

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ  
РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С РИСКОМ  
РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Рассказова Н. Д.<sup>1</sup>

Меремьянина Е.А.<sup>1,2</sup>

Калюжная Н. О.<sup>1</sup>

Абрамова Н. Д.<sup>1</sup>

Буданова Е. В.<sup>3</sup>

Дьяков И. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**ASSOCIATION OF POLYMORPHIC MARKERS IN INNATE IMMUNITY  
RECEPTOR GENES WITH THE RISK OF PRIMARY ADRENAL  
INSUFFICIENCY**

Rasskazova N. D.<sup>1</sup>

Meremianina E. A.<sup>1,2</sup>

Kalyuzhnaya N.O.<sup>1</sup>

Abramova N. D.<sup>1</sup>

Budanova E. V.<sup>3</sup>

Diakov I. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>3</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry  
of Health of Russia (Sechenov University)

**Резюме.**

Первичная надпочечниковая недостаточность – это заболевание, возникающее вследствие двусторонней деструкции коры надпочечников. Наиболее часто этиологическими факторами являются аутоиммунные нарушения и инфекционные заболевания, что говорит о ключевой роли иммунной системы в развитии данной патологии. Рецепторы врожденного иммунитета являются первыми звеньями в сигнальной сети, приводящей к воспалению. Их активация приводит к запуску транскрипции генов провоспалительных цитокинов, а также интерферонов I типа, которые способствуют дальнейшему разворачиванию воспалительного процесса, активируя как клетки адаптивной иммунной системы, так и врожденного иммунитета. Роль паттерн-распознающих рецепторов и интерферонов I типа ранее была показана при многих аутоиммунных патологиях, но их значение при первичной надпочечниковой недостаточности до сих пор раскрыто недостаточно. Для более широкого понимания происходящих в организме процессов, рецепторы врожденного иммунитета изучаются как на молекулярном, так и генетическом уровнях. Таким образом, целью нашего исследования являлось изучение полиморфных маркеров в генах интерфероновых, NOD- и RIG-подобных рецепторов и их ассоциации с риском развития первичной надпочечниковой недостаточности. Для выполнения поставленной задачи нами было собрано 190 образцов венозной крови от пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью и от условно-здоровых лиц. Далее биоматериал был исследован методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Было выявлено, что из шести изучаемых полиморфных маркеров (rs2257167 в гене *IFNAR1*, rs2229207 в гене *IFNAR2*, rs2075822 в гене *NOD1*, rs8057341 и rs3135499 в гене *NOD2* и rs1990760 в гене *IFIH1*) предикторами риска развития первичной надпочечниковой недостаточности являются только два: rs2257167 (*IFNAR1*) и rs2229207 (*IFNAR2*). Была показана ассоциация гетерозиготных генотипов

полиморфных маркеров rs2257167 (*IFNAR1*) и rs2229207 (*IFNAR2*) с риском развития патологии, а также протективная роль генотипа *CC* полиморфного маркера rs2257167 (*IFNAR1*). Полученные результаты могут быть использованы при ранней диагностике заболевания и для консультирования родственников заболевшего. Также эти данные могут способствовать лучшему пониманию патогенеза первичной надпочечниковой недостаточности и служить основой для дальнейших исследований в области персонализированной медицины. Данные маркеры могут быть также изучены в связи с тяжестью течения первичной надпочечниковой недостаточности, осложнениями, сопутствующими аутоиммунными поражениями других органов и систем, а также в связи с эффективностью проводимой терапии.

**Ключевые слова:** первичная надпочечниковая недостаточность, врожденный иммунитет, паттерн-распознающие рецепторы, рецепторы интерферонов, NOD-подобные рецепторы, RIG-подобные рецепторы, полиморфные маркеры

### **Abstract.**

Primary adrenal insufficiency is a disease resulting from bilateral destruction of the adrenal cortex. The most common etiological factors are autoimmune disorders and infectious diseases, which indicates the key role of the immune system in the development of this pathology. Activation of innate immune receptors leads to transcription of genes for pro-inflammatory cytokines and type I interferons, which contributes to the further development of the inflammatory process, activating both adaptive and innate immunity. The role of pattern recognition receptors and type I interferons has been previously shown in many autoimmune pathologies, but their significance in primary adrenal insufficiency is still not well understood. To gain a broader understanding of the occurring processes, innate immune receptors are being studied at both the molecular and genetic levels. Thus, the purpose of our work was to study polymorphic markers in the genes of interferon, NOD- and RIG-

like receptors and their association with the risk of developing primary adrenal insufficiency. The biomaterial was collected from patients with primary adrenal insufficiency and from healthy individuals and was examined using real-time polymerase chain reaction. It was found that among the six polymorphic markers (rs2257167 in the *IFNAR1* gene, rs2229207 in the *IFNAR2* gene, rs2075822 in the *NOD1* gene, rs8057341 and rs3135499 in the *NOD2* gene and rs1990760 in the *IFIH1* gene), there are only two sufficient predictors of the risk of developing primary adrenal gland disease: rs2257167 (*IFNAR1*) and rs2229207 (*IFNAR2*). The association of heterozygous genotypes of the polymorphic markers rs2257167 (*IFNAR1*) and rs2229207 (*IFNAR2*) with the risk of developing pathology, as well as the protective role of the CC genotype of the polymorphic marker rs2257167 (*IFNAR1*) was shown. The results obtained can be used for early diagnostics of the disease. These data can contribute to a better understanding of the pathogenesis of primary adrenal insufficiency and serve as the basis for further research in the field of personalized medicine. These markers can also be studied in connection with the severity of primary adrenal insufficiency, complications, as well as in connection with the effectiveness of the therapy.

**Key words:** Adrenal Insufficiency, innate immunity, pattern recognition receptors, interferon receptors, NOD-like receptors, RIG-like receptors, Genome-Wide Association Study

**1 Введение.**

2 Первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН) — это опасное  
3 для жизни заболевание, возникающее из-за недостаточной продукции и  
4 нарушения функции глюкокортикоидов. Средняя распространенность 1-НН в  
5 мире составляет 115 на 1 млн населения. Экстраполируя эти данные на РФ (в  
6 2020 г. численность населения составила 146,171 млн), можно заключить, что  
7 распространенность 1-НН составляет примерно 16 810 пациентов [4]. 1-НН  
8 возникает вследствие двусторонней деструкции коры надпочечников и  
9 сопровождается такими клиническими симптомами, как анорексия,  
10 постуральная гипотензия, повышенная утомляемость, мышечные боли и боли  
11 в животе, а также гипонатриемия. Также у пациентов с 1-НН часто развивается  
12 гиперпигментация кожи и возникает повышенная тяга к соли [5]. Причинами  
13 1-НН являются аутоиммунные нарушения, инфекционные заболевания,  
14 метастатическое поражение органа, длительный прием лекарственных  
15 препаратов без коррекции и контроля, а также адреналэктомия. При этом  
16 аутоиммунная деструкция коркового вещества надпочечников составляет  
17 80—85% всех случаев 1-НН [2], а второе место в этиологии заболевания  
18 занимают инфекционные процессы, что говорит о ключевой роли иммунной  
19 системы в развитии данной патологии.

20 Рецепторы врожденного иммунитета являются первыми звеньями в  
21 сигнальной сети, приводящей к воспалению. Среди них различают  
22 трансмембранные белки, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR) и  
23 лектиновые рецепторы С-типа (CLR), и цитоплазматические белки, такие как  
24 рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой (RIG)-I (RLR) и NOD-  
25 подобные рецепторы (NLR) [12]. Активация данных рецепторов приводит к  
26 запуску транскрипции генов провоспалительных цитокинов, а также  
27 интерферонов I типа, которые способствуют дальнейшему разворачиванию  
28 воспалительного процесса, активируя как клетки адаптивной иммунной  
29 системы, так и врожденного иммунитета [1, 3, 9]. Ранее уже была изучена роль  
30 паттерн-распознающих рецепторов и интерферонов I типа во многих  
Russian Journal of Immunology (Russia)

31 аутоиммунных патологиях, таких как воспалительные заболевания  
32 кишечника, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз,  
33 рассеянный склероз, диабет 1 типа и аутоиммунный тиреоидит [6, 10, 14].  
34 Однако на данный момент их роль в патогенезе 1-НН изучена недостаточно  
35 хорошо, несмотря на растущее количество исследований в этой области.  
36 Рецепторы врожденного иммунитета изучаются как на молекулярном, так и  
37 генетическом уровнях, позволяя более широко понять происходящие в  
38 организме человека процессы.

39 Таким образом, целью нашего исследования являлось изучение  
40 полиморфных маркеров в генах интерфероновых, NOD- и RIG-подобных  
41 рецепторов и их ассоциации с риском развития первичной надпочечниковой  
42 недостаточности.

#### 43 **Материалы и методы.**

44 Исследование проводилось при информированном согласии  
45 пациентов. Образцы были предоставлены ФГБУ «НМИЦЭ» МЗ РФ.  
46 Биоматериалом для исследования служила венозная кровь пациентов. Всего  
47 было набрано 190 пробирок: 69 образцов от пациентов с 1-НН и 121 – от  
48 условно-здоровых людей, которые составили контрольную группу. Образцы  
49 хранились и транспортировались с соблюдением принципов холодной цепи.  
50 После поступления в лабораторию, из полученных образцов выделяли ДНК  
51 сорбционным методом при помощи коммерческого набора «РИБО-сорб»  
52 (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ) в соответствии с  
53 инструкцией. Проверка качества выделенной нуклеиновой кислоты  
54 осуществлялась на спектрофотометре Nanodrop 2000® (Thermo Scientific,  
55 США). Далее осуществлялась идентификация полиморфных маркеров в генах  
56 *IFNAR1*, *IFNAR2*, *NOD1*, *NOD2* и rs1 *IFIH1* при помощи полимеразной цепной  
57 реакции в реальном времени. Для этого были использованы специально  
58 синтезированные праймеры и зонды и «Набор реагентов для проведения ПЦР-  
59 РВ» (Синтол, РФ). Статистическая обработка результатов была выполнена с  
60 применением точного критерия Фишера (Fi) (FisherExact.exe, Dr.Haseeb  
Russian Journal of Immunology (Russia)

61 А.Khan, Саудовская Аравия, <http://www.biometrica.tomsk.ru>), критерия  $\chi^2$ ,  
62 критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, расчётом отношения шансов и 95%  
63 доверительного интервала (Microsoft Excel 2016, США).

#### 64 **Результаты и обсуждение.**

65 В ходе настоящего исследования было изучено шесть полиморфных  
66 маркеров в генах рецепторов врожденного иммунитета в группе с 1-НН и  
67 контрольной выборке: rs2257167 в гене *IFNAR1*, rs2229207 в гене *IFNAR2*,  
68 rs2075822 в гене *NOD1*, rs8057341 и rs3135499 в гене *NOD2* и rs1990760 в гене  
69 *IFIH1*. Ранее данные маркеры уже изучались и показали ассоциацию с  
70 развитием некоторых аутоиммунных заболеваний или с особенностями их  
71 течения. Так, например, полиморфный маркер rs3135499 в гене *NOD2* играет  
72 роль в протекании системной красной волчанки [8] и ревматоидного артрита  
73 [7], а rs2075822 в гене *NOD1* ассоциирован с риском развития атопической  
74 экземы и астмы [13]. При надпочечниковых патологиях из шести изучаемых  
75 нами маркеров ранее рассматривался только rs1990760 в гене *IFIH1* в  
76 немецкой и польской популяциях, однако никаких значимых результатов  
77 исследователями получено не было [11, 15].

78 На первом этапе настоящей научной работы мы сравнили полученные  
79 нами данные по распределению аллелей в изучаемых маркерах в контрольной  
80 выборке с данными базы NCBI, результаты были сопоставимыми. Далее была  
81 изучена ассоциация полиморфных маркеров с развитием 1-НН: rs2257167  
82 (*IFNAR1*) и rs2229207 (*IFNAR2*) показали статистическую значимость. Анализ  
83 ассоциации полиморфного маркера rs2257167 в гене *IFNAR1* с риском  
84 развития 1-НН выявил, что гетерозигота в группе с патологией встречается в  
85 2,5 раза чаще, чем в контрольной выборке (частота встречаемости - 0,358 и  
86 0,184 соответственно;  $p < 0,05$ ; OR=2,47, при 95% CI=1,17-5,23). Гомозигота  
87 *CC*, напротив, в контрольной выборке встречалась с частотой 0,175, а в группе  
88 с патологией не встречалась ( $p < 0,01$ ) (Рис.1, Табл.1).



89 Рисунок 1. Распределение частот генотипов полиморфного маркера  
90 rs2257167 в гене *IFNAR1* в группах с надпочечниковой недостаточностью и в  
91 контрольной выборке.

92

93 Также нами была выявлена ассоциация гетерозиготного генотипа  
94 полиморфного маркера rs2229207 в гене *IFNAR2* с риском развития 1-НН.  
95 Генотип *ТС* встречался в группе с патологией с частотой 0,298, а в  
96 контрольной выборке с частотой 0,156 ( $p < 0,05$ ; OR=2,3, при 95% CI=1,02-5,17)  
97 (Рис.2, Табл.1).

98 Рисунок 2. Распределение частот генотипов полиморфного маркера  
99 rs2229207 в гене *IFNAR2* в группах с надпочечниковой недостаточностью и в  
100 контрольной выборке.

101

102 Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов в изучаемых  
103 полиморфных маркерах и результат анализа их ассоциаций с первичной  
104 надпочечниковой недостаточностью. Полужирным выделены статистически  
105 значимые результаты ( $p \leq 0,05$ ).

106

### 107 **Заключение.**

108 1-НН чаще всего является полигенным заболеванием, с  
109 неспецифичными первыми симптомами, что затрудняет его раннюю  
110 диагностику. Тем не менее, чем раньше начнется заместительная терапия, в  
111 которой пациент с 1-НН постоянно нуждается, тем более высокое качество  
112 жизни сохранится у больного. В отсутствии же медицинского вмешательства  
113 1-НН является смертельно опасным заболеванием. Кроме того, своевременная  
114 постановка правильного диагноза может иметь огромное значение для ведения  
115 и мониторинга сопутствующих патологий, а также для консультирования  
116 родственников относительно повышенного риска развития 1-НН. Данные о  
117 геноме могут помочь предсказывать риски возникновения и тяжесть течения  
118 патологического процесса, предположить эффективность проводимой  
Russian Journal of Immunology (Russia)

119 терапии, обеспечить возможность выбора наиболее подходящей тактики  
120 лечения, а также поспособствовать лучшему пониманию патогенеза 1-НН. В  
121 ходе нашего исследования была показана ассоциация гетерозиготных  
122 генотипов полиморфных маркеров rs2257167 в гене *IFNAR1* и rs2229207 в гене  
123 *IFNAR2* с риском развития 1-НН, а также протективная роль генотипа *CC*  
124 полиморфного маркера rs2257167 в гене *IFNAR1*.

125 **Благодарности.**

126 Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам ФГБУ  
127 «НМИЦЭ» МЗ РФ член-корреспонденту РАН, профессору, доктору  
128 медицинских наук, врачу высшей квалификационной категории Трошиной  
129 Екатерине Анатольевне и кандидату медицинских наук, врачу-эндокринологу  
130 Нуралиевой Нуране Фейзуллаевне и сотруднику ФГНУ «НИИВС им. И. И.  
131 Мечникова» кандидату биологических наук Дьякову Илье Николаевичу.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов в изучаемых полиморфных маркерах и результат анализа их ассоциаций с первичной надпочечниковой недостаточностью. Полужирным выделены статистически значимые результаты ( $p \leq 0,05$ ).

Table 1. Distribution of allele and genotype frequencies in the studied polymorphic markers and results of analysis of their associations with primary adrenal insufficiency. Statistically significant results ( $p \leq 0.05$ ) are highlighted in bold.

Однонуклеотидный полиморфный маркер/ Allele/Genotype	Частота / Frequency		Fi	$\chi^2$	p	OR	95% CI	
	Первичная надпочечниковая недостаточность	Контрольная группа/Healthy controls						
IFNAR1 rs2257167	G	0,821	0,733	0,093	2,978	p>0,05	1,668	0,93 – 2,99
	C	0,179	0,267					
	GG	0,642	0,641	1,000	0,000 <sub>1</sub>	p>0,05	1,003	0,5 – 2
	<b>GC</b>	<b>0,358</b>	<b>0,184</b>	<b>0,019</b>	<b>5,752</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>2,471</b>	<b>1,17 – 5,23</b>
	<b>CC</b>	<b>0,000</b>	<b>0,175</b>	<b>0,000<sub>4</sub></b>	<b>8,828</b>	<b>p&lt;0,01</b>	—	—
IFNAR2 rs2229207	T	0,809	0,821	0,873	0,070	p>0,05	0,920	0,5 – 1,71
	C	0,191	0,179					
	TT	0,660	0,743	0,334	1,132	p>0,05	0,670	0,32 – 1,4
	<b>TC</b>	<b>0,298</b>	<b>0,156</b>	<b>0,050</b>	<b>4,153</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>2,296</b>	<b>1,02 – 5,17</b>
	CC	0,043	0,101	0,346	0,800	p>0,05	0,396	0,08 – 1,86
NOD1 rs2075822	A	0,778	0,767	1,000	0,039	p>0,05	1,065	0,57 – 2
	G	0,222	0,233					
	AA	0,583	0,558	0,850	0,070 <sub>4</sub>	p>0,05	1,107	0,52 – 2,35
	AG	0,389	0,417	0,848	0,088	p>0,05	0,891	0,42 – 1,91

	GG	0,028	0,025	1,000 0	0,259	p>0,05	1,114	0,11 – 11,05
NOD2 rs8057341	G	0,743	0,657	0,193	1,828	p>0,05	1,510	0,83 – 2,75
	A	0,257	0,343					
	GG	0,486	0,390	0,333	1,025	p>0,05	1,478	0,69 – 3,16
	GA	0,514	0,534	0,850	0,042	p>0,05	0,924	0,43 – 1,97
	AA	0,000	0,076	0,120	1,626	p>0,05	—	—
NOD2 rs3135499	A	0,657	0,632	0,777	0,142	p>0,05	1,114	0,64 – 1,95
	C	0,343	0,368					
	AA	0,314	0,265	0,667	0,327 8	p>0,05	1,272	0,56 – 2,9
	AC	0,686	0,735	0,667	0,328	p>0,05	0,786	0,35 – 1,79
	CC	0,000	0,000	—	—	—	—	—
IFIH1 rs1990760	T	0,500	0,590	0,172	2,179	p>0,05	0,695	0,43 – 1,13
	C	0,500	0,410					
	TT	0,343	0,216	0,176	2,297	p>0,05	1,891	0,82 – 4,34
	TC	0,657	0,748	0,385	1,098	p>0,05	0,647	0,29 – 1,47
	CC	0,000	0,036	0,573	0,297	p>0,05	—	—

*Примечание: В таблице даны следующие статистические параметры: Fi (F-test, F-критерий) – значение p-value по точному двустороннему критерию Фишера;  $\chi^2$  (Pearson Chi-square test) – критерий согласия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса; p (p-value) – уровень значимости по критерию согласия Пирсона с поправкой Йейтса; OR (Odds ratio) – отношение шансов; CI95% (Confidence interval 95%) – 95% доверительный интервал.*

