

ОЦЕНКА ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ -819С/Т, -592С/А IL-10 У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ КАК ГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА РИСКА

© 2019 г. Д. С. Сташкевич^{1*}, Т. А. Сулова^{1,2}, А. Л. Бурмистрова¹

*E-mail: stashkevich_dary@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия;

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

Поступила: 01.03.2019. Принята: 14.03.2019

В исследовании проведена оценка распределения частот встречаемости аллелей, генотипов и комбинаций генотипов, образованных SNPs -819, -592 IL-10. Установлено, в группе больных РА распределение соответствует таковому в европеоидных популяциях. Не выявлена ассоциация генетического полиморфизма SNPs -819, -592 IL-10 с предрасположенностью к РА у русских Челябинской области.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, интерлейкин 10, ревматоидный артрит

DOI: 10.31857/S102872210006978-0

Адрес: 454001 Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129, ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», биологический факультет, Сташкевич Дарья Сергеевна.
Тел.: +7 (351) 799 71 54

E-mail: stashkevich_dary@mail.ru

Авторы:

Сташкевич Д. С., канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия;

Сулова Т. А., канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», зав. ОМБД ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», Челябинск, Россия;

Бурмистрова А. Л., д-р мед. наук, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия.

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся синовитом и постоянным воспалением суставов, одним из ключевых компонентов которого является дисбаланс про/противовоспалительных цитокинов [1]. Синовиальные макрофаги и фибробласты синтезируют в суставе множество провоспалительных факторов, вовлеченных в цитокиновые сети, включая IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , запускающие деструктивные процессы в хрящевой ткани. Провоспалительные

цитокины могут быть уравновешены супрессирующими цитокинами, например IL-10, однако, их концентрации в синовиальной ткани ниже требуемых для подавления воспаления [2, 3]. Интерлейкин-10 (IL-10) является наиболее мощным противовоспалительным цитокином благодаря своей способности подавлять активацию макрофагов и презентацию антигена, а также выступать в роли ингибиторного фактора во время активации В-клеток и секреции аутоантител, провоспалительных цитокинов в суставах больных ревматоидным артритом [2]. Во многих исследованиях по всему миру изучается ассоциация генетического полиморфизма IL-10 с индивидуальной генетической восприимчивостью к РА, но результаты противоречивы [2, 3]. Три полиморфных сайта -1082, -819, -592 в промоторной области гена IL-10, ассоциированные, согласно литературным данным, с продукцией IL-10 [4], исследуются во всем мире на взаимосвязь с предрасположенностью к ревматоидному артриту [3, 5].

Цель: оценить дискриминацию распределения аллелей и генотипов и комбинаций генотипов SNPs -819 С/Т, -592 С/А IL-10 в группах больных ревматоидным артритом и условно здоровых лиц русской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа относится к ретроспективному типу исследований «случай-контроль». Исследуемые группы: 77 больных РА, 135 практически здоровых лиц русской популяции [1]. В группу контроля входили потенциальные доноры стволовой клетки ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови». Принадлежность к популяционной группе оценивалась согласно рекомендациям Международного Уоркшопа (1980 г., Лос-Анджелес, США). Определение SNPs в полиморфных сайтах -819С/Т и -592С/А гена IL-10 проводилось аллель-специфической ПЦР реактивами ООО НПФ «Литех» (г. Москва) с последующей УФ-детекцией результатов в 3% агарозном геле. Статистическая обработка проводилась стандартными иммуногенетическими методами: для степени свободы =1 – критерии χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса, точный двухсторонний критерий Фишера, отношение шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (CI). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$; для промежуточных значений p ($0,05 \leq p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе было проведено сравнение наблюдаемых частот генотипов с ожидаемыми, согласно равновесию Харди-Вайнберга в исследуемых группах. Наблюдаемые в исследовании доли генотипов в выборках больных РА и практически здоровых лиц русской популяции соответствуют ожидаемым, данные популяции находятся в состоянии равновесия. При сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов SNPs -819 С/Т, -592 С/А IL-10 между исследуемыми выборками не выявлено значимых различий. Распределение частот у больных РА соответствовало таковому в популяциях европеоидного происхождения: низкая частота аллеля с заменой и его гомозиготного генотипа, частота гетерозиготных генотипов колебалась в диапазоне от 35% до 39%, преобладание носительства предкового аллеля и его гомозиготного генотипа. При оценке комбинаций генотипов -819 С/Т и -592 С/А в выборках больных РА и практически здоровых лиц установлено, что в группе больных РА носительство гомозиготного генотипа по редкому аллелю -819 Т/Т сопровождается носительством генотипа -592 А/А (гомозигота по аллелю с за-

