

SNP ГЕНОВ МЕДИАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Татаркова Е.А.¹, Тугуз А.Р.¹, Шумилов Д.С.¹, Муженя Д.В.²,
Руденко К.А.², Смольков И.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

² ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

Резюме. Типирование аллельных вариантов SNPs генов может быть использовано в предиктивной медицине и при определении мишеней для наиболее эффективной стратегии лечения различных заболеваний.

Цель работы – исследовать ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов спектра генов воспаления – *IL10* (C819T; rs1800871; C592A; rs1800872), *IL4* (C589T; rs2243250), фиброза – *TGFβ1* (G915C; rs1800471), *MMP1* (1607insG; rs1799750), апоптоза – *TNFRSF11B* (G1181C; rs2073618), вазоконстрикции – *CRP* (C3872T; rs1205), *CYP1A1* (A2454G; rs1048943), эндотелиальной дисфункции – *EDN1* (G925T; rs5370), *NOS3* (C786T; rs2070744) с развитием ИБС, РМЖ, БА и угрожающего выкидыша на ранних сроках беременности у жителей Республики Адыгея.

Образцы ДНК неродственных доноров и больных (n = 74) с верифицированными в условиях лечебно-профилактических учреждений г. Майкопа Республики Адыгея (РА) диагнозами «бронхиальная астма» (n = 13), «ишемическая болезнь сердца» (n = 10), «рак молочной железы» (n = 10), угрожающим выкидышем в первом триместре беременности (n = 8) выделены из лейкоцитов периферической крови и типированы методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результатов на коммерческих тест-системах НПФ «Литех», Москва.

В исследовании на примере жителей РА экспериментально доказана статистическая значимость «нормального» *Arg25*-аллельного варианта гена *TGFβ1* ($p \leq 0,05$; $F = 0,038$; $OR = 3,231$; $95\% CI = 1,081-9,656$) в развитии бронхиальной астмы. Для групп с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и нарушениями гестационного процесса достоверных различий по SNP *rs1800471* гена *TGFβ1* не выявлено ($p > 0,05$). Распределение частот аллельных вариантов *C786T* гена *NOS3*, *G1181C* гена *TNFRSF11B*, *1607insG* гена *MMP1*, *G925T* гена *EDN1* и *A2454G* гена *CYP1A1* у обследованных больных с ИБС, РМЖ и в контрольной группе достоверно не различаются ($p > 0,05$). Статистическая значимость частот аллельных вариантов *rs1799750* гена *MMP1* при угрозе раннего выкидыша в I три-

Адрес для переписки:

Татаркова Елена Анатольевна
ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет»
385000, Россия, Республика Адыгея, г. Майкоп,
ул. Первомайская, 208.
Тел.: 8 (962) 872-39-35.
Факс: 8 (8772) 57-02-73.
E-mail: warmwild@yandex.ru

Address for correspondence:

Tatarkova Elena A.
Adyghe State University
385000, Russian Federation, Republic of Adygheya,
Maikop, Pervomayskaya str., 108.
Phone: 7 (962) 872-39-35.
Fax: 7 (8772) 57-02-73.
E-mail: warmwild@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.А. Татаркова, А.Р. Тугуз, Д.С. Шумилов,
Д.В. Муженя, К.А. Руденко, И.В. Смольков
«SNP генов медиаторов иммунного ответа и
предрасположенность к развитию социально значимых
заболеваний» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24,
№ 4. С. 751-764.

doi: 10.15789/1563-0625-SGO-2380

© Татаркова Е.А. и соавт., 2022

For citation:

E.A. Tatarkova, A.R. Tuguz, D.S. Shumilov, D.V. Muzhenya,
K.A. Rudenko, I.V. Smolkov "SNP genes of immune response
mediators and predisposition to development of socially
significant diseases", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 4,
pp. 751-764.

doi: 10.15789/1563-0625-SGO-2380

DOI: 10.15789/1563-0625-SGO-2380

местре и у женщин с физиологическим течением беременности ($F = 0,096$; $p \leq 0,05\%$: $OR = 6,0$) приближается к достоверной, но с доверительным интервалом, пересекающим единицу ($95\% CI = 0,980-36,716$), что требует дальнейших исследований.

Полученные данные позволяют не только диагностировать предрасположенность к БА, но и разработать комплекс профилактических мероприятий с учётом индивидуальных особенностей каждого больного.

Ключевые слова: *IL10, IL4, TGFβ1, TNFRSF11B, CRP, EDN1, CYP1A1, NOS3, MMP1, бронхиальная астма, угроза прерывания беременности, рак молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, воспаление*

SNP GENES OF IMMUNE RESPONSE MEDIATORS AND PREDISPOSITION TO DEVELOPMENT OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES

Tatarkova E.A.^a, Tuguz A.R.^a, Shumilov D.S.^a, Muzhenya D.V.^b, Rudenko K.A.^b, Smolkov I.V.^a

^a Adyghe State University, Maikop, Republic of Adygeya, Russian Federation

^b Maikop State Technological University, Maikop, Republic of Adygeya, Russian Federation

Abstract. Allele typing of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) may be used in predictive medicine and to determine targets for the most effective treatment strategies for various diseases. The purpose of the present work was to investigate the association between the SNPs of inflammatory genes, e.g., *IL10* (*C819T*; *rs1800871*; *C592A*; *rs1800872*); *IL4* (*C589T*; *rs2243250*); fibrosis-related factors – *TGFβ1* (*G915C*; *rs1800471*); *MMP1* (*1607insG*; *rs1799750*); apoptosis-regulators (*TNFRSF11B G1181C*; *rs2073618*); vasoconstricting factors (*CRP C3872T*; *rs1205*); *CYP1A1* (*A2454G*; *rs1048943*), endothelial dysfunction (*EDN1 G925T*; *rs5370*); (*NOS3 C786T*; *rs2070744*) and development of coronary heart disorders, breast cancer, bronchial asthma (BA) and threatened miscarriage in early pregnancy among population of the Republic of Adygea.

DNA samples of unrelated donors and patients ($n = 74$) with verified diagnoses of bronchial asthma ($n = 13$), coronary heart disease ($n = 10$), breast cancer ($n = 10$) and threatened miscarriage in the first trimester of pregnancy ($n = 8$) were isolated from peripheral blood leukocytes and typed by allele-specific polymerase chain reaction with electrophoretic detection of results using commercial tests-systems of NPF “Litech”, Moscow.

The study in a group of Adygea residents has revealed the statistical significance for the “normal” *Arg25*-allelic variant of the *TGFβ1* gene ($p \leq 0.05$; $F = 0.038$; $OR = 3.231$; $95\% CI = 1.081-9.656$) in the development of bronchial asthma. There were no significant differences in SNP *rs1800471* of the *TGFβ1* gene in the groups with cardiovascular, oncological diseases and gestational disorders ($p > 0.05$). The frequency distribution of allelic variants *NOS3 C786T*; *TNFRSF11B G1181C*; *1607insG* of the *MMP1* gene; *G925T* of the *EDN1* gene, and *CYP1A1 2454G* in the examined patients with cardiovascular disease and breast cancer did not significantly differ from the control group ($p > 0.05$). The statistical significance for the frequency of allelic variants *rs1799750* (*MMP1* gene) in cases of threatened early miscarriage and in women with a physiological course of pregnancy ($F = 0.096$; $p \leq 0.05\%$: $OR = 6.0$) was close to reliable, but with a confidence interval > 1.0 ($95\% CI = 0,980-36,716$), thus requiring further research.

