

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА КАК ВОЗМОЖНЫЙ БИОМАРКЕР РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В БАШКИРСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Чумачёва Ю.В.¹, Сашкевич Д.С.¹, Девальд И.В.¹, Сулова Т.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

² ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск, Россия

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) – это многофакторное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Белок остеопротегерин (OPG) является участником ключевого звена гомеостаза костной ткани (RANK/RANKL/OPG), которое отвечает за правильную регуляцию дифференцировки остеокластов и остеолиз. Нарушение связывания RANKL и OPG является одним из существенных причин возникновения многих заболеваний, которые сопровождаются повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, в том числе и ревматоидного артрита. Согласно данным последних лет, различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут влиять на уровень продукции кодируемых белков и тем самым на характер протекания иммунного ответа при РА. В связи с этим функциональный полиморфизм генов цитокинов представляет значительный интерес, так как именно эти белки вносят наибольший вклад в формирование и развитие данного заболевания. Полиморфизм гена остеопротегерина в точке G1181C приводит к нарушению его транскрипционной активности и конформации самого белка, что может привести к нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов, которые способствуют развитию и прогрессированию РА.

В данном исследовании проведен анализ связи между полиморфизмом гена TNFRSF11B в точке 1181 G > C и риском развития РА у башкирской популяции. В основе анализа молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидного полиморфизма в группах больных ревматоидным артритом и условно здоровых лиц башкирской популяции Челябинской области. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных общепринятых в иммуногенетике критериев.

Для генетического полиморфизма 1181*G/C гена остеопротегерина характерны межпопуляционные различия, что подтверждает значимость использования этнически идентичной группы сравнения для оценки ассоциации с предрасположенностью к мультифакторной патологии.

Адрес для переписки:

Сашкевич Дарья Сергеевна
ФГБОУ «Челябинский государственный университет»
454021, Россия, г. Челябинск,
ул. Молдавская, 25, кв. 15.
Тел.: 8 (351) 799-71-54.
E-mail: Stashkevich_dary@mail.ru

Address for correspondence:

Darya S. Stashkevich
Chelyabinsk State University
25 Moldavskaya St, Apt 15
Chelyabinsk
454021 Russian Federation
Phone: +7 (351) 799-71-54.
E-mail: Stashkevich_dary@mail.ru

Образец цитирования:

Ю.В. Чумачёва, Д.С. Сашкевич, И.В. Девальд,
Т.А. Сулова «Однонуклеотидный полиморфизм
остеопротегерина как возможный биомаркер
ревматоидного артрита в башкирской популяции
Челябинской области» // Российский иммунологический
журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 521-526.
doi: 10.46235/1028-7221-13964-SNP

© Чумачёва Ю.В. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

Yu.V. Chumacheva, D.S. Stashkevich, I.V. Devald,
T.A. Suslova "Single nucleotide polymorphism
of osteoprotegerin as a possible biomarker of rheumatoid
arthritis in Bashkir population of Chelyabinsk Region",
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 521-526.
doi: 10.46235/1028-7221-13964-SNP

© Chumacheva Yu.V. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13964-SNP

Анализ ассоциации исследуемого полиморфизма с предрасположенностью к ревматоидному артриту показал, что в группе больных ревматоидным артритом башкир повышено носительство гетерозиготного генотипа 1181 G/C по сравнению с условно здоровыми башкирами Челябинской области. Гетерозиготный генотип 1181 G/C может рассматриваться в качестве биомаркера предрасположенности к РА. Не было зафиксировано различий частот аллелей и генотипов полиморфизма G1181C гена TNFRSF11B у женщин башкирской популяции больных РА.

Проведенное нами исследование является продолжением изучения комплексной оценки взаимодействия цитокинов и их рецепторов суперсемейства TNF α как иммуногенетического компонента РА.