*Note: The table contains the following statistical parameters: Fi (F-test, F-criterion) - p-value according to Fisher's exact two-sided test;  $\chi^2$  (Pearson Chi-square test) - Pearson Chi-square goodness-of-fit test with Yates correction; p (p-value) – level of significance according to Pearson's goodness-of-fit test with Yates' correction; OR - odds ratio; CI95% - 95% confidence interval.*

## РИСУНКИ

Рисунок 1. Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs2257167 в гене *IFNAR1* в группах с надпочечниковой недостаточностью и в контрольной выборке.

Figure 1. Distribution of genotype frequencies of the polymorphic marker rs2257167 in the *IFNAR1* gene in groups with adrenal insufficiency and in control group.

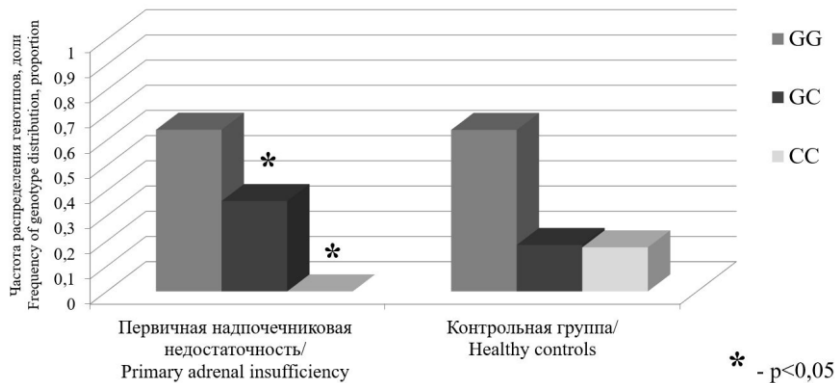
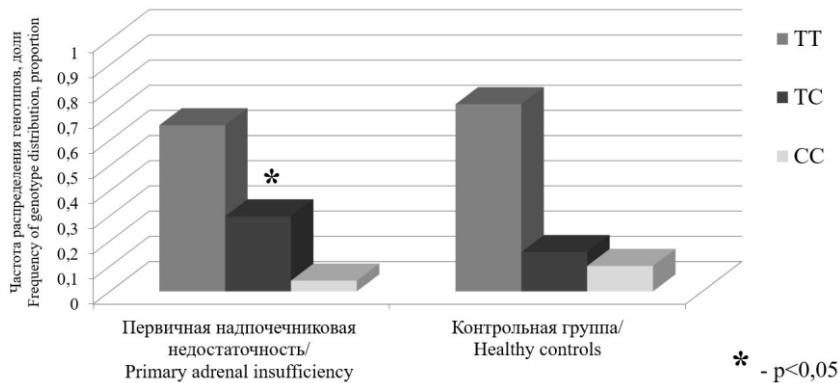


Рисунок 2. Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs2229207 в гене *IFNAR2* в группах с надпочечниковой недостаточностью и в контрольной выборке.

Figure 2. Distribution of genotype frequencies of the polymorphic marker rs2229207 in the *IFNAR2* gene in groups with adrenal insufficiency and in the control group.



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

#### Рассказова Надежда Дмитриевна

младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.  
Мечникова»

Москва, 105064 Малый Казенный пер., 5А, Лаборатория молекулярной  
иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и  
сывороток им. И.И. Мечникова»

Телефон для связи: +7 903 560-09-52

e-mail: neonovita@mail.ru

#### Rasskazova Nadezhda Dmitrievna

junior researcher fellow of Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov  
Research Institute of Vaccines and Sera

Laboratory of Molecular Immunology I. Mechnikov Research Institute of Vaccines  
and Sera, 105064 Maly Kazenny per., 5A, Moscow

+7 903 560-09-52

e-mail: neonovita@mail.ru

### Блок 2. Информация об авторах

Меремьянина Екатерина Андреевна<sup>1, 2</sup> – к.м.н., научный сотрудник  
лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-  
исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,  
старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская  
медицинская академия непрерывного профессионального образования».

