

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ IL-17F КАК ВОЗМОЖНЫЙ БИОМАРКЕР РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ И ЕГО НЕРАВНОВЕСНОЕ СЦЕПЛЕНИЕ С IL-17A

Шмелькова Д.М.¹, Сташкевич Д.С.¹, Сулова Т.А.^{1, 2}, Девальд И.В.^{1, 3}

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

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

³ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Челябинск, Россия

Резюме. На данный момент проводится много исследований, направленных на изучение семейства интерлейкина 17 (IL-17) и его роли в иммунном ответе и различных патологиях. Белки IL-17 выполняют различные функции, включая регуляцию иммунитета и активацию воспаления. IL-17A и IL-17F относятся к провоспалительным цитокинам и являются наиболее изученными представителями семейства интерлейкина-17 и обладают схожими функциями и наибольшей активностью, продуцируются основным типом иммунокомпетентных клеток – Т-хелперов 17-го типа, которые играют ключевую роль в иммунном ответе при аутоиммунных заболеваниях, в том числе при ревматоидном артрите. Ключевым моментом регуляции количества и функциональной активности цитокинов, в том числе IL-17A и IL-17F, является полиморфизм их генов. Ввиду того, что полиморфизм гена IL-17F 7488 T/C расположен на 6-й хромосоме вблизи полиморфизма гена IL-17A -197G/A и они оба принимают участие в иммунопатогенезе РА, возможно их аллельные варианты наследуются сцеплено и формируют гаплотипы. Целью нашего исследования является выявление возможной ассоциации полиморфизма гена IL-17F с предрасположенностью к ревматоидному артриту, в том числе в зависимости от возраста и пола пациентов русской популяции Челябинской области, а также оценка формирования гаплотипов IL-17A ~ IL-17F в группе больных в сравнении с группой условно здоровых лиц. Результат нашего исследования достоверно указывает, что гомозиготный генотип по предковому аллелю 7488*ТТ гена IL-17F ($p < 0,001$) вносит огромный вклад в предрасположенность к ревматоидному артриту, в том числе и в группе мужчин. Кроме того, в ходе проведенных нами исследований было установлено, что полиморфизмы в генах IL-17A и IL-17F сцеплены друг с другом, а также

Адрес для переписки:

Сташкевич Дарья Сергеевна
ФГБОУ «Челябинский государственный университет»
454001, Россия, г. Челябинск,
ул. Братьев Кашириных, 129.
Тел.: 8 (999) 585-63-25.
E-mail: stashkevich_dary@mail.ru

Address for correspondence:

Daria S. Stashkevich
Chelyabinsk State University
129 Kashirin Brothers St
Chelyabinsk
454001 Russian Federation
Phone: +7 (999) 585-63-25.
E-mail: stashkevich_dary@mail.ru

Образец цитирования:

Д.М. Шмелькова, Д.С. Сташкевич, Т.А. Сулова, И.В. Девальд «Однонуклеотидный полиморфизм IL-17F как возможный биомаркер ревматоидного артрита в русской популяции Челябинской области и его неравновесное сцепление с IL-17A» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 523-530. doi: 10.46235/1028-7221-16775-SNP

© Шмелькова Д.М. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

D.M. Shmelkova, D.S. Stashkevich, T.A. Suslova, I.V. Devald "Single nucleotide polymorphism of IL-17F as a possible biomarker of rheumatoid arthritis in the russian population of the Chelyabinsk region and its non-equilibrium linkage with IL-17A", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 523-530. doi: 10.46235/1028-7221-16775-SNP

© Shmelkova D.M. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16775-SNP

образуют два гаплотипа. Один из них IL-17A -197*G ~ IL-17F 7488*С связан с сниженным риском развития ревматоидного артрита. Особенность данного гаплотипа заключается в том, что между собой сцеплены предковый аллель гена IL-17A и мутантный аллель гена IL-17F, который берет на себя основную функцию и уменьшает уровень активности белка и, вероятно, тем самым снижает риск развития РА.

