of 54.72±12.32 years, who were examined in the Departments of Cardiac Rheumatology and Arthrological Specialized Outpatient Treatment of the 1st clinic TMA. The average disease duration was 8.63±7.56 years, the late stage of RA predominated. The material for studying the frequency of occurrence of the single-nucleotide replacement of the C-174G IL6 gene was samples of genomic DNA obtained from the peripheral blood leukocytes of patients and 81 donors of Research institute of hematology and blood transfusion using RNA-sorb «InterLabService» LLC and «DNA Express Blood» LLC «Litekh» LLC (Moscow). Digital material processed by the method of variation statistics. **Results:** The Uzbek population is characterized by a predominance of the G allele (82.7%) and the homozygous genotype of the G / G gene (67.9%). In patients with RA, a decrease (up to 55.8%) in the frequency of the homozygous G/G variant was noted, more often (in 40.3% of cases) the heterozygous G/C and C/C homozygous variants, especially for the seronegative variant. **Conclusion:** A heterozygous G/C and C/C homozygous variants of the IL-6-174 gene (G→C) are a predisposing marker of RA development in the Uzbek population.

Key words: Uzbek population, rheumatoid arthritis, gene polymorphism ИЛ-6-174 (G→C).

Самую многочисленную и разнообразную группу болезней, составляющих более 90% от всех соматических заболеваний человека и характеризующихся наиболее высокими темпами роста заболеваемости, смертности и инвалидизации трудоспособного населения, а также низкой эффективностью лечебно-профилактических мероприятий, составляют мультифакторные заболевания [1,10]. Это связано со сложностью и отсутствием полной ясности в понимании особенностей ключевых механизмов развития процессов [19].

Одним из таких заболеваний является ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с поражением преимущественно периферических су-

ставов по типу прогрессирующего симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита [2,6,14]. Этиологию заболевания до сих пор до конца не изучена, хотя риск заболеть РА многократно возрастает у кровных родственников [6]. Ведущая роль в патогенезе этого заболевания принадлежит провоспалительным цитокинам, локально и системно потенцирующим каскад воспалительных реакций [8,9,17].

Индивидуальные особенности иммунной системы конкретного индивида определяются генетическими особенностями организма и опосредованы генетическим полиморфизмом ответственных за формирование иммунного ответа генов [1,7]. Регуляция экспрессии генов осуществляется на транскрипционном уровне, в промоторных регуля-

торных регионах генов, посттранскрипционными изменениями. Ответственными за уровень и функциональную активность кодирующих их белков обычно являются определенные аллельные варианты, особенности генотипов, включающие несколько полиморфных позиций регуляторной последовательности [13]. По мнению некоторых авторов, чрезвычайно высокая степень полиморфизма генов цитокинов обосновывает возможность их использования в качестве генетических предикторов предрасположенности к развитию мультифакторных заболеваний. Многочисленные научные исследования, результаты мета-анализов данных изучения ассоциаций иммуногенетических маркеров, противоречивы в различных популяциях мира, что обусловлено этногеографическими особенностями [7,15]. Учитывая расовые и этнические особенности распределения генов, представляло интерес изучение полиморфизма гена интерлейкина-6 (ИЛ-6) у лиц узбекской национальности, страдающих РА.

Цель исследования

Изучение полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 у больных РА узбекской национальности.