меной), тогда как в группе сравнения подобной картины не наблюдалось. Для обеих выборок было характерно преобладание комбинаций дигетерозиготных генотипов «-819 С/Т -592 С/А» (32% vs 32%) и комбинаций гомозиготных генотипов по предковому аллелю «-819 С/С -592 С/С» (58% vs 51%). Подобное распределение генотипов может объясняться наличием неравновесного сцепления при формировании гаплотипов.

Таким образом, в нашем исследовании не подтвердился вклад генетического полиморфизма в точках -819 С/Т и -592 С/А гена IL-10 в формирование восприимчивости к ревматоидному артриту у русских Челябинской области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Сташкевич Д. С.* Аллели и генотипы генов основных цитокинов и их межгенные и внутривыгодные связи в ассоциации с ревматоидным артритом у русской и башкирской популяций. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Челябинск, 2009, 23с. [*Stashkevich D. S.* Alleles and genotypes of the main cytokine genes and their intergenic and intragenic connections in association with rheumatoid arthritis in the Russian and Bashkir populations. Extended abstract of candidate's thesis, Chelyabinsk, 2009, 23 p.]
2. *Zhang T.-P., Lv, T.-T., Xu, S.-Z., Pan, H.-F., & Ye, D.-Q.* Association of interleukin-10 gene single nucleotide polymorphisms with rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Postgraduate Medical Journal*, 2018, 94(1111), pp. 284–288.
3. *Liu Q., Yang J., He I H., Yu Y., Lyu J.* Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical Rheumatology*, 2018, available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4329-2>
4. *Аклеев А. А., Блинова Е. А., Котикова А. И.* Особенности цитокинового профиля и связи полиморфизмов генов иммунной системы с уровнями сывороточных цитокинов у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. *Российский иммунологический журнал*, 2018, Т. 12 (21), № 3 С. 199–204. [*Akleev A. A., Blinova E. A., Kotikova A. I.* Peculiarities of the cytokine profile and the association of polymorphisms of the immune system genes with the levels of serum cytokines in persons exposed to chronic radiation exposure. *The Russian Immunological Journal*, 2018, Vol. 12 (21), No. 3, p. 199–204.]
5. *Lagha A., Zidi S., Stayoussef M., Gazouani E., Kochkar R., Kochbati S., Almawi W.Y., Yacoubi-Loueslati B.* Interleukin-1 β , Interleukin-1-Ra, Interleukin-10, and tumor necrosis factor- α polymorphisms in Tunisian patients with rheumatoid arthritis. *Pathol Biol*, 2015, 63(4–5), pp.179–84.

**EVALUATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS
-819C/T, -592C/A IL-10 IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
AS A GENETIC RISK FACTOR**

© 2019 D. S. Stashkevich^{1*}, T. A. Suslova^{1,2}, A. L. Burmistrova¹

*E-mail: stashkevich_dary@mail.ru

¹Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia;

²Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russia

Received: 01.03.2019. **Accepted:** 14.03.2019

The frequency distribution of the occurrence of alleles, genotypes and combinations of genotypes formed by SNPs -819, -592 IL-10 was assessed in this research. It was established that in the group of patients with RA, the distribution corresponds to that in European populations. No association of genetic polymorphism of SNPs -819, -592 IL-10 with a predisposition to RA in the Russians of the Chelyabinsk region was found.

Key words: genetic polymorphism, interleukin 10, rheumatoid arthritis

Authors:

Stashkevich D. S., ✉ cand. biol. Sci., Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Biological Faculty, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia. **E-mail:** stashkevich_dary@mail.ru;

Suslova T. A., cand. med. Sci., Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Biological Faculty, Chelyabinsk State University, head. OMBD Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Station, Chelyabinsk, Russia;

Burmistrova A. L., dr. med. Sci., Head of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia.