

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА, ИНТЕРЛЕЙКИНА 17 И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Чумачёва Ю. В. ¹,
Сташкевич Д. С. ¹,
Сулова Т. А. ¹,
Шмелькова Д. М. ¹,
Бурмистрова А. Л. ¹

¹ ФГБОУ «Челябинский Государственный Университет» Челябинск, Россия.

**INTERGENIC INTERACTIONS OF TUMOR NECROSIS FACTOR
ALPHA, INTERLEUKIN 17, AND OSTEOPROTEGERIN IN THE
IMMUNOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE
RUSSIAN POPULATION OF THE CHELYABINSK REGION**

Chumacheva Y. V. ^a,
Stashkevich D. S. ^a,
Suslova T. A. ^a,
Shmelkova D. M. ^a,
Burmistrova A. L. ^a

^a FGBOU "Chelyabinsk State University" Chelyabinsk, Russia.

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание, которое поражает преимущественно мелкие суставы, вызывая стойкую боль, утрату функции и снижение качества жизни пациентов. Патологический процесс характеризуется персистирующим синовиальным воспалением, разрушением хряща и субхондральной кости, а также экстраартикулярными проявлениями, затрагивающими сердечно-сосудистую, лёгочную и нервную системы. Ключевое звено патогенеза составляет дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, среди которых особое место занимают фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкины IL-17A и IL-17F, а также остеопротегерин (TNFRSF11B), регулирующий дифференцировку остеокластов.

Настоящее исследование было направлено на оценку вклада полиморфизмов генов TNFA, IL-17A, IL-17F и TNFRSF11B в индивидуальную восприимчивость к РА у представителей русского населения Челябинской области. Мы предположили, что не отдельные однонуклеотидные вариации, а их совокупные многолокусные комбинации вносят основной вклад в развитие заболевания. Поэтому особое внимание уделялось поиску межгенных взаимодействий, которые остаются недооценёнными в традиционных ассоциационных исследованиях.

Генотипирование проводилось методом ПЦР. Для анализа использован алгоритм сокращения многофакторной размерности (MDR), позволяющий формировать прогностические модели на базе классификации «случай–контроль» и оценивать устойчивость результатов посредством десятикратной перекрёстной проверки, а также тестирования перестановками.

Алгоритм выявил три наиболее информативные комбинации, включающие от четырёх до шести SNP, каждая из которых продемонстрировала статистическую значимость и высоким коэффициентом точности предсказания. При этом значения согласованности в перекрёстной валидации превышали 9/10, что свидетельствует о высокой воспроизводимости моделей.

Полученные результаты подтверждают, что комплексный анализ многолокусных генотипов обладает более высокой информативностью, чем рассмотрение отдельных маркеров, и может использоваться для стратификации пациентов по риску, ранней диагностики и разработки персонализированных профилактических стратегий при помощи таргетных антицитокиновых терапий. Дальнейшие исследования подтвердят эти выводы на более крупных выборках.

Ключевые слова: полиморфизм, TNFRSF11B, OPG, TNFA, IL-17, ревматоидный артрит, русская популяция, полиморфизм гена, MDR анализ.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease that predominantly affects small joints, causing persistent pain, functional impairment, and a marked reduction in patients' quality of life. The pathological process is characterized by ongoing synovial inflammation, destruction of cartilage and subchondral bone, and extra-articular manifestations involving the cardiovascular, pulmonary, and nervous systems. A key pathogenetic element is the imbalance between pro- and anti-inflammatory mediators, among which tumour necrosis factor- α (TNF α), interleukins IL-17A and IL-17F, and osteoprotegerin (TNFRSF11B), a regulator of osteoclast differentiation, play central roles.

The present study aimed to assess the contribution of polymorphisms in the TNFA, IL-17A, IL-17F, and TNFRSF11B genes to individual susceptibility to RA in the Russian population of the Chelyabinsk Region. We hypothesised that the major genetic impact on disease development derives not from single nucleotide variations in isolation but from their combined multilocus configurations. Consequently, special attention was given to inter-genic interactions, which are often under-appreciated in conventional association studies.

Genotyping was performed by polymerase chain reaction (PCR). To analyse the data we applied the multifactor dimensionality reduction (MDR) algorithm, which constructs predictive case-control models and evaluates their robustness through ten-fold cross-validation and permutation testing.

The algorithm identified three most informative combinations comprising four to six SNPs each; every combination showed statistical significance and high predictive accuracy. Cross-validation consistency values exceeded 9/10, indicating excellent reproducibility of the models.

These findings confirm that a comprehensive multilocus genotype analysis is more informative than examining individual markers alone and can be used for patient risk stratification, early diagnosis, and the development of personalised preventive strategies based on targeted anti-cytokine therapies. Further studies in larger cohorts are needed to validate these results.

Keywords: polymorphism, TNFRSF11B, OPG, TNFA, IL-17, rheumatoid arthritis, Russian population, gene polymorphism, MDR analysis.