Материал и методы

Пациенты с РА проходили обследование в отделениях кардиоревматологии и СКАЛ артрологии 1-й клиники ТМА. В исследование включены 77 больных РА, средний возраст – 54,72±12,32 года. Средняя продолжительность заболевания – 8,63±7,56 года. Дебют суставного синдрома в основном приходился на средний возраст. К моменту включения в исследование у больных преобладала поздняя стадия РА (71%). Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) были 39 пациентов, при этом средняя концентрация РФ в сыворотке всех пациентов составила 207,22±201,01 Ед/мл. Низкая степень активности воспаления (DAS28<3,2) имела место у 9 (11,6%) обследованных, средняя (3,2≤DAS28≤5,1) – у 49 (63,7%), высокая (DAS28>5,1) – у 19 (24,7%), при этом средний индекс DAS28 составил 5,85±0,84 балла. Пациенты в состоянии ремиссии в исследование не включались. У 2,6% больных рентгенологически определялась IV стадия, у 7,8% – III стадия, у 36,4% – II стадия, у 53,2% – I стадия. 90,9% больных были ограничены в выполнении профессиональных и непрофессиональных обязанностей (II и III ФК). Среднее значение индекса HAQ составило 2,63±0,71. Внесуставные (системные) проявления (ВП) были выявлены у 8 (10,4%) больных. Из внесуставных проявлений РА отмечались подкожные ревматоидные узлы, кардит и коронарит. Ревматоидные узлы выявлены у 5 больных. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидной замены C-174G гена ИЛ-6 служили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови больных (77 пациентов с ограниченной склеродермией – основная группа, 81 – контрольная группа) набором для экстракции РНК/ДНК из клинического материала «Ампли Прайм-РИБО-преп». Для выявления поли-

морфизма гена коллагена I типа проведена полимеразная цепная реакция с набором реагентов для определения полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 (174G).

Исследования полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 проводили в лаборатории отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ гематологии и переливания крови под руководством д.м.н. профессора К.Т. Бобоева. С помощью системы «SNP-экспресс» выявляли мутации (полиморфизм) в геноме человека. Образцы крови для полимеразной цепной реакции (ПЦР) отбирали в пробирки с ЭДТА «VAC-SUETTE» (Австрия). Экстракцию геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили методом стандартной фенольно-хлороформной депротеинизации с некоторыми модификациями, а также с использованием наборов РНК-сорб ООО «ИнтерЛабСервис» и «ДНК-экспресс кровь» ООО «Литех» (Москва) для определения полиморфизма в геноме человека G/A гена TNF-α согласно инструкции производителей. Качество образцов ДНК проверено на спектрофотометре NanoDrop 2000 «Thermo Scientific» (USA). Анализу подвергается геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

С образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллелю 1; гетерозигота; гомозигота по аллелю. Тест-системы «SNP-экспресс» работают в узком диапазоне концентраций ДНК: при слишком высокой концентрации ДНК велик риск эффективного прохождения неспецифической реакции и появления ложных гетерозигот; при слишком низкой концентрации ДНК ПЦР может не пройти вовсе. Рабочая концентрация ДНК составляет примерно 10 нг/мкл. Генотипирование полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 (174G) проводили с помощью программируемого термоциклера «Applied Biosystems» 2720 (США) с использованием locus-специфических олигонуклеотидных праймеров наборов коммерческой компании ООО «Литех» (Москва) и ООО «MedLab» (Санкт-Петербург) по инструкции производителей. Условия для ПЦР оптимизировали путем варьирования временных и температурных параметров реакции, а также применяя различные концентрации MgCl₂ для обеспечения специфичности реакции. Продукты ПЦР реакции анализировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле.

Фрагменты ДНК визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете после окрашивания геля бромистым этидием в концентрации 1 мкг/мл. Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле: $f = n/2N$ и $f = n/N$. Прогностическую эффективность (AUC-классификатор) изученных генетических маркеров определяли по стандартной формуле: $AUC = (Se + Sp) / 2$. Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 . Различия частот аллелей и генотипов устанавливалось с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. С помощью пакет про-

граммы «OpenEpi 2009, Version 2.3» проводилась оценка отношения шансов и 95% доверительного интервала, оценка относительного риска (CI и OR).

Результаты и обсуждение

Существенной проблемой оценки роли любого полиморфизма в развитии патологий является его неоднородность в отдельных популяциях. При любых генетических исследованиях необходимо учитывать популяционные особенности распределения частот полиморфных вариантов анализируемых генов. В настоящее время популяционные данные о частотах аллелей генов в узбекской популяции представлены лишь незначительными разрозненными данными. Поэтому большой интерес заслуживает изучение генетического разнообразия в узбекской популяции. В связи с этим популяционный анализ кандидатных генов является первым шагом при исследовании значимости популяционного полиморфизма. У 81 практически здорового лица узбекской национальности (контрольная группа) анализ полиморфизма ИЛ-6-174 (G→C) гена (табл. 1) показал наличие G аллеля в 82,7% случаев, в 17,3% случаев присутствовал C аллель. Следует отметить, что гомозиготный G/G генотип C-174G гена ИЛ-6 был выявлен у 55 (67,9%) обследованных практически здоровых лиц, тогда как гетерозиготный вариант C/G установлен у 24 (29,6%), гомозиготный C/C вариант данного гена обнаружен у 2 (2,5%) обследованных узбекской популяции. Полученные данные свидетельствуют о преобладании G аллеля и гомозиготного G/G генотипа C-174G гена ИЛ-6 в узбекской популяции. Полученные нами данные несколько отличаются от таковых для европейской популяции жителей

(n=499) Сербии, в которой частота гомозиготного G/G варианта составила 30,66%, гетерозиготного C/G – 49,90% и гомозиготного C/C варианта – 19,44% [10], европейцев – 28,8-50; 40,7-52,5 и 9-21%; у монголоидов – 96-100, 0 и 0-4% соответственно генотипам G/G, G/C и C/C C-174G гена ИЛ-6 (на основании электронных баз данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) [12] и Allele Frequencies in Worldwide populations (<http://www.allelefreqencies.net>) [11]). Как видно из полученного материала, частота распределения аллелей и вариантов генотипов в узбекской популяции занимают промежуточное положение между европейской и монголоидной расами.

При анализе распределения частоты аллелей и вариантов генотипов ИЛ-6-174 (G→C) у больных РА узбекской популяции обнаружена тенденция к увеличению встречаемости C аллеля (до 24,0%) на фоне тенденции к снижению частоты G аллеля до 76,0% ($\chi^2=2,2$, $p=0,1$, OR=1,6) (табл. 1). Распределение генотипов данного цитокина у пациентов общей выборки РА показало уменьшение частоты гомозиготного G/G варианта до 55,8% ($\chi^2=2,4$, $p=0,1$, OR=0,6), тогда как гетерозиготный G/C вариант выявлялся чаще (у 31 больного, 40,3%) ($\chi^2=2,0$, $p=0,2$, OR=1,6), а частота мутантного C/C гомозиготного варианта возросла до 3,9%. Как видно из полученных данных, частота распределения аллелей и вариантов генотипов ИЛ-6 -174 (G→C) среди узбекской популяции больных РА имела характер тенденции. В связи с этим в дальнейшем мы проанализировали аллельные и генотипические варианты данного цитокина в зависимости от ревматоидного фактора (РФ).

Таблица 1

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 у пациентов основной и контрольной групп

| Аллель и генотип | Количество исследованных аллелей и генотипов, абс. (%) | | χ^2 | p | RR | 95% CI | OR | 95% CI |
|------------------|--|------------|----------|-----|-----|-----------|-----|-----------|
| | основная группа | контроль | | | | | | |
| C | 37 (24,0) | 28 (17,3) | 2,2 | 0,1 | 1,4 | 0,89-2,15 | 1,5 | 0,87-2,62 |
| G | 117 (76,0) | 134 (82,7) | | | | | | |
| C/C | 3 (3,9) | 2 (2,5) | 0,3 | 0,6 | 1,6 | 0,27-9,18 | 1,6 | 0,26-9,85 |
| C/G | 31 (40,3) | 24 (29,6) | 2,0 | 0,2 | 1,4 | 0,88-2,09 | 1,6 | 0,82-3,09 |
| G/G | 43 (55,8) | 55 (67,9) | 2,4 | 0,1 | 0,8 | 0,64-1,05 | 0,6 | 0,31-1,14 |

Для этого общую популяцию больных мы разделили на 2 подгруппы: подгруппу А составили 39 пациентов с серопозитивным, в подгруппу Б включены 32 пациента с серонегативным вариантом. Проведенные исследования показали, в подгруппе А частота распределения аллелей и вариантов генотипов существенно не отличалась от таковых в контроле (табл. 2). В то же время в подгруппе Б мы выявили определенные различия (табл. 3).