The obtained data could be sufficient in order to suggest predisposition for bronchial asthma, as well as to develop a set of preventive measures taking into account the individual characteristics of each patient.

Keywords: *IL10, IL4, TGFβ1, TNFRSF11B, CRP, EDN1, CYP1A1, NOS3, MMP1, single-nucleotide polymorphisms, bronchial asthma, pregnancy loss, breast cancer, cardiovascular diseases, inflammation*

Работа выполнена на базе иммуногенетической лаборатории Научно-исследовательского института комплексных проблем Адыгейского государственного университета.

Введение

Ключевые этапы физиологических и патологических процессов регулируются эндогенными низкомолекулярными соединениями — посредниками (медиаторами), которые продуцируются в очаге повреждения, запускают цитокиновый каскад и действуют синергично на системном уровне. К основным механизмам развития и прогрессирования неинфекционных заболеваний относят: воспаление (*IL10*, *IL4*), фиброз (*TGFβ1*), эндотелиальную дисфункцию (*NOS*), нарушение метаболизма ксенобиотиков (*CYP1A1*) и др. Гиперпродукция про-/противовоспалительных медиаторов, молекул адгезии и других факторов, обусловленная мутациями соответствующих генов, трансформация моноцитов/макрофагов, миоцитов и клеток иммунной системы могут усугублять течение мультифакториальных заболеваний [6, 7, 9].

Генетически детерминированные реакции организма на экзо- и эндогенное флогогенное воздействие повреждающих факторов относятся к фундаментальным общебиологическим проблемам, т.к. большинство (70-80%) нозологий

человека ассоциированы с воспалительными процессами, протекающими с максимальным напряжением компенсаторных механизмов организма [10]. В международных базах данных (NCBI, PubMed, Medline, HuGe Navigator, Elsevir, Springer, Scopus, Science Research Portal, Science Direct, Google Scholar, КиберЛенинка) опубликованы результаты многоцентровых исследований по наследуемым единичным нуклеотидным полиморфизмам (SNPs — single nucleotide polymorphisms) промоторных регионов генов, ассоциированных с мультифакториальными социально значимыми заболеваниями: онкологическими, сердечно-сосудистыми (ССЗ), хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями легких (бронхиальная астма — БА), сахарным диабетом, невынашиванием беременности и другими нозологиями, влияющими на демографические показатели. Аллельные варианты генов, определяющие уникальный генетический профиль, оказывают специфическое модулирующее действие на функционирование биохимических каскадов, индивидуальный ответ организма [2, 3, 6, 7, 9, 13]. Поиск и анализ SNPs, регулирующих экспрессию генов воспалительного ответа, становится важной задачей предиктивной (предсказательной) досимптоматической диагностики для осуществления превентивных мер [2, 3, 4, 6, 7, 10] (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ГЕНЫ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В РАЗВИТИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И ПАТОГЕНЕЗ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (БАЗА ДАННЫХ HuGE NAVIGATOR)*

TABLE 1. MAIN GENES INVOLVED IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES AND THE PATHOGENESIS OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES (HuGE NAVIGATOR DATABASE)*

Ген Gene	Общее количество публикаций Total number of publications	Количество метаанализов Number of meta-analyses	Ген Gene	Общее количество публикаций Total number of publications	Количество метаанализов Number of meta-analyses
<i>TNF</i>	504	19	<i>TGFβ1</i>	128	6
<i>IL6</i>	474	15	<i>IL4</i>	125	4
<i>IL10</i>	347	11	<i>PTGS2</i>	119	6
<i>IL1B</i>	338	9	<i>APOE</i>	118	5
<i>CRP</i>	219	6	<i>NOS3</i>	66	0
<i>IL1RN</i>	162	6	<i>TNFRSF11B</i>	31	2
<i>TLR4</i>	159	3	<i>MMP1</i>	18	0
<i>IL1A</i>	139	5	<i>EDN1</i>	15	0
<i>IL8</i>	133	2	<i>CYP1A1</i>	13	1

Примечание. Указаны названия генов, число публикаций по которым превышает 100 ($n \geq 100$), а также те гены, которые были рассмотрены в данной работе (выделены полужирным шрифтом). Дата обращения: декабрь 2020. * – Поискный запрос: Inflammation [Воспаление].

Note. The names of the genes whose number of publications exceeds 100 ($n \geq 100$), as well as those genes that were considered in this paper are indicated (in bold). Accessed: December 2020. * – Search query: Inflammation.

В связи с вышеизложенным, представляется целесообразным исследовать ассоциацию полиморфизмов генов цитокинов (интерлейкинов *IL10*, *IL4*, фактора некроза опухоли альфа – *TNF α*) и их растворимых рецепторов (*TNFRSF11B*), ростовых факторов (трансформирующий фактор роста бета – *TGF β 1*), молекул адгезии, внеклеточных Zn-зависимых эндопептидаз (матриксных металлопротеиназ – MMP), эндотелиальной синтазы оксида азота третьего типа (*NOS3*) и других медиаторов, вовлеченных в патофизиологические механизмы развития ишемической болезни сердца (ИБС), БА, рака молочной железы (РМЖ), гестационных осложнений. Типирование аллельных вариантов SNPs генов может быть использовано в предиктивной медицине и при определении мишеней для наиболее эффективной стратегии лечения различных заболеваний [6, 25].

Цель исследования – типировать аллельные варианты генов медиаторов иммунной системы *IL10* (*C819T*; *rs1800871*; *C592A*; *rs1800872*), *IL4* (*C589T*; *rs2243250*), *TGF β 1* (*G915C*; *rs1800471*), *TNFRSF11B* (*G1181C*; *rs2073618*), *CRP* (*C3872T*; *rs1205*), *EDN1* (*G925T*; *rs5370*), *CYP1A1* (*A2454G*; *rs1048943*), *NOS3* (*C786T*; *rs2070744*), *MMP1* (*1607insG*; *rs1799750*) у жителей Республики Адыгея при ИБС, РМЖ, БА и угрожающем выкидыше на ранних сроках беременности.