Ключевые слова: полиморфизм, TNFRSF11B, OPG, остеопротегерин, ревматоидный артрит, башкирская популяция, полиморфизм гена остеопротегерина

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF OSTEOPROTEGERIN AS A POSSIBLE BIOMARKER OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN BASHKIR POPULATION OF CHELYABINSK REGION

Chumacheva Yu.V.^a, Stashkevich D.S.^a, Devald I.V.^a, Suslova T.A.^{a, b}

^a Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial autoimmune rheumatic disease of unknown etiology characterized by chronic erosive arthritis. The protein osteoprotegerin (OPG) is a member of bone tissue homeostasis (RANK/RANKL/OPG) which is responsible for the regulation of osteoclast differentiation and osteolysis. The altered binding of RANKL and OPG is one of the causes of many diseases with increased production of pro-inflammatory cytokines, including rheumatoid arthritis. Polymorphic variants of the genes that control protective reactions could affect the level of production for encoded proteins and, thus, changing the course of immune response in RA. G1181C SNP in osteoprotegerin gene leads to disruption of its transcriptional activity and conformation of the protein itself, which can lead to an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines. We analyzed the relationship between the TNFRSF11B gene polymorphism at the 1181 G > C position and the risk of developing RA in the Bashkir population. The analysis was based on a molecular genetic study of single nucleotide polymorphism in groups of patients with rheumatoid arthritis and conditionally healthy individuals of the Bashkir population of the Chelyabinsk Region. Statistical evaluation was carried out using standard criteria generally accepted in immunogenetics. The 1181*GC polymorphism of the osteoprotegerin gene is characterized by interpopulation differences, which confirms the importance of using an ethnically identical comparison group to assess the association with a predisposition to multifactorial pathology. We showed that the carriage of genotype 1181 G/C was increased in the group of Bashkirs with rheumatoid arthritis. This genotype could be considered a biomarker of susceptibility to RA. No differences in the SNP allelic frequencies and genotypes were found among women with RA. Our research is a part of comprehensive assessment of the interaction of cytokines and their receptors from the TNF α superfamily as an immunogenetic component of RA genesis.

Keywords: polymorphism, TNFRSF11B, OPG, osteoprotegerin, rheumatoid arthritis, Bashkir population, gene polymorphism

Введение

Остеопротегерин (OPG) – это гликопротеин представитель суперсемейства фактора некроза опухолей, являющийся цитокиновым рецептором TNF α , кодируется геном TNFRSF11B, рас-

положенным на коротком плече 8 хромосомы [1]. Он синтезируется остеобластами, клетками стромы, эндотелием сосудов и В-лимфоцитами. OPG был впервые обнаружен как новый секретлируемый белок, связанный с TNFR, который играл

роль в регуляции плотности костной ткани, а затем как рецептор-приманка для активатора рецептора ядерного фактора каппа-В лиганда (RANKL). OPG также связывается с связанным с TNF апоптозом лигандом (TRAIL) и ингибирует TRAIL-индуцированный апоптоз специфических клеток, включая опухолевые клетки [6].

Белок OPG является участником ключевого звена гомеостаза костной ткани (RANK/RANKL/OPG), которое отвечает за правильную регуляцию дифференцировки остеокластов и остеолит. Нарушение связывания RANKL и OPG является одним из существенных причин возникновения многих заболеваний, которые сопровождаются повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Иммунопатогенез ревматоидного артрита (РА) включает в себя сложное взаимодействие между различными клетками иммунной системы и цитокинами [4]. В центре взаимодействия TNF α и OPG при ревматоидном артрите стоит важный процесс, известный как костная резорбция. В начале этого процесса TNF α , уровень которого обычно повышен при ревматоидном артрите, стимулирует дифференцировку и активность остеокластов. TNF α связывается с TNFR1 и TNFR2 на предшественниках остеокластов, что приводит к активации NF- κ B и MAPK путей. Это в свою очередь приводит к увеличению экспрессии RANKL. RANKL является ключевым молекулярным сигналом для дифференцировки и активации остеокластов. RANKL связывается с RANK на предшественниках остеокластов и стимулирует их развитие в активные остеокласты. Белок OPG играет ключевую роль в контроле этого процесса. Он служит «ловушкой» для RANKL, связывая его и предотвращая связывание с RANK. Поэтому, когда OPG присутствует в достаточном количестве, он может подавить активацию остеокластов и предотвратить костную резорбцию. Однако при ревматоидном артрите TNF α может подавить продукцию OPG, усиливая тем самым костную резорбцию. Кроме того, TNF α может стимулировать продукцию RANKL, еще больше облегчая дифференцировку и активность остеокластов. При этом другие цитокины, такие как IL-1 и IL-6, также усиливают этот процесс. IL-1 может увеличивать продукцию RANKL и подавлять продукцию OPG, в то время как IL-6 может способствовать дифференцировке остеокластов, увеличивая экспрессию RANK.

Взаимодействие TNF α и OPG влияет на баланс между костной резорбцией и формированием костной ткани, что в итоге приводит к ускоренной потере костной массы при ревматоидном артрите [7]. Таким образом, баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами определяет прогрессирование рев-

матоидного артрита. Нарушение этого баланса в пользу провоспалительных цитокинов ведет к хроническому воспалению и деструкции суставов, что является характерной чертой РА. Одним из факторов, регулирующих экспрессию и функционирование цитокинов и их рецепторов, является генетический полиморфизм их генов.

Полиморфизм гена TNFRSF11B в точке G1181C приводит к нарушению его транскрипционной активности и конформации самого белка, что может привести к нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов, которые способствуют развитию и прогрессированию РА через дисбаланс в системе RANK/RANKL/OPG, влияющем на активацию остеокластов и последующую продукцию провоспалительных цитокинов. В настоящее время ведется много исследований полиморфизма гена TNFRSF11B для оценки ассоциации с различными заболеваниями, в том числе и с ревматоидным артритом [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Цель исследования – оценка ассоциации полиморфизма в позиции G1181C гена TNFRSF11B с предрасположенностью к РА больных башкирской популяции Челябинской области.

Материалы и методы

Данное исследование является ретроспективным. 62 человека группы башкир Челябинской области с диагнозом РА были отобраны врачами-ревматологами (средний возраст $47,2 \pm 1,4$ на момент формирования группы). Группа сравнения – 138 кадровых доноров стволочной клетки ГБУЗ «ЧОСПК», проживающих в г. Челябинске и Челябинской области (средний возраст $36,1 \pm 0,98$ на момент формирования группы). Генотипирование полиморфного локуса проводили методом аллель-специфической ПЦР (реактивы ООО «НПФ Литех»). Для расчета достоверности различий аллелей и генотипов использовали программу Past, критерий χ^2 , OR с расчетом 95% ДИ. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В связи с тем, что данный полиморфизм исследуется впервые, было установлено распределение аллелей, генотипов 1181 G/C гена TNFRSF11B в группе условно здоровых лиц башкирской популяции Челябинской области. Для определения возможных межпопуляционных различий мы сравнили данные по частотам встречаемости в обследуемой популяции башкир Челябинской области с популяциями русских Челябинской области и казахов Казахстана и Узбекистана (данные о популяции казахов предоставлены проек-

том «1000 геномов»). Результаты представлены в таблицах 1, 2.

Нами показано, что частота мутантного аллеля 1181*С популяции башкир Челябинской области ниже, чем частоты в популяции казахов Казахстана и Узбекистана (46,7% против 79%, $\chi^2 = 35,796$, $p < 0,001$). Частота встречаемости гомозиготного генотипа 1181 С/С гена TNFRSF11B в популяции башкир Челябинской области ниже, чем в популяции сравнения (22,5% против 63%, $\chi^2 = 30,765$, $p < 0,001$). Встречаемость гомозиготного генотипа GG гена TNFRSF11B в группе башкир выше, чем популяции казахов Казахстана и Узбекистана (29% против 5%, $\chi^2 = 14,151$, $p < 0,001$) (табл. 1).

Частоты встречаемости аллелей и генотипов не различались между группами башкир Челябинской области и русских Челябинской области (табл. 2). В целом распределение аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма ближе к таковому в европеоидных популяциях и отличается от монголоидных популяций.

На следующем этапе исследования мы установили особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма G1181C гена TNFRSF11B в группе больных башкир РА с группой условно здоровых людей башкирской популяции (табл. 3).

В результате проведенного анализа было установлено статистически значимое различие

ТАБЛИЦА 1. СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТ ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА 1181 G/C ГЕНА TNFRSF11B МЕЖДУ ГРУППОЙ БАШКИР ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ И КАЗАХАМИ КАЗАХСТАНА И УЗБЕКИСТАНА

TABLE 1. COMPARISON OF FREQUENCIES OF OCCURRENCE OF ALLELES AND GENOTYPES OF POLYMORPHISM 1181 G/C OF TNFRSF11B GENE BETWEEN A GROUP OF BASHKIRS OF CHELYABINSK REGION AND KAZAKHS OF KAZAKHSTAN AND UZBEKISTAN

Аллель Allele	Башкиры Челябинской области Bashkirs of Chelyabinsk Region		Казахи Казахстана и Узбекистана Kazakhs of Kazakhstan and Uzbekistan		χ^2 , p
	Кол-во Number	%	Кол-во Number	%	
G	147	53,3	25	21	$\chi^2 = 35,796$; $p < 0,001$
C	129	46,7	95	79	
Генотип Genotype					
GG	40	29	3	5	$\chi^2 = 14,151$; $p < 0,001$
GC	67	48,5	19	32	$\chi^2 = 4,852$; $p = 0,028$
CC	31	22,5	38	63	$\chi^2 = 30,765$; $p < 0,001$

ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТ ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА 1181 G/C ГЕНА TNFRSF11B МЕЖДУ ГРУППОЙ БАШКИР И РУССКИХ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 2. COMPARISON OF THE FREQUENCIES OF ALLELES AND GENOTYPES OF THE 1181 G/C POLYMORPHISM OF THE TNFRSF11B GENE BETWEEN THE BASHKIR AND THE RUSSIANS OF THE CHELYABINSK REGION

Аллель Allele	Башкиры Челябинской области Bashkirs of Chelyabinsk Region		Русские Челябинской области Russians of Chelyabinsk Region		χ^2 , p
	Кол-во Number	%	Кол-во Number	%	
G	147	53,3	172	49,7	$\chi^2 = 0,774$; $p = 0,379$
C	129	46,7	174	50,3	
Генотип Genotype					
GG	40	29	39	22,5	$\chi^2 = 0,988$; $p = 0,321$
GC	67	48,5	94	54,3	$\chi^2 = 1,029$; $p = 0,311$
CC	31	22,5	40	23,2	$\chi^2 = 0,019$; $p = 0,891$

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА 1181 G/C ГЕНА TNFRSF11B МЕЖДУ БОЛЬНЫМИ РА И ГРУППОЙ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ БАШКИРСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

TABLE 3. DISTRIBUTION OF ALLELES AND GENOTYPES FREQUENCIES 1181 G/C OF THE TNFRSF11B GENE BETWEEN PATIENTS WITH RA AND A GROUP OF HEALTHY INDIVIDUALS OF BASHKIR POPULATION OF THE CHELYABINSK REGION

Аллель Allele	Больные РА RA patients		Условно здоровые лица Healthy persons		χ^2 , p, OR, CI
	Кол-во Number	%	Кол-во Number	%	
G	64	51,6	147	53,3	$\chi^2 = 0,093$; p = 0,761
C	60	48,4	129	46,7	
Генотип Genotype					
GG	12	19,4	40	29	$\chi^2 = 2,062$; p = 0,151
GC	40	64,5	67	48,5	$\chi^2 = 4,383$; p = 0,031, OR = 1,927, CI = (1,038; 3,575)
CC	10	16,1	31	22,5	$\chi^2 = 1,053$; p = 0,305

между группой больных РА и группой сравнения: было зафиксировано увеличение гетерозиготного генотипа 1181*GC у больных по сравнению с условно здоровыми лицами (64,5% против 48,5%, $\chi^2 = 4,383$, p = 0,031). Отношение шансов указывает на то, что гетерозиготный генотип 1181*GC является биомаркером РА (OR = 1,927, CI = (1,038-3,575)).