Meremyanina Ekaterina Andreevna<sup>a, b</sup> – Ph.D. Laboratory of Molecular  
Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution I. I. Mechnikov  
Research Institute of Vaccines and Sera, Senior Lecturer, Department of Virology,  
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Калюжная Наталия Олеговна<sup>1</sup> – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Kalyuzhnaya Natalia Olegovna<sup>a</sup> – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

Абрамова Наталья Дмитриевна<sup>1</sup> – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Abramova Natalya Dmitrievna<sup>a</sup> - Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

Буданова Елена Вячеславовна<sup>3</sup> – к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России

Budanova Elena Viacheslavovna<sup>c</sup> – Candidate of medical science, assistant professor of The Department of microbiology, virology and immunology, Erisman Institute of Public Health (and Healthcare Management), Sechenov University.

Дьяков Илья Николаевич<sup>1</sup> – к.б.н., заведующий лаборатории биосинтеза иммуноглобулинов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Diakov Ilya Nikolaevich<sup>a</sup> – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

### **Блок 3. Метаданные статьи**

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**ASSOCIATION OF POLYMORPHIC MARKERS IN INNATE IMMUNITY RECEPTOR GENES WITH THE RISK OF PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY**

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

Полиморфизмы при гипокортицизме

Polymorphisms in hypocortisolism

**Ключевые слова:** первичная надпочечниковая недостаточность, врожденный иммунитет, паттерн-распознающие рецепторы, рецепторы интерферонов, NOD-подобные рецепторы, RIG-подобные рецепторы, полиморфные маркеры

**Key words:** Adrenal Insufficiency, innate immunity, pattern recognition receptors, interferon receptors, NOD-like receptors, RIG-like receptors, Genome-Wide Association Study

Раздел Объединенный иммунологический форум 2024

Количество страниц текста – 5

Количество таблиц – 1

Количество рисунков – 2

Дата поступления: 01.04.2024



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
[1]	Ганковская Л.В., Хелминская Н.М., Молчанова Е.А., Свитич О.А. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – №2. – С. 100-107.	Gankovskaya L.V., Khelminskaya N.M., Molchanova E.A., Svitich O.A. Role of innate immunity factors in periodontitis pathogenesis. <i>Journal of microbiology epidemiology immunobiology</i> . 2016, no.2, pp. 100-107.	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=30496306">https://elibrary.ru/item.asp?id=30496306</a> <a href="https://cyberleninka.ru/article/n/rol-faktorov-vrozhdennogo-immuniteta-v-patogeneze-parodontita/viewer">https://cyberleninka.ru/article/n/rol-faktorov-vrozhdennogo-immuniteta-v-patogeneze-parodontita/viewer</a>
[2]	Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Бузиашвили И.И. Этиологические аспекты первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Проблемы Эндокринологии. – 1998. – Т. 44, №4. – С. 46-51.	Melnichenko G.A., Fadeev V.V., Buziashvili I.I. Etiological aspects of primary chronic adrenal insufficiency. <i>Problems of Endocrinology</i> . 1998, Vol. 44, no.4, pp. 46-51.	doi:10.14341/probl11574
[3]	Свитич О.А., Ганковская Л.В., Рахманова И.В., Зайцева И.А., Ганковский В.А. Ассоциация полиморфных маркеров, локализованных в 5'-нетранслируемой области гена DEFb1, с гипертрофией аденоидных вегетаций. // Вестник Российского Государственного	Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Rakhmanova I.V., Zaytseva I.A., Gankovskiy V.A. The association of polymorphic markers in the 5'-untranslated region of the Defb1 gene with adenoid hypertrophy vegetations.	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=17935691">https://elibrary.ru/item.asp?id=17935691</a>