Материалы и методы

Всего обследовано 74 жителя Республики Адыгея (РА), распределенных в зависимости от исследуемой нозологии на 6 групп: 1) БА ($n = 13$) – больные пульмонологического отделения Адыгейской республиканской клинической больницы (АРКБ, г. Майкоп) 24–59 лет (средний возраст $45,5 \pm 11$) с тяжелыми формами бронхиальной астмы, диагностированными в соответствии с критериями GINA (2011); 2) ИБС ($n = 10$) – пациенты неврологического и нейрохирургического отделений АРКБ, 34–56 лет (средний возраст $42 \pm 6,9$) с верифицированным диагнозом «ишемическая болезнь сердца»; 3) РМЖ ($n = 10$) – женщины Адыгейского республиканского клинического онкологического диспансера (АРКОД) 34–58 лет (средний возраст $48 \pm 8,6$) с гистологически верифицированными диагнозами «злокачественные новообразования женских репродуктивных органов» (аденокарцинома молочной железы) в период после оперативного вмешательства; 4) угроза выкидыша ($n = 8$) – женщины 19–31 лет (средний возраст $26,2 \pm 4,4$) с угрозой прерывания беременности на ранних сроках (I триместр – до 13 недель), в анамнезе которых были случаи выкидышей; 5) контрольная группа ($n = 18$) представлена не-

родственными здоровыми жителями РА (20–45 лет, средний возраст $25 \pm 6,7$), подобранными эмпирически, без клинических проявлений и наследственной отягощенности по ССЗ, БА, что подтверждено данными опроса (анкетирования) и обследования в условиях лечебно-профилактических учреждений РА; 6) контрольная группа (женщины) ($n = 15$) – здоровые жительницы РА (20–45 лет, средний возраст $26 \pm 5,7$) без гестационных осложнений в анамнезе и прерывания беременности, родившие 1 и более здорового ребенка, а также без наследственной отягощенности и клинических проявлений онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний.

При включении больного в исследование фиксировались результаты объективного осмотра, анамнеза, сведения о проводимой терапии, течении заболевания. Диагнозы подтверждены результатами неинвазивных скрининговых и углубленных инструментальных методов исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования: острые и хронические воспалительные заболевания, сахарный диабет, алкоголизм, почечная недостаточность. В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2000 г.) и «Правилами клинической практики в РФ», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266, все исследования проведены с информированного согласия каждого обследуемого.

Геномная ДНК из лейкоцитов периферической крови жителей РА выделена термокоагуляционным методом с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Чистота и концентрации образцов ДНК тестированы на спектрофотометре NanoDrop 2000c (Termo Scientific, США).

Полиморфизмы генов *IL10* (*C819T*; *C592A*), *IL4* (*C589T*), *TGF β 1* (*G915C*), *TNFRSF11B* (*G1181C*), *CRP* (*C3872T*), *EDN1* (*G925T*), *CYP1A1* (*A2454G*), *NOS3* (*C786T*), *MMP1* (*1607insG*) исследованы SNP-методом на коммерческих тест-системах НПФ «Литех» (Москва) с электрофоретической детекцией результатов. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Сила ассоциаций оценивалась в значениях показателя отношения шансов (OR – odds ratio, мера коррелятивной связи), указанного с 95% доверительным интервалом (95% CI – confidence interval).

С помощью программы STRING 10.0 (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins; доступна по адресу: <http://string-db.org>) *in silico* проанализированы белок-белковые взаимодействия, кодируемые генами *IL10*, *IL4*, *TGF β 1*,

TNFRSF11B, CRP, EDN1, CYP1A1, NOS3 и MMP1. Число узлов (белков) и число ребер (количество взаимодействий) характеризуют соответствующие сети.

Результаты

В экспериментальных исследованиях, проведенных в иммуногенетической лаборатории НИИ КП АГУ (г. Майкоп), в сравнении с международными данными по европейским популяциям (Ensembl, проект «1000 геномов», дата обращения 6.04.2021 г.) проанализировано распределение частот «нормальных» и «минорных» аллелей целевых генов *IL10 (C/T; C/A)*, *IL4 (C/T)*, *TGFβ1 (G/C)*, *TNFRSF11B (G/C)*, *CRP (C/T)*, *EDN1 (G/T)*, *CYP1A1 (A/G)*, *NOS3 (C/T)*, *MMP1 (1607insG)* для жителей Республики Адыгея (табл. 2, 3).

Практически для всех исследованных полиморфизмов генов медиаторов воспаления (за исключением *rs1800872* гена *IL-10* и *rs1799750* гена *MMP1*) частоты аллельных вариантов в контрольных группах не отличались от аналогичных значений в Европейских популяциях (табл. 2, 3). Экспериментально нами установлено, что полиморфные варианты генов *IL10 (C819T и C592A)*, *CRP (C3872T)*, *IL4 (C589T)*, *NOS3 (C786T)*, *TNFRSF11B (G1181C)*, *EDN1 (G925T)* и *CYP1A1 (A2454G)* у жителей Республики Адыгея достоверно не ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца, бронхиальной астмы, рака молочной железы и угрозы прерывания беременности в I триместре.

В частотном распределении других однонуклеотидных замен – *C786T* гена *NOS3*, *C3872T* гена *CRP*, *1607insG* гена *MMP1*, *G925T* гена *EDN1* и *A2454G* гена *CYP1A1* – у обследованных больных ИБС, БА, РМЖ и в контрольных группах также не выявлено достоверных различий (табл. 3). Однако у женщин с угрозой раннего выкидыша в I триместре и с физиологическим течением беременности установлена статистическая значимость ($F = 0,096$; $p \leq 0,05\%$; $OR = 6,0$) в распределении частот аллельных вариантов *rs1799750* гена *MMP1*, но так как доверительный интервал пересекает единицу ($95\% CI = 0,980-36,716$), это требует проведения дополнительных исследований на большей выборке для подтверждения ассоциации полиморфизма *1607insG* гена *MMP1* с осложненным течением беременности.

Преобладающая в европейских популяциях «дикая», или нормальная, *A2454*-аллель *SNP A2454G* гена *CYP1A1 (rs1048943)* типизируется у пациентов с патологиями и у здоровых лиц в 96,5-100% случаев, а «минорная» *-2454G* аллель – менее чем у 5% во всех исследованных группах, кроме больных с БА (28,6%; табл. 3).

Трансформирующий фактор роста бета ($TGF-\beta 1$) – важный иммунный медиатор, который оказывает плеiotропные эффекты на контроль пролиферации и дифференцировки различных типов клеток, активацию специфического иммунитета, ангиогенез, функционирование нейронов, регенерацию тканей и эмбриональное развитие, канцерогенез и т.д. [19, 20]. Также $TGF-\beta 1$ является основным медиатором, участвующим в провоспалительных реакциях и ремоделировании фиброзной ткани при астме [3, 17]. *SNP G915C* гена *TGFβ1* в 1 экзоне приводит к замене аминокислоты аргинин (Arg) на пролин (Pro) в кодоне 25 с последующим снижением экспрессии белкового продукта [9]. Сравнительный анализ распределения частот аллельных вариантов *SNP rs1800471* гена *TGFβ1* в обследованных группах жителей Республики Адыгея представлен в таблице 4.

Достоверность ассоциации исследованного *SNP (rs1800471)* гена *TGFβ1* с риском развития патологии установлена только у больных с бронхиальной астмой: для «нормального» *Arg25*-полиморфного варианта гена *TGFβ1* $p \leq 0,05$; $F = 0,038$; $OR = 3,231$; $95\% CI = 1,081-9,656$. В обследованных группах больных с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и нарушениями гестационного процесса достоверных различий в распределении частот *rs1800471 TGFβ1* не выявлено ($p > 0,05$). У здоровых лиц по сравнению с группами больных незначительное повышение частот патологической *-25Pro* аллели *TGFβ1* сопоставимо с результатами аналогичных исследований для населения Польши, Туниса, Северной Индии [13, 15, 18]. Популяционные вариации в распределении *SNP* гена *TGFβ1* в цитируемых источниках могут быть обусловлены этнической спецификой, а также родственными и отдаленными межгенными взаимодействиями [15].