Согласно литературным данным, РА чаще встречается у женщин [4], в связи с чем актуальным является поиск дополнительных факторов риска отдельно в группах РА женщин и мужчин. Частоты встречаемости аллелей, генотипов, образованных исследуемым полиморфизмом, не отличались между группами больных и условно здоровых женщин башкирской популяции. Группу больных мужчин в результатах не учитываем ввиду их малого количества.

Заключение

Для генетического полиморфизма 1181*GC гена остеопротегерина характерны межпопуляционные различия, что подтверждает значимость использования этнически идентичной группы сравнения для оценки ассоциации с предрасположенностью к мультифакторной патологии. Популяция башкир Челябинской области несет в своем генофонде генетические черты как европеоидного, так и монголоидного происхождения с преобладанием монголоидных генов [2], однако в нашей работе показано, что для 1181*GC TNFRSF11B были найдены статистически значимые различия с представителями других монголоидных популяций: казахами Казахстана и

Узбекистана. Полученные результаты подтверждают необходимость учета не только этнического происхождения, но и территориального проживания при формировании групп сравнения для оценки ассоциации генетического полиморфизма с предрасположенностью к ревматоидному артриту.

Анализ ассоциации исследуемого полиморфизма с предрасположенностью к ревматоидному артриту показал, что в группе больных ревматоидным артритом башкир повышено носительство гетерозиготного генотипа 1181 G/C по сравнению с условно здоровыми башкирами Челябинской области. Гетерозиготный генотип 1181 G/C может рассматриваться в качестве биомаркера предрасположенности к РА. Не было зафиксировано различий частот аллелей и генотипов полиморфизма G1181C гена TNFRSF11B у женщин башкирской популяции больных РА.

Наши данные не подтверждают исследования следующих авторов: Nava-Valdivia и соавт. сообщили, что полиморфизм гена TNFRSF11B не повышал риск развития РА [5], Хуе J.В. [10] продемонстрировал, что полиморфизм TNFRSF11B в точке G1181C не был связан с риском развития РА. Размер выборки, генетическое разнообразие и клиническая гетерогенность могут объяснить результаты данных противоречий.

Проведенное нами исследование является продолжением изучения комплексной оценки взаимодействия цитокинов и их рецепторов суперсемейства TNF α как иммуногенетического компонента РА.