Таблица 2

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 у пациентов подгруппы А и контрольной группы

| Аллель и генотип | Количество исследованных аллелей и генотипов, абс. (%) | | χ^2 | p | RR | 95% CI | OR | 95% CI |
|------------------|--|------------|----------|-----|-----|-----------|-----|-----------|
| | подгруппа А | контроль | | | | | | |
| С | 16 (20,5) | 28 (17,3) | 0,4 | 0,5 | 1,2 | 0,68-2,06 | 1,2 | 0,62-2,45 |
| G | 62 (79,5) | 134 (82,7) | | | | | | |
| С/С | 1 (2,6) | 2 (2,5) | 0,01 | 0,9 | 1,0 | 0,09-11,1 | 1,0 | 0,09-11,8 |
| С/G | 14 (35,9) | 24 (29,6) | 0,5 | 0,5 | 1,2 | 0,70-2,07 | 1,3 | 0,59-2,98 |
| G/G | 24 (61,5) | 55 (67,9) | 0,5 | 0,5 | 0,9 | 0,67-1,21 | 0,8 | 0,34-1,67 |

Так, относительно общей узбекской популяции, у пациентов с серонегативным РА частота аллели G достоверно уменьшилась до 72,3%, а частота аллели С возросла до 27,7% ($\chi^2=3,4$, $p=0,07$, $OR=1,8$). Частота выявления гомозиготного G/G варианта достоверно уменьшилась до 50,0% ($\chi^2=3,5$, $p=0,06$, $OR=0,5$),

гетерозиготного G/C варианта возросла до 44,7% ($\chi^2=1,8$, $p=0,2$, $OR=0,6$), а гомозиготный С/С мутантный вариант увеличился до 5,3%. Анализируя различия в распределении аллелей и генотипов вариантов в двух подгруппах больных РА, следует отметить отсутствие существенных различий.

Таблица 3

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 у пациентов подгруппы Б и контрольной группы

| Аллель и генотип | Количество исследованных аллелей и генотипов, абс. (%) | | χ^2 | p | RR | 95% CI | OR | 95% CI |
|------------------|--|------------|----------|------|-----|-----------|-----|-----------|
| | подгруппа Б | контроль | | | | | | |
| С | 21 (27,7) | 28 (17,3) | 3,4 | 0,07 | 1,6 | 0,97-2,62 | 1,8 | 0,95-3,49 |
| G | 55 (72,3) | 134 (82,7) | | | | | | |
| С/С | 2 (5,3) | 2 (2,5) | 0,6 | 0,4 | 2,1 | 0,31-14,5 | 2,2 | 0,29-16,2 |
| С/G | 17 (44,7) | 24 (29,6) | 1,8 | 0,2 | 0,7 | 0,44-1,16 | 0,6 | 0,26-1,29 |
| G/G | 19 (50,0) | 55 (67,9) | 3,5 | 0,06 | 0,7 | 0,51-1,04 | 0,5 | 0,21-1,04 |

При этом популяционная частота распределения аллелей и вариантов генотипов ИЛ-6-174 (G→C) по РХВ в контрольной группе составила G=0,83, C=0,17. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ: G/G=0,68; G/C=0,29; C/C=0,02, наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ: G/G=0,68; G/C=0,23; C/C=0,025 ($\chi^2=0,1$; $p=0,7$). У больных РА частота распределения аллелей по РХВ составила G=0,76, C=0,24. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ: G/G=0,58; G/C=0,36; C/C=0,06, наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ: G/G=0,56; G/C=0,40; C/C=0,06 ($\chi^2=0,81$; $p=0,4$).

Данные о прогностической эффективности полиморфизма гена ИЛ-6-174 (G→C) у больных РА представлены в таблице 4. Как видно из таблицы, специфичность, чувствительность, прогностическая эффективность и OR определения гетерозиготного варианта гена данного цитокина в общей популяции и серопозитивных и серонегативных больных довольно низки.

Таблица 4
Прогностическая эффективность полиморфизма C-174G гена ИЛ-6

| Группа | Генетический маркер | S_e | S_p | AUC | OR | 95%CI | p |
|--------|----------------------------------|-------|-------|------|-----|-----------|------|
| 1-я | C-174G гена ИЛ-6 Основная группа | 0,44 | 0,68 | 0,56 | 1,5 | 0,87-2,62 | 0,1 |
| А | Серопозитив РА | 0,38 | 0,68 | 0,53 | 1,2 | 0,62-2,45 | 0,5 |
| Б | Серонегатив РА | 0,49 | 0,68 | 0,58 | 1,8 | 0,95-3,49 | 0,07 |

Полученные нами данные совпадают с данными литературы, согласно которым наблюдается некоторое увеличение гетерозиготного G/C варианта генотипа у АЦЦП-больных и более чаще обнаружение С/С генотипа у АЦЦП-пациентов с РА [3]. При этом авторы не выявили между АЦЦП-положительным и АЦЦП-отрицательными подгруппами больных РА различий в выявлении G и С аллелей. Проведенный авторами анализ полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов с лабораторными показателями активности РА, показал отсутствие ассоциированности моногенотипа ИЛ-6-174 с уровнями продукции РФ и

с С-реактивного белка [3,16]. По мнению авторов, в комплексных генотипах проявляется ассоциированность ИЛ-6-174 GG генотипа с высоким уровнем продукции РФ и риском развития заболевания в группе серопозитивных пациентов с РА.

Среди многочисленных генов, продукты которых участвуют в поддержании устойчивого состояния здоровья, важное место занимают гены цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, продуцируемых практически всеми клетками организма [8,20]. Они оказывают регуляторные воздействия на течение физиологических процессов (воспаление, склерогенез, ангиогенез, клеточная миграция, пролиферация, дифференцировка, ремоделирование тканей). Выбранный нами ИЛ-6 в позиции -174 (G→C) промоторного региона наиболее часто выявляется аллель С, ассоциированный с низким уровнем продукции этого основного провоспалительного цитокина, тогда как GG аллель ассоциируется с высоким уровнем продукции этого провоспалительного цитокина, обладающего выраженными системными и суставными эффектами, во многом определяющими клиническую картину течения РА [4,5,18].

По мнению многих авторов, в группе пациентов с выраженным эффектом от проведенного лечения преобладают аллели, ассоциированные с высокой продукцией ИЛ-6 и низкой продукцией ИЛ-1 с тенденцией к повышению частоты аллелей генов ИЛ-4 и ИЛ-10, обеспечивающих высокий уровень продукции противовоспалительных цитокинов. Напротив, в группе пациентов, не ответивших на базисную терапию, преобладают аллели генов, ассоциированные с высокой продукцией ИЛ-1β, низкой продукцией ИЛ-6 и низкой продукцией цитокинов с противовоспалительной активностью.

Выводы

1. При анализе полиморфизма ИЛ-6-174 (G→C) гена у практически здоровых лиц узбекской национальности выявлено преобладание G аллеля (82,7%): в основном выявлялся гомозиготный G/G генотип (67,9%), гетерозиготный C/G вариант выявлен у 1/3, а гомозиготный C/C вариант – лишь у 2,5% обследованных.

2. У больных ревматоидным артритом узбекской национальности отмечается уменьшение (до 55,8%) частоты гомозиготного G/G варианта, чаще (в 40,3% случаев) встречаются гетерозиготный G/C и C/C гомозиготный варианты ИЛ-6-174 (G→C) гена.

3. Более выраженные сдвиги в полиморфизме ИЛ-6-174 (G→C) гена были характерны для серонегативного варианта РА.

Литература

1. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика: Учебник; Под ред. Н.П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М., 2011. – 592 с.
2. Горячева Д.В., Исаева Б.Г., Кулембаева А.Б. и др. Серопозитивный и серонегативный ревматоидный артрит: особенности патогенеза, клиники и лечения генно-инженерными биологическими препаратами // Медицина (Алматы). – 2018. – №3 (189). – С. 122-126.
3. Гусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е. и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител // Науч.-практ. ревматол. – 2016. – Т. 54, №1. – С. 21-30.

4. Коненков В.И., Зонова Е.В., Леонова Ю.Б. и др. Возможность использования генотипирования цитокинов с регулирующей воспалением активностью в качестве биологических маркеров прогноза эффективности терапии ревматоидного артрита // Науч.-практ. ревматол. – 2010. – Т. 48, №5. – С. 19-26.

5. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В. и др. Комплексный анализ полиморфизма в промоторных участках генов цитокинов IL-1βT-31C, IL-6 G-174C, TNFAG-238A, TNFAG-308A, TNFAC-863A, IL-4 C-590T и IL-10 C-592α в прогнозе эффекта от лечения ревматоидного артрита // Мед. иммунол. – 2010. – Т. 12, №4-5. – С. 361-374.

6. Насонов Е.Л. Ревматология: Рос. клин. рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

7. Пузырев В.П., Степанов В.А., Фридин М.Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний // Геномика – медицине. – М.: Академкнига, 2005. – С. 100-150.

8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16-22.

9. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С. Основы клинической иммунологии/ Пер. с англ. – 5-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.

10. Шевченко А.В. Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний: Дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2015. – 441 с.

11. Электронные базы данных Allele Frequencies in Worldwide populations (<http://www.allelefreqencies.net>)

12. Электронные базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)

13. Bidwell J., Keen L., Gallagher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Suppl. 1 // Gen. Immun. – 2001. – Vol. 2. – P. 61-70.

14. Colburn N.T. Review of Rheumatology. – L.: Springer-Verlar London Ltd, 2012. – 729 p.

15. Meenagh A., Williams F., Ross O.A. et al. Frequency of cytokine polymorphisms in populations from western Europe, Africa, Asia, the Middle East and South America // Hum. Immunol. – 2002. – Vol. 63, №11. – P. 1055-1061.

16. Pavkova- Goldbergova M., Nemes P., Lipkova J. et al. Relation of IL-6, IL-13 and IL-15 gene polymorphisms to the rheumatoid factors, anti-CCP and other measures of rheumatoid arthritis activity // Int. J. Immunogen. – 2014. – Vol. 41, №1. –P. 34-40.

17. Sosnoski D.M., Krishnan V., Kraemer W.J. et al. Changes in Cytokines of the Bone Microenvironment during Breast Cancer Metastasis // Int. J. Breast Cancer. – 2012.

18. Shafiaa S., Shaha Z.A., Sofib F.A. TNF-α, IL-1β and IL-6 Cytokine Gene Expression in Synovial Fluid of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Patients and Their Relationship with Gene Polymorphisms // Rheumato. (Sunnyvale). – 2016. – Vol. 6.

19. Weiss K.M., Terwilliger J.D., How many diseases does it take to map agene with SNPs? // Nat. gen. – 2000. – Vol. 26. – P. 151-156.

20. Yoshida Y., Tanaka T. Interleukin 6 and Rheumatoid Arthritis // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014/ – P. 698313.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Набиева Д.А., Бобоев К.Т., Мирхамидов М.В.

Цель: изучение полиморфизма C-174G гена ИЛ-6 у больных ревматоидным артритом (РА) узбекской национальности. **Материал и ме-**

тоды: в исследование включены 77 больных РА (средний возраст $54,72 \pm 12,32$ года), проходивших обследование в отделениях кардиоревматологии и СКАЛ артрологии 1-й клиники ТМА. Средняя продолжительность заболевания – $8,63 \pm 7,56$ года, преобладала поздняя стадия РА. **Результаты:** для узбекской популяции характерно преобладание G аллеля (82,7%) и гомозиготного генотипа G/G гена (67,9%). У больных РА отмечается уменьшение (до 55,8%) частоты

гомозиготного G/G варианта, чаще (в 40,3% случаев) встречаются гетерозиготный G/C и C/C гомозиготный варианты, особенно для серонегативного варианта. **Выводы:** предрасполагающим к развитию РА маркером в узбекской популяции является гетерозиготный G/C и C/C гомозиготный варианты гена ИЛ-6-174 (G→C).

Ключевые слова: узбекская популяция, ревматоидный артрит, полиморфизм гена ИЛ-6-174 (G→C).