Однонуклеотидные полиморфные варианты в регуляторных участках генов влияют на уровень экспрессии, опосредуя специфику биологических эффектов кодируемых протеинов [6]. Функциональные взаимодействия между белковыми продуктами 9 исследованных генов выявлены в программе STRING database (рис. 1).

Анализ в программе STRING выявил наибольшую силу белок-белковых взаимодействий для *IL4 – IL10, NOS3 – EDN1 и IL10 – CRP* (рис. 1). Девять узлов (или белковых продуктов целевых генов) участвуют в 24 взаимодействиях, что значительно превышает три случайных взаимодействия. 7 из 9 генов (*IL10, IL4, TGFβ1, TNFRSF11B, CRP, NOS3, MMP1*) относятся к реакционному пути (путь сигнализации в иммун-

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ C819T, C592A ГЕНА IL10, C589T ГЕНА IL4 И G1181C ГЕНА TNFRSF11B В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППАМИ КОНТРОЛЯ

TABLE 2. FREQUENCIES OF ALLELIC VARIANTS OF POLYMORPHISMS C819T, C592A OF THE IL10 GENE, C589T OF THE IL4 GENE, AND G1181C OF THE TNFRSF11B GENE IN THE STUDY GROUPS COMPARED TO THE CONTROL GROUPS

SNP	Анализируемые группы Analyzed groups	Частоты аллелей Allele frequencies		F (p)
		«N», %	«Pt», %	
IL10 rs1800871 (C819T)	Мировые данные (Европа)* World data (Europe)*	0,760	0,240	–
	Контроль (n = 16) Control (n = 16)	0,719	0,281	–
	Контроль (женщины) (n = 7) Control (women) (n = 7)	0,714	0,286	–
	Бронхиальная астма (n = 12) Bronchial asthma (n = 12)	0,750	0,250	1,0 (> 0,05)
	Ишемическая болезнь сердца (n = 10) Coronary heart disease (n = 10)	0,700	0,300	1,0 (> 0,05)
	Рак молочной железы (n = 10) Breast cancer (n = 10)	0,750	0,250	1,0 (> 0,05)
	Женщины с угрозой выкидыша (n = 9) Women with threatened miscarriage (n = 9)	0,556	0,444	0,471 (> 0,05)
IL10 rs1800872 (C592A)	Мировые данные (Европа)* World data (Europe)*	0,760	0,240	–
	Контроль (n = 16) Control (n = 16)	0,469	0,531	–
	Контроль (женщины) (n = 12) Control (women) (n = 12)	0,375	0,625	–
	Бронхиальная астма (n = 11) Bronchial asthma (n = 11)	0,455	0,545	1,0 (> 0,05)
	Ишемическая болезнь сердца (n = 10) Coronary heart disease (n = 10)	0,400	0,600	0,776 (> 0,05)
	Рак молочной железы (n = 10) Breast cancer (n = 10)	0,600	0,400	0,225 (> 0,05)
	Женщины с угрозой выкидыша (n = 7) Women with threatened miscarriage (n = 7)	0,571	0,429	0,318 (> 0,05)
IL4 rs2243250 (C589T)	Мировые данные (Европа)* World data (Europe)*	0,832	0,168	–
	Контроль (n = 16) Control (n = 16)	0,875	0,125	–
	Контроль (женщины) (n = 12) Control (women) (n = 12)	0,857	0,143	–
	Бронхиальная астма (n = 13) Bronchial asthma (n = 13)	0,846	0,154	1,0 (> 0,05)
	Ишемическая болезнь сердца (n = 10) Coronary heart disease (n = 10)	0,900	0,100	1,0 (> 0,05)
	Рак молочной железы (n = 10) Breast cancer (n = 10)	0,722	0,278	0,426 (> 0,05)
	Женщины с угрозой выкидыша (n = 7) Women with threatened miscarriage (n = 7)	0,929	0,071	1,0 (> 0,05)

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

SNP	Анализируемые группы Analyzed groups	Частоты аллелей Allele frequencies		F (p)
		«N», %	«Pt», %	
TNFRSF11B rs2073618 (G1181C)	Мировые данные (Европа)* World data (Europe)*	0,533	0,467	–
	Контроль (n = 12) Control (n = 12)	0,625	0,375	–
	Контроль (женщины) (n = 4) Control (women) (n = 4)	0,625	0,375	–
	Бронхиальная астма (n = 8) Bronchial asthma (n = 8)	0,563	0,437	0,750 (> 0,05)
	Ишемическая болезнь сердца (n = 10) Coronary heart disease (n = 10)	0,700	0,300	0,752 (> 0,05)
	Рак молочной железы (n = 10) Breast cancer (n = 10)	0,550	0,450	1,0 (> 0,05)
	Женщины с угрозой выкидыша (n = 5) Women with threatened miscarriage (n = 5)	0,400	0,600	0,637 (> 0,05)

Примечание. «N» – нормальная аллель, «Pt» – мутантная аллель, F – точный критерий Фишера (двусторонний), OR (odds-ratio) – отношение шансов при уровне значимости $p \leq 0,05$ и 95% доверительном интервале (95% CI).

* По данным международной базы данных Ensembl (проект «1000 геномов», <https://www.ensembl.org/index.html>, дата обращения 11.01.2021).

Note. “N”, normal allele; “Pt”, mutant allele; F, Fisher criterion (two-sided); OR (odds-ratio), the odds ratio at a significance level of $p \leq 0.05$ and a 95% confidence interval (95% CI).

* According to the Ensembl international database (the 1000 Genomes Project, <https://www.ensembl.org/index.html>, accessed 11.01.2021).

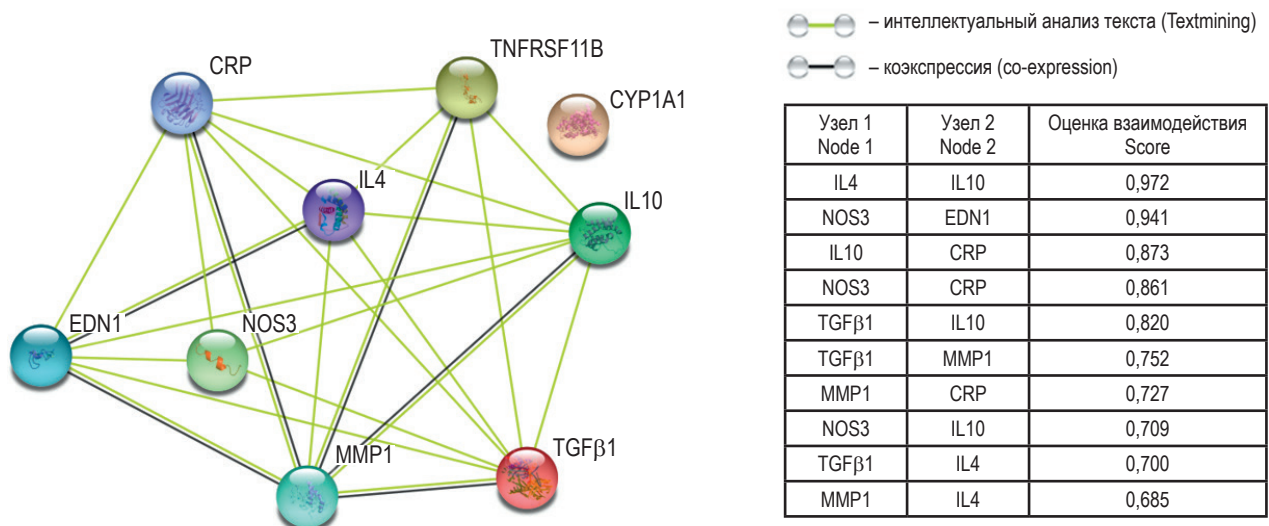


Рисунок 1. STRING анализ взаимодействий между белками, кодируемыми исследованными в работе генами – IL10, IL4, TGFβ1, TNFRSF11B, CRP, EDN1, CYP1A1, NOS3, MMP1

Примечание. Количество узлов: 9; количество ребер: 24; средняя степень узла: 5,33; средний коэффициент локальной кластеризации: 0,796; ожидаемое количество ребер: 3; р-значение обогащения PPI: 3e-15.

Figure 1. STRING analysis of interactions between proteins encoded by the studied genes – IL10, IL4, TGFβ1, TNFRSF11B, CRP, EDN1, CYP1A1, NOS3, MMP1

Note. Number of nodes: 9; number of edges: 24; average node degree: 5,33; avg. local clustering coefficient: 0,796; expected number of edges: 3; PPI enrichment p-value: 3e-15.

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ C786T ГЕНА NOS3, C3872T ГЕНА CRP, 1607insG ГЕНА MMP1, G925T ГЕНА EDN1 И A2454G ГЕНА CYP1 В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППАМИ КОНТРОЛЯ

TABLE 3. FREQUENCIES OF ALLELIC VARIANTS OF POLYMORPHISMS C786T OF THE NOS3 GENE, C3872T OF THE CRP GENE, 1607insG OF THE MMP1 GENE, G925T OF THE EDN1 GENE, AND A2454G OF THE CYP1 GENE IN THE STUDY GROUPS COMPARED TO THE CONTROL GROUPS

SNP	Анализируемые группы Analyzed groups	Частоты аллелей Allele frequencies		F (p)
		«N», %	«Pt», %	
NOS3 rs2070744 (C786T)	Мировые данные (Европа)* World data (Europe)*	0,438	0,562	–
	Контроль (n = 18) Control (n = 18)	0,417	0,583	–
	Контроль (женщины) (n = 9) Control (women) (n = 9)	0,500	0,500	–
	Бронхиальная астма (n = 12) Bronchial asthma (n = 12)	0,292	0,708	0,416 (> 0,05)
	Ишемическая болезнь сердца (n = 8) Coronary heart disease (n = 8)	0,563	0,437	0,378 (> 0,05)
	РМЖ (n = 10) BC (n = 10)	0,450	0,550	1,0 (> 0,05)
	Женщины с угрозой выкидыша (n = 6) Women with threatened miscarriage (n = 6)	0,250	0,750	0,260 (> 0,05)
CRP rs1205 (C3872T)	Мировые данные (Европа)* World data (Europe)*	0,690	0,310	–
	Контроль (n = 15) Control (n = 15)	0,600	0,400	–
	Контроль (женщины) (n = 13) Control (women) (n = 13)	0,654	0,346	–
	Бронхиальная астма (n = 11) Bronchial asthma (n = 11)	0,636	0,364	1,0 (> 0,05)
	Ишемическая болезнь сердца (n = 10) Coronary heart disease (n = 10)	0,800	0,200	0,217 (> 0,05)
	РМЖ (n = 10) BC (n = 10)	0,550	0,450	0,550 (> 0,05)
	Женщины с угрозой выкидыша (n = 7) Women with threatened miscarriage (n = 7)	0,857	0,143	0,686 (> 0,05)
MMP1 rs1799750 (1607insG)	Мировые данные (Европа)* World data (Europe)*	0,504	0,496	–
	Контроль (n = 15) Control (n = 15)	0,367	0,633	–
	Контроль (женщины) (n = 16) Control (women) (n = 16)	0,333	0,667	–
	Бронхиальная астма (n = 10) Bronchial asthma (n = 10)	0,650	0,350	0,08 (> 0,05)
	Ишемическая болезнь сердца (n = 8) Coronary heart disease (n = 8)	0,389	0,611	1,0 (> 0,05)
	РМЖ (n = 9) BC (n = 9)	0,556	0,444	0,211 (> 0,05)
	Женщины с угрозой выкидыша (n = 4) Women with threatened miscarriage (n = 4)	0,750	0,250	0,096 (≤ 0,05)

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

SNP	Анализируемые группы Analyzed groups	Частоты аллелей Allele frequencies		F (p)
		«N», %	«Pt», %	
EDN1 rs5370 (G925T)	Мировые данные (Европа)* World data (Europe)*	0,787	0,213	–
	Контроль (n = 17) Control (n = 17)	0,794	0,206	–
	Контроль (женщины) (n = 15) Control (women) (n = 15)	0,800	0,200	–
	Бронхиальная астма (n = 5) Bronchial asthma (n = 5)	1,000	0,000	0,177 (> 0,05)
	Ишемическая болезнь сердца (n = 8) Coronary heart disease (n = 8)	0,938	0,062	0,409 (> 0,05)
	РМЖ (n = 9) BC (n = 9)	0,889	0,111	0,692 (> 0,05)
	Женщины с угрозой выкидыша (n = 7) Women with threatened miscarriage (n = 7)	0,786	0,214	1,0 (> 0,05)
CYP11A1 rs1048943 (A2454G)	Мировые данные (Европа)* World data (Europe)*	0,965	0,035	–
	Контроль (n = 17) Control (n = 17)	0,941	0,059	–
	Контроль (женщины) (n = 15) Control (women) (n = 15)	0,967	0,033	–
	Бронхиальная астма (n = 7) Bronchial asthma (n = 7)	0,714	0,286	0,570 (> 0,050)
	Ишемическая болезнь сердца (n = 9) Coronary heart disease (n = 9)	0,944	0,056	1,0 (> 0,05)
	РМЖ (n = 10) BC (n = 10)	0,950	0,050	1,0 (> 0,05)
	Женщины с угрозой выкидыша (n = 7) Women with threatened miscarriage (n = 7)	1,000	0,000	1,0 (> 0,05)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 2.

ной системе – HSA-168256), упомянутому в базе данных STRING. Три белковых продукта (*IL4*, *EDN1*, *CYP11A1*) вовлечены в биологический процесс метаболизма липидов. Прогнозируемые функциональные партнеры для данной сети включают EDNRA (рецептор эндотелина-1), EDNRB (рецептор эндотелина типа B), *IL4R* (субъединица альфа рецептора интерлейкина-4), *TNFSF11* (цитокин семейства факторов некроза опухоли и лиганд для рецепторов *TNFRSF11B/OPG* и *TNFRSF11A/RANK*), *AKT1* (кодирует фер-

мент RAC-альфа-серин/треонин-протеинкиназу, регулирующую многие процессы, в том числе метаболизм, пролиферацию, рост, ангиогенез и выживание клеток).

Обсуждение

Дисрегуляция и трансформация базовой воспалительной реакции с чрезмерным пролонгированным (хроническим) течением приводит к деградации межклеточного матрикса, усилению

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА *Arg25Pro* (G915C, rs1800471) ГЕНА *TGFβ1* В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППАМИ КОНТРОЛЯ

TABLE 4. FREQUENCIES OF ALLELIC VARIANTS OF THE *Arg25Pro* (G915C, rs1800471) POLYMORPHISM OF THE *TGFβ1* GENE IN THE STUDY GROUPS COMPARED TO THE CONTROL GROUPS

Аллели Alleles	Больные Patients	Контроли Controls	F (p)	OR	
	n = 12 ¹ ; 9 ² ; 10 ³ ; 7 ⁴	n = 17 ^{1,2} ; 15 ^{3,4}		знач.	95% CI
Бронхиальная астма¹ Bronchial asthma ¹					
<i>Arg25-</i> , %	0,667	0,382	0,038 (≤ 0,05)	3,231	1,081-9,656
<i>-25Pro</i> , %	0,333	0,618		0,310	0,104-0,925
Ишемическая болезнь сердца² Coronary heart disease ²					
<i>Arg25-</i> , %	0,556	0,382	0,257 (> 0,05)	2,019	0,634-6,433
<i>-25Pro</i> , %	0,444	0,618		0,495	0,155-1,578
Рак молочной железы³ Breast cancer ³					
<i>Arg25-</i> , %	0,500	0,500	0,030 (> 0,05)	1,308	0,420-4,071
<i>-25Pro</i> , %	0,500	0,500		0,765	0,246-2,381
Угроза прерывания беременности в I триместре⁴ Threatened miscarriage in the first trimester ⁴					
<i>Arg25-</i> , %	0,500	0,500	0,774 (> 0,05)	1,308	0,366-4,668
<i>-25Pro</i> , %	0,500	0,500		0,765	0,214-2,730

Примечание. F – точный критерий Фишера (двусторонний), OR (odds-ration) – отношение шансов при уровне значимости $p \leq 0,05$ и 95% доверительном интервале (95% CI).

Note. F, Fisher criterion (two-sided); OR (odds-ration), the odds ratio at a significance level of $p \leq 0.05$ and a 95% confidence interval (95% CI).

фиброза, стимуляции роста опухолей, к гибели жизнеспособных кардиомиоцитов и т.д. [6, 8]. Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) на повреждающий стимул развивается с участием гуморальных и клеточных звеньев иммунной системы: медиаторов воспаления (цитокинов и их растворимых рецепторов), ростовых факторов ($TGF-\beta$), С-реактивного белка (СРБ), внеклеточных Zn-зависимых эндопептидаз (матриксных металлопротеиназ – MMP), моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, фибробластов, тромбоцитов, эндотелиальных, гладкомышечных и других клеток [1, 14]. Острофазовый ответ при сердечно-сосудистых заболеваниях нарушает работу многих органов (легких, почек, скелетной мускулатуры и т.д.), что, соответственно, приводит к легочной гипертензии, мышечной слабости и задержке ионов натрия [13].

Полиморфизмы генов *IL10*(C819T; C592A), *IL4* (C589T), *TNFRSF11B* (G1181C), *TGFβ1* (G915C), *CRP* (C3872T), *EDN1* (G925T), *CYP1A1* (A2454G), *NOS3* (C786T), *MMP1* (1607insG) могут влиять на развитие патофизиологической стадии и тяжесть клинических проявлений социально значимых

заболеваний, что подтверждается публикациями в международных базах данных (HuGE Navigator, PubMed, NCBI, дата обращения 09.2020). Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов спектра генов с патофизиологическими процессами при воспалении (*IL10*, *IL4*), апоптозе (*TNFRSF11B*), сосудистых реакциях (вазоконстрикции) (*CRP*), эндотелиальной дисфункции (*NOS*, *EDN1*), фиброзе (*TGFβ1*, *MMP1*) и нарушениях метаболизма ксенобиотиков (*CYP1A1*) исследована на примере жителей РА. Отбор генов и SNP, участвующих в трансформации базовой воспалительной реакции при развитии мультифакториальных заболеваний основан на тщательном анализе международных информационных баз данных (МБД) (табл. 1).

Ген *IL10* кодирует плейотропный интерлейкин-10, который подавляет действие предшественника воспалительного транскрипционного фактора NF-κB и проявляет противовоспалительный эффект путем ингибирования синтеза $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-6, IL-23. IL-10 усиливает пролиферацию В-клеток и продукцию антител, используемых в иммунотерапевтической страте-

гии [16, 21, 24, 25]. Однако в проведенном Zuo S. и соавт. (2020) метаанализе и у жителей Адыгеи *T819C* полиморфизм гена *IL10* (*rs1800871*) не ассоциирован с риском развития ишемического инсульта (табл. 2) [26]. По результатам метаанализа, проведенного в 2021 году Wang K. и соавт. в Китае, генетический полиморфизм *rs1800872* гена *IL10* в гетерозиготной (*C592A*) и в доминантной модели (*C592A+A592A*) наследования снижает риск развития рака шейки матки [23]. Высокая частота (40-60%) патологической *-592A* аллели (*rs1800872*) гена *IL10* в группах больных и здоровых жителей РА исключает возможность его использования в качестве прогностически значимого фактора.

Регуляторный IL-4 уравнивает эффекты провоспалительных медиаторов I типа и опосредует такие реакции организма-хозяина, как аллергические, антипаразитарные, ранозаживляющие и острые воспаления. Типированный «нормальный» *C589*-аллельный вариант гена *IL4* (*rs2243250*), преобладающий в европейских популяциях и у здоровых жителей РА, не ассоциирован ни с одним из заболеваний, приведенных в таблице 2.

Аналогичные результаты получены и для SNP CRP (C-reactive protein provided – С-реактивный белок) – важного регуляторного белка, участвующего в каскаде воспалительных процессов, включая активацию комплемента, апоптоз, фагоцитоз, высвобождение оксида азота (NO) и секрецию таких цитокинов, как IL-6, TNF α и др. Известны патогенетические механизмы развития ССЗ с участием С-реактивного белка: снижение продукции NO, подавление *in vitro* ангиогенеза, миграции клеток, образования капиллярных сетей, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому для жителей РА представляется целесообразным типирование других SNP или секвенирование гена CRP [22].

Эндотелиальная синтаза оксида азота 3 типа (*NOS3*), участвующая в синтезе сигнальной молекулы оксида азота, вовлечена в патогенез заболеваний с неустановленным этиологическим фактором: ССЗ, нарушений имплантации и бронхиальной астмы [12]. Внутриклеточный мессенджер NOS может проявлять двойственный эффект, что в свою очередь зависит от полиморфных вариантов и клеточных линий, продуцирующих маркер атопического воспаления при БА – оксид азота II (NO). Несмотря на участие *NOS3* в патофизиологических процессах и достоверную ассоциацию *C786T* гена *NOS3* с клиническими проявлениями бронхиальной астмы по данным информационных баз (NCBI, PubMed, Medline, «КиберЛенинка»), у жителей РА экспериментально не подтверждена статистическая

значимость связи *C786T* гена *NOS3* с бронхиальной астмой (табл. 3).

Эндотелин-1 (EDN1) – пептид с мощным сосудосуживающим эффектом, а его родственные рецепторы являются терапевтическими мишенями при лечении легочной гипертензии. Аберрантная экспрессия этого гена может способствовать развитию опухолевого процесса, однако у пациентов с гистологически верифицированным диагнозом «аденокарцинома молочной железы», в отличие от здоровых женщин, не выявлено статистически значимых отличий в распределении *G925T* полиморфизма гена *EDN1* (*rs5370*).

Статистическая достоверность различий по частотам «дикого» и «мутантного» аллельных вариантов SNP получены для трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF β 1) – основного медиатора, участвующего в провоспалительных реакциях и ремоделировании фиброзной ткани при астме [17]. У жителей РА с бронхиальной астмой повышена частота «нормальной» *Arg25*-аллели гена *TGF β 1* ($p \leq 0,05$; $F = 0,038$; $OR = 3,231$; $95\% CI = 1,081-9,656$) (табл. 4), что подтверждается исследованиями Лебедево А.А. и соавт. (2018). Вероятно, у носителей генотипа *Arg25Arg* по сравнению с носителями генотипа *Pro25Pro* будут наблюдаться более быстрые и существенные изменения структуры тканей бронхов в ответ на действие аллергена и, следовательно, более тяжелое течение заболевания [3]. Для больных сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и нарушениями гестационного процесса достоверных различий по однонуклеотидному полиморфизму *rs1800471* гена *TGF β 1* не выявлено ($p > 0,05$). Незначительное повышение частот патологической *-25Pro* аллели *TGF β 1* у здоровых лиц РА по сравнению с группами больных сопоставимо с результатами аналогичных исследований в Польше, Тунисе, Северной Индии [13, 15, 18].

Эмбриональное развитие, пролиферация, дифференцировка, ремоделирование тканей, метастазирование и другие физиологические/патологические процессы реализуются с участием белков семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), разрушающих внеклеточный матрикс и модулирующих взаимодействие «клетка – матрикс» [11]. Например, коллагеназа-1 (матриксная металлопротеиназа-1 – ММП1) участвует в фиброзной трансформации миокарда и нарушениях кровообращения у больных ССЗ [5]. В МБД аннотированы публикации об ассоциации инсерции гена *MMP1* (*rs1799750*; *1G/2G*), ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), но не подтвержденной для больных БА в РА. Исследования мышей, нокаутированных по гену *TNFRSF11B*, подтвержда-

ют участие его белкового продукта в стимуляции антиоксидантных путей и защите клеток от апоптоза. Белки цитохрома P450, семейство 1A, регулируются геном *CYP1A1* и являются монооксигеназами, которые катализируют реакции, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов и синтезе холестерина, стероидов и других липидов. Несмотря на ключевую роль белковых продуктов генов (*MMP1*, *TNFRSF11B*, *CYP1A1*), упоминаемых в базе данных STRING и участвующих в сигнализации иммунной системы (путь HSA-168256) и метаболизме липидов, нами не установлено достоверных различий в распределении частот аллельных вариантов *1607insG* гена *MMP1*, *G1181* гена *TNFRSF11B* и *A2454G* гена *CYP1A1* при ишемической болезни сердца, бронхиальной астме, раке молочной железы.

Заключение

На примере жителей РА экспериментально доказано, что с развитием бронхиальной астмы

достоверно ассоциирован «нормальный» *Arg25*-полиморфный вариант гена *TGFβ1* ($p \leq 0,05$; $F = 0,038$; $OR = 3,231$; $95\% CI = 1,081-9,656$). Для групп с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и нарушениями гестационного процесса достоверных различий по SNP *rs1800471* не выявлено ($p > 0,05$).

Распределение частот аллельных вариантов *C786T* гена *NOS3*, *G1181C* гена *TNFRSF11B*, *1607insG* гена *MMP1*, *G925T* гена *EDN1* и *A2454G* гена *CYP1A1* у обследованных больных с ИБС, РМЖ и в контрольной группе достоверно не различаются (табл. 3). Статистическая значимость частот аллельных вариантов *rs1799750* гена *MMP1* при угрозе раннего выкидыша в I триместре и у женщин с физиологическим течением беременности ($F = 0,096$; $p \leq 0,05\%$; $OR = 6,0$) приближается к достоверной, но с доверительным интервалом, пересекающим единицу ($95\% CI = 0,980-36,716$), что требует дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление. Обзор литературы // Наука и здравоохранение, 2016. № 1. С. 24-39. [Aimagambetova A.O. Atherogenesis and inflammation. Literature review. *Nauka i zdavookhraneniye = Science and Healthcare*, 2016, no. 1, pp. 24-39. (In Russ.)]
2. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Н-Л, 2009. 528 с. [Baranov V.S. Genetic passport-the basis of individual and predictive medicine]. St. Petersburg: N-L, 2009. 528 p.
3. Лебеденко А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В., Семерник О.Е., Дрейзина Т.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей // Пульмонология, 2018. Т. 28, № 1. С. 7-12. [Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K. Analysis of the association of polymorphic variants of growth factor genes with the risk of developing bronchial asthma in children. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2018, Vol. 28, no. 1, pp. 7-12. (In Russ.)]
4. Маркюс Ж.П., Борисов У.В. Персонализированная медицина и кризис классических представлений медицинского права Франции // Образование и право, 2020. № 6. С. 367-374. [Markus Zh.P., Borisov U.V. Personalized medicine and the crisis of classical representations of medical law in France. *Obrazovanie i pravo = Education and Law*, 2020, no. 6, pp. 367-374. (In Russ.)]
5. Медведев Н.В., Хайдаров Ф.С. Значимость фиброзной трансформации миокарда в патогенезе нарушений кровообращения у больных артериальной гипертензией пожилого возраста // Университетская наука: взгляд в будущее, 2020. С. 131-134. [Medvedev N.V., Khaydarov F.S. Significance of fibrotic transformation of the myocardium in the pathogenesis of circulatory disorders in elderly patients with arterial hypertension. *Universitetskaia nauka: vzgliad v budushchee = University Science: a Look Into the Future*, 2020, pp. 131-134. (In Russ.)]
6. Николаева А.М., Бабушкина Н.П., Рябов В.В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца // Российский кардиологический журнал, 2020. Т. 25, № 10, 4007. [Nikolaeva A.M., Babushkina N.P., Ryabov V.V. Some pro-and anti-inflammatory cytokines, polymorphic variants of their genes and postinfarction remodeling of the heart. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2020, Vol. 25, no. 10, 4007. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2020-4007.
7. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // Терапевтический архив, 2020. Т. 92, № 3. С. 13-18. [Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevsky A.V. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*, 2020, Vol. 92, no. 3, pp. 13-18. (In Russ.)]

8. Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В., Черненко П.А., Бредер В.В. Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты // Злокачественные опухоли, 2016. № 2. С. 5-14. [Sarantseva K.A., Laktionova L.V., Reutova E.V., Chernenko P.A., Breder V.V. Immunology: formation of the immune response as a leading factor of antitumor protection. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors*, 2016, no. 2, pp. 5-14. (In Russ.)]
9. Типтева Т.А., Чумакова О.С., Бровкин А.Н., Никитин А.Г., Резниченко Н.Е., Затеищиков Д.А. Генетические маркеры миокардиального фиброза: возможность прогнозирования неблагоприятных исходов у больных аортальным стенозом // Российский кардиологический журнал, 2018. Т. 154, № 2. С. 32-39. [Tipteva T.A., Chumakova O.S., Brovkin A.N., Nikitin A.G., Reznichenko N.E., Zateishchikov D.A. Genetic markers of myocardial fibrosis: the possibility of predicting adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2018, Vol. 154, no. 2, pp. 32-39. (In Russ.)]
10. Черешнева М.В., Черешнев В.А. Иммунологические механизмы локального воспаления // Медицинская иммунология, 2011. Т. 13, № 6. С. 557-568. [Chereshneva M.V., Chereshnev V.A. Immunological mechanisms of local inflammation. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, Vol. 13, no. 6, pp. 557-568. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2011-6-557-568.
11. Шадрин А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии // Альманах клинической медицины, 2017. Т. 45, № 4. С. 266-279. [Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinsky D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinsky N.E. Classification, regulation of activity, genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in norm and in pathology. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*, 2017, Vol. 45, no. 4, pp. 266-279. (In Russ.)]
12. Шаханов А.В., Урясьев О.М. Влияние полиморфизма NOS3 786C/T на уровень оксида азота у коморбидных больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью // Вестник Российского государственного медицинского университета, 2018. №3. С. 56-60. [Shakhanov A.V., Uryasev O.M. Effect of the nos3 786c/t polymorphism on the levels of nitric oxide in patients with asthma and comorbid hypertension. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University*, 2018, no. 3, pp. 56-60. (In Russ.)]
13. Bielecka-Dabrowa A., Sakowicz A., Pietrucha T., Misztal M., Chruściel P., Rysz J., Banach M. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, pp. 8974. doi: 10.1038/s41598-017-09564-9
14. Duong L., Radley H.G., Lee B., Dye D.E., Pixley F.J., Grounds M.D., Jackaman C. Macrophage function in the elderly and impact on injury repair and cancer. *Immun. Ageing*, 2021, Vol. 18, no. 1, 4. doi: 10.1186/s12979-021-00215-2.
15. Hadj-Ahmed M., Ghali R.M., Bouaziz H., Habel A., Stayoussef M., Ayedi M., Hachiche M., Rahal K., Yacoubi-Loueslati B., Almawi W.Y. transforming growth factor beta 1 polymorphisms and haplotypes associated with breast cancer susceptibility: a case-control study in Tunisian women. *Tumour Biol.*, 2019, Vol. 41, no. 8, 1010428319869096. doi: 10.1177/1010428319869096
16. Ip W.E., Hoshi N., Shouval D.S., Snapper S., Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*, 2017, Vol. 356, no. 6337, pp. 513-519.
17. Janulaityte I., Januskevicius A., Kalinauskaite-Zukauske V., Bajoriuniene I., Malakauskas K. In vivo allergen-activated eosinophils promote collagen i and fibronectin gene expression in airway smooth muscle cells via TGF-beta1 signaling pathway in asthma. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 5, 1837. doi: 10.3390/ijms21051837.
18. Manzoor U., Pandith, A.A., Amin I., Wani S., Sanadhya D., Ahmad A., Koul A. Influence of prominent immunomodulatory cytokines TNF- α 308 G > A (rs1800629) and TGF β 1 G > C (rs1800471) sequence variations as an important contributing factor in etiopathogenesis of recurrent miscarriages in Kashmiri women (North India). *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2021, Vol. 47, no. 5, pp. 1686-1693.
19. Marakhovskaya T.A., Butenko E.V., Kovalenko K.A., Mashkina E.V. Association of growth factors genes with miscarriage. *J. Reprod. Infertil.*, 2018, Vol. 19, no. 4, pp. 219-228.
20. Mishima Y., Oka A., Ishihara S. Detection and quantification of transforming growth factor- β 1 produced by murine b cells: pros and cons of different techniques. *Methods Mol. Biol.*, 2021, Vol. 2270, pp. 113-124.
21. Soheilyfar S., Nikyar T., Fathi Maroufi N., Mohebi Chamkhorami F., Amini Z., Ahmadi M., Haj Azimian S., Isazadeh A., Taefehshokr S., Taefehshokr N. Association of IL-10, IL-18, and IL-33 genetic polymorphisms with recurrent pregnancy loss risk in Iranian women. *Gynecol. Endocrinol.*, 2019, Vol. 35, no. 4, pp. 342-345.
22. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
23. Wang K., Jiao Z., Chen H., Liu X., Lu J., Liu X. Wang L. The association between rs1800872 polymorphism in interleukin-10 and risk of cervical cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2021, Vol. 100, no. 3, e23892. doi: 10.1097/MD.00000000000023892.

24. Wang T., Lu N., Cui Y., Tian L. Polymorphisms in interleukin genes and their association with the risk of recurrent pregnancy loss. *Genes Genet. Syst.*, 2019, Vol. 94, no. 3, pp. 109-116.

25. Wei H., Li B., Sun A., Guo F. Interleukin-10 family cytokines immunobiology and structure. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, Vol. 1172, pp. 79-96.

26. Zuo S., Zheng T., Li H. Association between interleukin-10 -819 T/C polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020, Vol. 99, no. 20, e19808. doi: 10.1097/MD.00000000000019808.

Авторы:

Татаркова Е.А. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела медико-биологических проблем НИИ комплексных проблем ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

Тугуз А.Р. — д.б.н., профессор, заведующая иммуногенетической лабораторией НИИ комплексных проблем ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

Шумилов Д.С. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела медико-биологических проблем НИИ комплексных проблем ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

Муженя Д.В. — к.б.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

Руденко К.А. — к.б.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

Смолков И.В. — к.б.н., старший научный сотрудник НИИ комплексных проблем ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

Authors:

Tatarkova E.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Biomedical Problems, Adyghe State University, Maykop, Republic of Adyghe, Russian Federation

Tuguz A.R., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Immunogenetic Laboratory, Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maykop, Republic of Adyghe, Russian Federation

Shumilov D.S., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Biomedical Problems, Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maykop, Republic of Adyghe, Russian Federation

Muzhenya D.V., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Physiology and General Pathology, Faculty of Medicine, Maikop State Technological University, Maykop, Republic of Adyghe, Russian Federation

Rudenko K.A., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Physiology and General Pathology, Faculty of Medicine, Maikop State Technological University, Maykop, Republic of Adyghe, Russian Federation

Smolkov I.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maykop, Republic of Adyghe, Russian Federation

Поступила 01.07.2021

Отправлена на доработку 07.11.2021

Принята к печати 20.11.2021

Received 01.07.2021

Revision received 07.11.2021

Accepted 20.11.2021