Список литературы / References

1. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) // Успехи молекулярной онкологии, 2015. Т. 2, № 3. С. 51-59. [Gerstein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinsky N.E. Ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own results). *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology*, 2015, Vol. 2, no. 3, pp. 51-59. (In Russ.)]
2. Евдокимов А.В., Бурмистрова А.Л., Сулова Т.А. Определение частоты распределения точкового полиморфизма 745С>Т гена TLR6 в популяциях нагайбаков и башкир Челябинской области // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8, № 3 (17). С. 311-314. [Evdokimov A.V., Burmistrova A.L., Suslova T.A. Determination of the frequency of distribution of the current polymorphism 745 C>T of the TLR6 gene in the populations of Nagaibaks and Bashkirs of the Chelyabinsk region. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 3 (17), pp. 311-314. (In Russ.)]
3. Коненков В.И., Зонова Е.В., Королев М.А., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В. Полиморфизм биологических маркеров течения ревматоидного артрита среди русских женщин европеоидного происхождения. Текст: электронный // НИИКЭЛ СО РАМН. [Kononkov V.I., Zonova E.V., Korolev M.A., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V. Distribution of allelic variants of promotor sites of cytokine genes and endothelial growth factor gene among healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis in a Russian Europeoid population. – Text: electronic // NIIKEL SB RAMS (In Russ.)]
4. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации РФ 2021 (Россия). Ревматоидный артрит [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Минздрав РФ, ассоциация ревматологов России, 2021. 112 с. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/ревматоидный-артрит-кп-рф-2021/17003?ysclid=llov4faw5q546452247>. [Nasonov E.L. Clinical recommendations of the Russian Federation 2021 (Russia). Rheumatoid arthritis [Electronic resource]. Clinical recommendations. Rheumatoid arthritis. Ministry of Health of the Russian Federation, Association of Rheumatologists of Russia, 2021. 112 p. Access mode: <https://diseases.medelement.com/disease/ревматоидный-артрит-кп-рф-2021/17003?ysclid=llov4faw5q546452247>. (In Russ.)]
5. Nava-Valdivia C.A., Saldaña-Cruz A.M., Corona-Sanchez E.G., Murillo-Vazquez J.D., Moran-Moguel M.C., Salazar-Paramo M., Perez-Guerrero E.E., Vazquez-Villegas M.L., Bonilla-Lara D., Rocha-Muñoz A.D., Martín-Marquez B.T., Sandoval-García F., Martínez-García E.A., Fajardo-Robledo N.S., Ponce-Guarneros J.M., Ramírez-Villafañe M., Alcaraz-Lopez M.F., Gonzalez-Lopez L., Gamez-Nava J.I. Polymorphism rs2073618 of the TNFRSF11B (OPG) gene and bone mineral density in Mexican women with rheumatoid arthritis. *J. Immunol. Res.*, 2017, Vol. 2017, 7680434. doi:10.1155/2017/7680434.
6. Reid P.E., Brown N.J., Holen I. Breast cancer cells stimulate osteoprotegerin (OPG) production by endothelial cells through direct cell contact. *Mol. Cancer*, 2009, Vol. 8, 49. doi: 10.1186/1476-4598-8-49.
7. Serio B., Paolino S., Sulli A., Ferretti V., Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, Vol. 1069, 420-427.
8. Vidal C., Brincat M., Xuereb A.A. TNFRSF11B gene variants and bone mineral density in postmenopausal women in Malta. *Maturitas*, 2012, Vol. 53, pp. 386-395.
9. Yang H., Liu W., Zhou X., Rui H., Zhang H., Liu R. The association between RANK, RANKL and OPG gene polymorphisms and the risk of rheumatoid arthritis: a case-controlled study and meta-analysis. *Biosci. Rep.*, 2019, Vol. 39, no. 6, BSR20182356. doi:10.1042/BSR20182356.
10. Xue J.B., Zhan X.L., Wang W.J., Yan Y.G., Liu C. OPG rs2073617 polymorphism is associated with upregulated OPG protein expression and an increased risk of intervertebral disc degeneration. *Exp. Ther. Med.*, 2016, Vol. 12, no. 2, pp. 702-710.

Авторы:

Чумачёва Ю.В. – аспирант биологического факультета направления «Аллергология и иммунология», старший лаборант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Сташкевич Д.С. – к.б.н., доцент, декан биологического факультета ФГБОУ «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Девальд И.В. – к.м.н., врач-ревматолог, доцент ФГБОУ «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Сулова Т.А. – к.м.н., доцент ФГБОУ «Челябинский государственный университет»; врач ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск, Россия

Authors:

Chumacheva Yu.V., Postgraduate Student, Faculty of Biology, Senior Laboratory Assistant, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Stashkevich D.S., PhD (Biology), Associate Professor, Dean, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Devald I.V., PhD (Medicine), Clinical Rheumatologist, Associate Professor, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Suslova T.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Chelyabinsk State University; Physician, Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 10.07.2023
Принята к печати 12.07.2023

Received 10.07.2023
Accepted 12.07.2023