Ключевые слова: полиморфизм, IL-17F, IL-17A, ревматоидный артрит, русская популяция, полиморфизм гена IL-17F

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF IL-17F AS A POSSIBLE BIOMARKER OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE RUSSIAN POPULATION OF THE CHELYABINSK REGION AND ITS NON-EQUILIBRIUM LINKAGE WITH IL-17A

Shmelkova D.M.^a, Stashkevich D.S.^a, Suslova T.A.^{a, b}, Devald I.V.^{a, c}

^a Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

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

^c South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The interleukin 17 (IL-17) family and its role in the immune response and various pathologies is studied in different research. IL-17A and IL-17F belong to proinflammatory cytokines and are the most studied members of the interleukin 17 family and have similar functions and the greatest activity. They play a key role in the immune response in autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis. The key point in the regulation of the amount and functional activity of cytokines, including IL-17A and IL-17F, is polymorphism of their genes. Due to the fact that the polymorphism of the IL-17F gene 7488 T/C is located on chromosome 6 near the polymorphism of the IL-17A gene -197G/A and they both take part in the immunopathogenesis of RA, it is possible that their allelic variants are inherited linked and form haplotypes. The purpose of our study is to identify a possible association of IL-17F gene polymorphism with a predisposition to rheumatoid arthritis, including depending on the age and gender of patients in the Russian population of the Chelyabinsk region, as well as to assess the formation of IL-17A ~ IL-17F haplotypes in a group of patients in comparison with a group of conditionally healthy individuals. The result of our study reliably indicates that the homozygous genotype for the ancestral allele 7488 TT of the IL-17F gene ($p \ll 0.001$) makes a huge contribution to the susceptibility to rheumatoid arthritis, including in the group of men. In addition, polymorphisms in the IL-17A and IL-17F genes are linked to each other and form two haplotypes. One of them, IL-17A -197*G ~ IL-17F 7488*С, is associated with a reduced risk of developing rheumatoid arthritis. This haplotype is formed by the ancestral allele of the IL-17A gene and the mutant allele of the IL-17F gene, which takes over the main function and reduces the protein activity level and probably thereby reduces the risk of developing RA.

Keywords: polymorphism, IL-17F, IL-17A, rheumatoid arthritis, Russian population, IL-17F gene polymorphism

Введение

В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на изучение особенностей функционирования представителей семейства интерлейкина-17 как для поддержания иммунного гомеостаза, так и при различных патологиях. Несмотря на сходство строения белковых молекул члены этого семей-

ства выполняют разные биологические функции, кроме IL-17A и IL-17F, обладающих практически сходным действием. Спектр их функциональной активности направлен на регулирование иммунитета, связь между активацией врожденного и приобретенного иммунитета и стимуляцию воспаления за счет активации синтеза провоспалительных цитокинов [1].

Важной особенностью IL-17A и IL-17F является их продукция преимущественно одним типом иммунокомпетентных клеток – Т-хелперов 17-го типа. Данный вид клеток продуцирует целый ряд белков, которые являются ключевыми модуляторами воспаления, поэтому Th17 являются непосредственными участниками иммунного ответа организма при аутоиммунных заболеваниях, в том числе, при ревматоидном артрите за счет синтеза цитокинов [5]. В их число входят два представителя семейства интерлейкина 17: IL-17A и IL-17F; представители семейства интерлейкина 12: IL-12 и IL-23 и др. IL-17A, IL-17F и IL-23 могут играть важную роль в воспалении, запускаемом Т-клетками, путем усиления регуляции некоторых генных продуктов, участвующих в активации, пролиферации и росте клеток, и это важный индуктор различных цитокинов и хемокинов, которые имеют решающее значение в регуляции воспалительной реакции. Кроме того, в своем функционировании эти цитокины вовлекаются в формирование цитокиновых сетей и образуют сигнальный путь IL-23/Th17, включающий основные цитокины: IL-23, IL-12, IL-17A и IL-17F и рецептор к IL-23 (IL-23R). Также предполагается, что «ось IL-23/IL-17» является ключевым фактором, а IL-23, и IL-17A, и IL-17F являются важнейшими медиаторами аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит [3].

Ключевым моментом регуляции количества и функциональной активности цитокинов, в том числе IL-17A и IL-17F, является полиморфизм их генов. Гены, кодирующие IL-17A и IL-17F, расположены на хромосоме 6 (6p12) [5]. В их генах обнаружены функционально значимые полиморфизмы (IL-17F rs763780 и IL-17A rs2275913), которые изменяют экспрессию мРНК и белка [11].

SNP гена IL-17F 7488 Т/С находится в кодирующей области гена IL-17F (позиция +7488) и представляет собой транзицию пиримидиновых азотистых оснований Т → С. В результате чего, происходит аминокислотная замена в точке 161 (His161Arg), формирующий белок 161Arg действует как естественный антагонист IL-17F дикого типа, так как он может прикрепляться к своему рецептору без активации сигнала. Более того, было показано, что это коррелирует с тяжестью заболевания и низкой выживаемостью при нескольких воспалительных заболеваниях [9].

Ввиду того, что полиморфизм гена IL-17F 7488 Т/С расположен на 6-й хромосоме вблизи полиморфизма гена IL-17A -197G/A и они оба принимают участие в иммунопатогенезе РА, воз-

можно их аллельные варианты наследуются сцеплено и формируют гаплотипы.

Цель исследования – установить возможную ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма T7488C гена IL-17F с предрасположенностью к ревматоидному артриту в зависимости от возраста дебюта заболевания и пола больных и оценить формирование двухлокусных гаплотипов IL-17A ~ IL-17F у больных РА.

Задачи:

1. Установить распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма T7488C гена IL-17F у больных ревматоидным артритом в сравнении с условно здоровыми лицами русской популяции Челябинской области.

2. Выявить особенности частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма T7488C гена IL-17F у больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста дебюта заболевания и пола больных.

3. Оценить параметры сцепления и частоты гаплотипов IL-17A ~ IL-17F в группах условно здоровых лиц и больных ревматоидным артритом с целью выявления возможных факторов риска.

Материалы и методы

Данное исследование является ретроспективным. Отбор больных с верифицированным диагнозом «ревматоидный артрит» осуществлялся врачами-ревматологами г. Челябинска вне зависимости от тяжести и клинического варианта заболевания. В группу больных вошли 325 человек: мужчин – 57 (17,5%), женщин – 268 (82,5%), средний возраст – $50,2 \pm 1,3$. В качестве группы сравнения использовали коллекцию образцов ДНК 175 кадровых доноров стволовой клетки ГБУЗ «ЧОСПК», проживающих в г. Челябинске и Челябинской области, сформированную случайным образом (среди них: мужчин – 113 (64,6%), женщин – 62 (35,4%), средний возраст – $30,9 \pm 0,75$). Этническая принадлежность определялась согласно критериям общепринятым в иммуногенетических исследованиях. Для определения SNPs в полиморфных сайтах T7488C IL-17F и -197G/A IL17A использовали метод аллель-специфической ПЦР, диагностические наборы «SNP-ЭКСПРЕСС» с последующей электрофоретической детекцией продуктов производства компании ООО НПФ «Литех» г. Москва. Детекция продуктов амплификации проводится в 3%-ном агарозном геле, приготовленном на TAE буфере, методом горизонтального электрофореза. Фрагменты анализируемой ДНК проявляются под УФ-излучением с длиной волны 310 нм в виде светящихся оранжево-красных полос. Для расчета достоверности различий в ча-

стотах встречаемости аллелей и генотипов (представляются в процентах) использовали онлайн-приложение: Медицинская статистика [https://medstatistic.ru] и критерии χ^2 , точный двухсторонний критерий Фишера (для частот меньше 5), OR с расчетом 95% ДИ. Подсчет сцепления (D') аллелей полиморфизмов -197G/A IL-17A и 7488T/C IL-17F и частот двухлокусных гаплотипов с ошибкой среднего ($HF \pm se$, представляются в долях единицы) был произведен с помощью компьютерной программы Arlequin v. 3.5 [4].

Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей и генотипов IL-17A было установлено нами ранее [2]. Полученные в исследовании частоты аллелей, генотипов и гаплотипов соответствуют равновесию Харди–Вайнберга. При решении первой задачи получены следующие результаты, представленные в таблице 1.

Полученные результаты показывают, что в группе больных РА повышена частота носительства аллеля дикого типа (85% против 75% $\chi^2 = 15,485$; $p < 0,001$) и снижена частота мутантного аллеля по сравнению с условно здоровыми лицами (15% против 25%).

Нами было зафиксировано увеличение частоты гомозиготного генотипа 7488 T/T у больных по сравнению с условно здоровыми лицами (52,6% против 72,3%, $\chi^2 = 19,581$, $p < 0,001$). Отношение шансов указывает на то, что гомозиготный генотип по предковому аллелю 7488 T/T возможно

является биомаркером в предрасположенности к заболеванию РА OR = 2,356 CI = (1,605-3,457--).

В группе больных снижена частота гетерозиготного генотипа 7488 T/C по сравнению с условно здоровыми лицами (45,1% против 25,8%, $\chi^2 = 19,277$, $p < 0,001$). Отношение шансов указывает на то, что гетерозиготный генотип 7488 T/C также имеет протективные свойства в предрасположенности к заболеванию РА (OR = 0,424 CI = (0,287-0,624)).

На втором этапе нашего исследования мы провели оценку особенностей распределения в частотах встречаемости аллелей и генотипов 7488T/C IL-17F в зависимости от возраста дебюта заболевания и пола больных ревматоидным артритом. Полученные данные у больных разного пола представлены в таблицах 2, 3.

Как видно, распределение частот SNP7488T/C гена IL-17F было одинаковым в группах женщин, больных РА и условно здоровых.

В то же время группа мужчин, больных РА, характеризовалась особенностями в частотах встречаемости полиморфизма 7488T/C гена IL-17F (табл. 3).

У больных РА мужчин было установлено увеличение частоты носительства аллеля дикого типа (85% против 75% $\chi^2 = 7,078$; $p = 0,008$) и уменьшение частоты мутантного аллеля по сравнению с условно здоровыми лицами (15% против 28%).

Распределение генотипов также имело свои особенности в группе больных, а именно, часто-

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА 7488T/C ГЕНА IL-17F МЕЖДУ БОЛЬНЫМИ РА И ГРУППОЙ СРАВНЕНИЯ

TABLE 1. DISTRIBUTION OF FREQUENCIES OF ALLELES AND GENOTYPES OF IL-17F GENE POLYMORPHISM 7488T/C BETWEEN RA PATIENTS AND THE COMPARISON GROUP

Аллель Allele	Больные РА RA patients (n = 325)	Контроль Control (n = 175)	Достоверность χ^2 , p, OR, CI Reliability χ^2 , p, OR, CI
Генотип Genotype	%	%	
T	85,2	75,1	$\chi^2 = 15,485$; $p < 0,001$ OR = 1,909 CI = (1,379-2,642)
C	14,8	24,9	
T/T	72,3	52,6	$\chi^2 = 19,581$; $p < 0,001$ OR = 2,356 CI = (1,605-3,457)
T/C	25,8	45,1	$\chi^2 = 19,277$; $p < 0,001$ OR = 0,424 CI = (0,287-0,624)
C/C	1,8	1,1	$p > 0,05$

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА 7488Т/С ГЕНА IL-17F МЕЖДУ БОЛЬНЫМИ РА ЖЕНЩИНАМИ И ГРУППОЙ СРАВНЕНИЯ

TABLE 2. DISTRIBUTION OF FREQUENCIES OF ALLELES AND GENOTYPES OF THE IL-17F GENE POLYMORPHISM 7488T/C BETWEEN FEMALE RA PATIENTS AND THE COMPARISON GROUP

Аллель Allele	Больные РА женщины RA patients women (n = 268)	Контроль женщины Control women (n = 62)	Достоверность χ^2 , p, OR, CI Reliability χ^2 , p, OR, CI
Генотип Genotype	%	%	
Т	85,2	80,6	$\chi^2 = 1,629$; p = 0,202
С	14,7	19,4	
Т/Т	72,4	61,2	$\chi^2 = 2,970$; p = 0,085
Т/С	25,7	38,8	$\chi^2 = 4,181$; p = 0,041
С/С	1,9	0	p > 0,05

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА 7488Т/С ГЕНА IL-17F МЕЖДУ БОЛЬНЫМИ РА МУЖЧИНАМИ И ГРУППОЙ СРАВНЕНИЯ

TABLE 3. FREQUENCY DISTRIBUTION OF ALLELES AND GENOTYPES OF IL-17F GENE POLYMORPHISM 7488T/C BETWEEN MALE PATIENTS WITH RA AND THE COMPARISON GROUP

Аллель Allele	Больные РА мужчины RA patients men (n = 57)	Контроль, мужчины Control men (n = 113)	Достоверность χ^2 , p, OR, CI Reliability χ^2 , p, OR, CI
Генотип Genotype	%	%	
Т	85,1	72,1	$\chi^2 = 7,078$; p = 0,008 OR = 2,21 CI = (1,220-3,985)
С	14,9	27,9	
Т/Т	71,9	47,8	$\chi^2 = 8,957$; p = 0,003 OR = 2,8 CI = (1,410-5,557)
Т/С	26,3	48,7	$\chi^2 = 7,818$; p = 0,006 OR = 0,377 CI = (0,188-0,755)
С/С	1,8	3,5	$\chi^2 = 0,423$; p = 0,516

та гомозиготного генотипа 7488 Т/Т была повышена (71,9% против 47,8%, $\chi^2 = 8,957$, p = 0,003). Отношение шансов указывает на то, что гомозиготный генотип без замены 7488 Т/Т возможно является биомаркером в предрасположенности к заболеванию РА у мужчин OR = 2,8 CI = (1,410-5,557).

В группе больных мужчин снижена частота гетерозиготного генотипа 7488 Т/С по сравнению с условно здоровыми (49% против 26%, $\chi^2 = 7,818$, p = 0,006). Согласно критерию отношения шан-

сов, гетерозиготный генотип 7488 Т/С может выступать протектором РА (OR = 0,38 CI = (0,188-0,755)).

Оценка ассоциации между носительством SNP 7488Т/С гена IL-17F и возрастом начала заболевания показала отсутствие значимых различий (табл. 4).

На третьем этапе нашего исследования был произведен анализ параметров неравновесного сцепления и оценка распределения частот гапло-

ТАБЛИЦА 4. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА 7488Т/С ГЕНА IL-17F В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПЕРВОЙ АТАКИ РА

TABLE 4. FREQUENCY DISTRIBUTION OF ALLELES AND GENOTYPES OF IL-17F POLYMORPHISM 7488T/C DEPENDING ON THE AGE OF THE FIRST ATTACK OF RA

Аллель Allele	Больные РА до 40 RA patients before 40 (n = 117)	Больные РА после 40 RA patients after 40 (n = 198)	Достоверность χ^2 , p, OR, CI Reliability χ^2 , p, OR, CI
Генотип Genotype	%	%	
Т	85,5	85,4	$\chi^2 = 0,002$; p = 0,969
С	14,5	14,6	
Т/Т	72,6	72,7	$\chi^2 = 0,000$; p = 0,989
Т/С	25,6	25,3	$\chi^2 = 0,006$; p = 0,955
С/С	1,7	2	$\chi^2 = 0,038$; p = 0,846