	Медицинского университета. – 2012. – №3. – С. 59–62	<i>Bulletin of Russian State Medical University. 2012, no.3, pp. 59–62</i>	
[4]	Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. Анализ распространенности и заболеваемости надпочечниковой недостаточностью в мире // Атеросклероз. – 2022. – Т.18, №4. – С. 426-429.	Yukina M.Y., Nuralieva N. F., Troshina E. A. Analysis of prevalence and incidence of adrenal insufficiency in the world. <i>Atherosclerоз. 2022, Vol. 18, no.4, pp. 426-429.</i>	doi:10.52727/2078-256X-2022-18-4-426-429
[5]	Buonocore F., Achermann J.C. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. <i>Clin endocrinol.</i> , 2020, Vol. 92, no. 1, pp. 11-20.	-	doi:10.1111/cen.14109
[6]	Chen L., Cao S.Q., Lin Z.M., He S.J, Zuo J.P. NOD-like receptors in autoimmune diseases. <i>Acta Pharmacol. Sin.</i> , 2021, Vol. 42, no. 11, pp. 1742–1756.	-	doi:10.1038/s41401-020-00603-2

[7]	Ehtesham N., Alani B., Mortazavi D., Azhdari S., Kenarangi T., Esmaeilzadeh E., Pakzad B. Association of rs3135500 and rs3135499 Polymorphisms in the MicroRna-binding Site of Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2 (NOD2) Gene with Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. Iran. J. Allergy Asthma Immunol., 2021, Vol.20, no. 2, pp. 178-187.	-	PMID: 33904676.
[8]	Esmaeilzadeh E., Saghi M., Hassani M., Davar S., Alani B., Pakzad B., Ghobakhloo S., Khosravi S., Sabet M.N. Strong association of common variants in the miRNA-binding site of NOD2 gene with clinicopathological characteristics and disease activity of systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol., 2021, Vol. 40, no.11, pp. 4559-4567	-	doi:10.1007/s10067-021-05812-6
[9]	Ivashkiv L.B, Donlin L.T. Regulation of type I interferon responses. Nat. Rev. Immunol., 2014, Vol. 14, no. 1, pp. 36-49.	-	doi:10.1038/nri3581
[10]	Jiang J., Zhao M., Chang C., Wu H., Lu Q. Type I Interferons in the Pathogenesis and	-	doi:10.1007/s12016-020-08798-2

	Treatment of Autoimmune Diseases. Clin. Rev. Allergy Immunol.. 2020, Vol.59, no. 2 pp. 248-272.		
[11]	Penna-Martinez M., Ramos-Lopez E., Robbers I., Kahles H., Hahner S., Willenberg H., Reisch N., Seidl C., Segni M., Badenhoop K. The rs1990760 polymorphism within the IFIH1 locus is not associated with Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. BMC Med. Genet., 2009, Vol. 4, no. 10, pp. 126.	-	doi:10.1186/1471-2350-10-126
[12]	Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell., 2010, Vol. 140, no. 6, pp. 805-820.	-	doi:10.1016/j.cell.2010.01.022
[13]	Weidinger S., Klopp N., Rummeler L., Wagenpfeil S., Novak N., Baurecht H.J., Groer W., Darsow U., Heinrich J., Gauger A., Schafer T., Jakob T., Behrendt H., Wichmann H.E., Ring J., Illig T. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related	-	doi:10.1016/j.jaci.2005.02.034

	phenotypes. J. Allergy Clin. Immunol., 2005, Vol. 116, no. 1, pp. 177-84.		
[14]	Zhang Y., Liu J., Wang C., Liu J., Lu W. Toll-Like Receptors Gene Polymorphisms in Autoimmune Disease. Front. Immunol., 2021, no. 12, pp. 672346.	-	doi:10.3389/fimmu.2021.672346
[15]	Zurawek M., Fichna M., Januszkiewicz D., Fichna P., Nowak J. Polymorphisms in the interferon-induced helicase (IFIH1) locus and susceptibility to Addison's disease. Clin. Endocrinol., 2013, Vol. 78, no. 2, pp. 191-6.	-	doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04497.x.