ТАБЛИЦА 5. НЕРАВНОВЕСНОЕ СЦЕПЛЕНИЕ И ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ IL-17A-197 ~ IL-17F-7488 В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ РА И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

TABLE 5. LINKAGE DISEQUILIBRIUM AND FREQUENCIES OF IL-17A-197 ~ IL-17F-7488 IN GROUPS OF RA PATIENTS AND RELATIVELY HEALTHY INDIVIDUALS

Гаплотипы	Больные РА RA patients		Контроль Control		χ^2 , p, OR, CI
	Hftse	D', χ^2 , p	Hftse	D', χ^2 , p	
IL-17A-197*G ~ IL-17F-7488*C	0,10±0,02	D' = 0,44; $\chi^2 = 16,4$; p << 0,001	0,21±0,02	D' = 0,55; $\chi^2 = 24,4$; p << 0,001	$\chi^2 = 15,4$; p << 0,001 OR = 0,5 CI = (0,348-0,707)
IL-17A-197*A ~ IL-17F-7488*T	0,39±0,04	D' = 0,44; $\chi^2 = 16,4$; p << 0,001	0,36±0,03	D' = 0,55; $\chi^2 = 24,4$; p << 0,001	$\chi^2 = 0,8$; p = 0,4 OR = 1,1 CI = (0,866-1,483)

типов IL-17A-197 ~ IL-17F-7488 в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 5.

В результате было получено 4 комбинации аллельных вариантов, только две из которых имеют достоверные положительные параметры сцепления и представляют собой два гаплотипа IL-17A-197*G ~ IL-17F-7488*C и IL-17A-197*A ~ IL-17F-7488*T.

Частота гаплотипа IL-17A-197*G ~ IL-17F-7488*C была достоверно снижена в группе больных, а критерий отношения шансов показывает, что носительство гаплотипа снижает вероятность формирования ревматоидного артрита. Данный гаплотип содержит предковый аллель IL-17A-197*G, ассоциированный с нормальным уровнем

продукции IL-17A и аллель с заменой IL-17F-7488*C, кодирующий альтернативный вариант белка IL-17F, отвечающий за нарушение передачи сигнала и меняющий функцию белка [7].

Заключение

В нашем исследовании впервые получена значимость однонуклеотидного полиморфизма в гене IL-17F для формирования предрасположенности к ревматоидному артриту у европеоидного населения Челябинской области. Детальный анализ позволил выявить факторы риска формирования предрасположенности к ревматоидному артриту: предковый аллель IL-17F-7488*T и его гомозиготный генотип 7488 T/T. В доступной ли-

температуре приводятся противоречивые данные об ассоциации полиморфизма IL-17F-7488 T/C с развитием и течением заболеваний, в том числе с ревматоидным артритом. В работах коллективов авторов Gomes da Silva I.I.F. и соавт. [6] и Pawlik и соавт. [10] продемонстрировано отсутствие значимых ассоциаций между возникновением РА и SNP IL-17F 7488 T/C. Однако в исследовании 2024 года Jahan T. и соавт. данный полиморфизм рассматривается как значимый фактор для возникновения патологии [8]. Исследование Kawaguchi M. и соавт. [9] показало, что функциональными последствиями полиморфизма IL-17F-7488 T/C, могут быть снижение экспрессии и активность IL-17F у носителей редкого ал-

леля 7488*С, в то время как предковый аллель отвечает за нормальное функционирование IL-17F.

Кроме того, в ходе проведенных нами исследований было установлено, что полиморфизмы в генах IL-17A и IL-17F сцеплены друг с другом, а также образуют два гаплотипа. Один из них IL-17A-197*G ~ IL-17F-7488*С связан с сниженным риском развития ревматоидного артрита. Особенность данного гаплотипа заключается в том, что между собой сцеплены предковый аллель гена IL-17A и мутантный аллель гена IL-17F, который берет на себя основную функцию и уменьшает уровень активности белка и, вероятно, тем самым снижает риск развития ревматоидного артрита.

Список литературы / References

1. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека : монография. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases : a monograph]. St. Petersburg: Foliant, 2018. 512 p.
2. Шашкевич Д.С., Девальд И.В., Хромова Е.Б., Евдокимов А.В., Сулова Т.А. Полиморфизм гена интерлейкина 17А у больных ревматоидным артритом // Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 3. С. 285-290. [Stashkevich D.S., Devald I.V., Khromova E.B., Evdokimov A.V., Suslova T.A. Polymorphism of the interleukin 17A gene in patients with rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 285-290. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-382-IGP.
3. Bogunia-Kubik K., Świerkot J., Malak A., Wysoczańska B., Nowak B., Białowas K., Gębura K., Korman L., Wiland P. IL-17A, IL-17F and IL-23R Gene Polymorphisms in Polish Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2015, Vol. 63, no. 3, pp. 215-221.
4. Arlequin ver 3.5 [Электронный ресурс] / Интегрированное программное обеспечение для анализа популяционно-генетических данных / авт. Excoffier, L. 2005. Режим доступа: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>. Arlequin ver 3.5 [Electronic resource] / Integrated software for the analysis of population genetic data / author. Excoffier, L. 2005. Access mode: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>.
5. Gaffen S.L. Structure and signalling in the IL-17receptor family. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 9, pp. 556-567.
6. Gomes da Silva I.I.F., Angelo H.D., Rushansky E., Mariano M.H., Maia M. de M.D., Eleuterio de Souza P.R. Interleukin (IL)-23 receptor, IL-17A and IL-17F gene polymorphisms in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Arch. immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2017, Vol. 65, pp. 537-543.
7. He, Y., Du Y., Wei S., Shi J., Mei Z., Qian L., Chen Z., Jie Z. IL-17A and IL-17F single nucleotide polymorphisms associated with lung cancer in Chinese population. *Clin. Respir. J.*, 2017, Vol. 11, pp. 230-242.
8. Jahan T., Saleh A.A., Anwar S. Association of Cytokine IL-17, IL-4, IL-6, and IL-12 Gene Polymorphisms in Rheumatoid Arthritis Patients in a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. *Int. J. Rheumatol.*, 2024, Vol. 2024, 3728179. doi: 10.1155/2024/3728179.
9. Kawaguchi M., Takahashi D., Hizawa N., Suzuki S., Matsukura S., Kokubu F., Maeda Y., Fukui Y., Konno S., Huang S.-K., Nishimura M., Adachi M. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, pp. 795-801.

10. Pawlik A., Kotrych D., Malinowski D., Dziedziejko V., Czerewaty M., Safranow K. IL17A and IL17F gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2016, Vol. 17, 208. doi: 10.1186/s12891-016-1064-1.

11. Tang H., Pei H., Xia Q., Tang Y., Huang J., Pei F. Role of gene polymorphisms/haplotypes and serum levels of interleukin-17A in susceptibility to viral myocarditis. *Exp. Mol. Pathol.*, 2018, Vol. 104, no. 2, pp. 140-145.

Авторы:

Шмелькова Д.М. — ассистент 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

Суслова Т.А. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ «Челябинский государственный университет»; заведующая отделом молекулярно-биологической диагностики ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск, Россия

Девальд И.В. — к.м.н., врач-ревматолог, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ «Челябинский государственный университет»; доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Челябинск, Россия

Authors:

Shmelkova D.M., Assistant Professor, 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

Suslova T.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University; Head, Department of Molecular Biological Diagnostics, Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russian Federation

Devald I.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Rheumatologist, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University; Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 30.03.2024
Отправлена на доработку 06.04.2024
Принята к печати 18.04.2024

Received 30.03.2024
Revision received 06.04.2024
Accepted 18.04.2024