1 Введение

Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям, характеризующимся хроническим воспалением суставов и системными проявлениями. Механизмы его развития остаются сложными и многофакторными, в том числе из-за вовлечения генетических, иммунологических и экологических факторов [6]. Иммунопатогенез ревматоидного артрита напрямую связан с участием биологической активностью цитокинов, таких как TNF α , IL-17 и остеопротегерин (OPG). Их взаимодействие влияет на формирование воспалительного ответа, деструкцию костной ткани и развитие необратимых изменений в суставах [11]. Они регулируют и поддерживают хроническое воспаление в суставах, способствуют разрушению костной ткани и вызывают системные проявления заболевания. Именно дисбаланс между про- и противовоспалительными медиаторами лежит в основе аутоиммунных процессов при РА, а взаимодействие TNF α , IL-17 и OPG определяет тяжесть течения и прогрессирование патологии [2].

За последние годы накоплено достаточно сведений о том, что цитокины TNF α и IL-17 способны взаимно усиливать свою продукцию, обостряя воспалительные реакции и ускоряя костную резорбцию [3]. В то же время белок OPG, синтезируемый геном TNFRSF11B, играет критическую роль в регуляции ремоделирования костной ткани, подавляя взаимодействие лигандов RANK с остеокластами [11]. Однако детальное понимание механизмов, определяющих эти межгенные взаимодействия, всё ещё остаётся неполным, особенно с учётом этнических особенностей и локальных генетических вариаций.

TNF α является одним из ключевых медиаторов воспаления, участвующих в запуске и поддержании аутоиммунного процесса при РА. Его избыточная продукция способствует усилению синовиита, привлекает в воспалительный очаг мононуклеарные клетки и формирует благоприятные условия для разрушения костной и хрящевой ткани [2]. Ген TNFA содержит несколько функционально значимых полиморфных сайтов в промоторной области, в том числе -863C/A, -238G/A и -1031T/C, которые могут влиять на эффективность транскрипции и уровень продукции цитокина [7]. Повышенная экспрессия TNF α при определённых вариантах аллелей ассоциируется с более тяжелым течением РА и быстрой прогрессией эрозивных изменений в суставах, тогда как “благоприятные” варианты могут быть сопряжены с умеренным воспалительным ответом и более благоприятным прогнозом.

Семейство IL-17 объединяет несколько цитокинов, включая IL-17A и IL-17F, которые преимущественно вырабатываются Th17-лимфоцитами и играют ведущую роль в формировании и поддержании воспалительных процессов [12]. Они способствуют активному привлечению нейтрофилов, стимулируют синовиальные фибробласты, а совместно с TNF α усиливают синтез

43 провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ, что ускоряет разрушение
44 костной и хрящевой ткани.

45 В случае ревматоидного артрита особое внимание уделяется
46 полиморфным вариантам -197G/A гена IL-17A и 7488T/C гена IL-17F,
47 поскольку они оказывают существенное влияние на структуру и синтез
48 соответствующих белков. У носителей мутантного аллеля -197A в гене IL-
49 17A, как правило, наблюдается повышенный уровень продукции IL-17A [4].
50 При наличии мутантного аллеля 7488*С в гене IL-17F происходит замена His
51 на Arg, при которой изменяется конформация белка и в этом случае цитокин
52 связывается со своим рецептором без передачи сигнала [13]. Результатом
53 подобных генетических вариантов зачастую становится более выраженное
54 воспаление, сопровождающееся стремительным развитием эрозий и
55 невысокой эффективностью стандартной терапии при РА.

56 Белок OPG выполняет защитную функцию в костном ремоделировании,
57 блокируя связывание RANKL с рецептором RANK на остеокластах и тем
58 самым снижая их активность и дифференцировку. Наличие полиморфизма в
59 точке 1181G>C гена TNFRSF11B, как показывают исследования, способно
60 приводить к изменению уровня или стабильности белка, оказывая влияние на
61 способность организма противостоять деструкции костной ткани при РА.
62 Сниженная экспрессия белка OPG или его функционально ослабленный
63 вариант могут усугублять эрозивные изменения за счёт неконтролируемой
64 активности остеокластов. [14]

65 В совокупности рассматриваемые нами полиморфные варианты, -308G/A
66 (rs1800629), -238G/A (rs361525), -1031T/C (rs1799964) гена TNFA, -197G/A
67 (rs2275913) гена IL-17A, 7488T/C (rs763780) гена IL-17F и 1181G/C (rs2073618)
68 гена TNFRSF11B, формируют комплексное влияние на предрасположенность
69 к РА. Высокие уровни TNF-α и IL-17 синергично усиливают воспалительный
70 ответ, тогда как продукция функционально ослабленного белка OPG
71 дополнительно обостряет деструктивные процессы, ускоряя потерю костной
72 массы. Взаимодействие данных полиморфизмов может проявляться в
73 индивидуальной вариабельности клинических признаков, скорости
74 прогрессирования заболевания и ответе на терапию.

75 **Цель исследования** – формирование моделей межгенных
76 взаимодействий полиморфных вариантов генов TNFA, IL-17A, IL-17F и
77 TNFRSF11B у больных ревматоидным артритом на основе метода сокращения
78 многофакторной размерности.

79 2 Материалы и методы

80 Группа русских Челябинской области с диагнозом ревматоидный артрит
81 в количестве 141 человек (118 человек – женщины, 23 человека – мужчины),
82 была отобрана врачами-ревматологами вне зависимости от пола,

83 клинического варианта и тяжести заболевания. Группа сравнения составляла
84 165 кадровых доноров стволовой клетки ГБУЗ «ЧОСПК» (72 человек –
85 женщины, 93 человека – мужчины), проживающих в г. Челябинске и
86 Челябинской области. Генотипирование полиморфных локусов -308G/A
87 (rs1800629) гена TNFA, -197G/A (rs2275913) гена IL-17A, 7488T/C (rs763780)
88 гена IL-17F и 1181G/C (rs2073618) гена TNFRSF11B проводили методом
89 аллель-специфической ПЦР (реактивы ООО «НПФ Литех»). А для
90 полиморфизмов -238G/A (rs361525), -1031T/C (rs1799964) гена TNFA был
91 проведен ПЦР с последующей обработкой ампликонов эндонуклеазами
92 рестрикции (праймеры производства НПК «Синтол», Москва; рестриктаза
93 BamHI и BpiI ООО «СибЭнзим», Новосибирск). Для расчета достоверности
94 различий аллелей и генотипов использовали: критерий χ^2 , OR с расчетом 95%
95 CI. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.
96 Монолокусный анализ исследуемых генов был проведен в более ранних
97 работах [7, 8, 9, 10].

98 Для выявления межгенных взаимодействий применяли метод
99 многомерного снижения размерности (MDR) в версии 3.0.2
100 (<http://www.multifactordimensionalityreduction.org>). Этот подход основывается
101 на идее группировки многолокусных генотипов по уровням риска (низкий или
102 высокий), что даёт возможность сократить число проверяемых гипотез и
103 упростить интерпретацию результатов.

104 В ходе работы использовался исчерпывающий поиск (Exhaustive search),
105 перебирающий все возможные комбинации полиморфных локусов,
106 ассоциированных с развитием РА. Далее отбирались комбинации,
107 максимально устойчивые к перекрёстной проверке, а также демонстрирующие
108 высокие значения сбалансированной точности (balanced accuracy). Наиболее
109 информативными считались модели, которые обеспечивали
110 воспроизводимость не менее 90% и имели статистическую значимость на
111 уровне $p < 0,05$.

112 Математической базой MDR выступает непараметрический кластерный
113 анализ, не зависящий от предварительных предположений о характере
114 распределения данных. Многократная перекрёстная проверка, заложенная в
115 алгоритм, позволяет выявить оптимальную модель генетического
116 взаимодействия, демонстрирующую наивысшую точность предсказания риска
117 и минимальную ошибку. Благодаря этому метод MDR широко применяется в
118 генетико-эпидемиологических исследованиях для оценки вклада
119 совокупности генетических факторов в развитие сложных заболеваний, в том
120 числе ревматоидного артрита [1, 5].

121 3 Результаты исследования

122 Ранее нами проведён анализ распределения аллелей и генотипов
123 исследуемых генов у больных ревматоидным артритом русской популяции

124 Челябинской области, который показал, что частоты биомаркерных и
125 протекторных аллелей и генотипов заметно различались у женщин, что
126 подтверждается половым диморфизмом патологии [7, 8, 9, 10]. Учитывая это,
127 в данном исследовании мы оценили, как установленные ранее особенности
128 частот распределения у женщин больных РА отражаются на полученных
129 моделях межгенных взаимодействий методом MDR.

130 В результате исследования были автоматически сгенерированы модели
131 межгенных взаимодействий для всей выборки, которые представлены в
132 таблице 1.

133 В результате анализа оптимальным межгенным взаимодействием и
134 исходя из максимальных значений коэффициента перекрестной проверки и
135 наибольшей точностью предсказания, были установлены три модели (табл. 1):

136 Модель 1. Состоит из четырех генов TNFRSF11B+1181*GC, TNF-
137 308*GA, IL-17A-197*GA, IL-17F+7488*TC и характеризуется 100%
138 воспроизводимостью и точностью предсказания 54%.

139 Модель 2. Состоит из пяти генов TNFRSF11B+1181*GC, TNF-
140 308*GA, TNF-1031*TC, IL-17A-197*GA, IL-17F+7488*TC – характеризуется
141 100% воспроизводимостью и точностью предсказания 58%.

142 Модель 3. Состоит из шести генов TNFRSF11B+1181*GC, TNF-
143 308*GA, TNF-1031*TC, TNF-238*GA, IL-17A-197*GA, IL-17F+7488*TC –
144 характеризуется 100% воспроизводимостью и точностью предсказания 60%.

145 Следует отметить, что все три модели характеризуются невысокой
146 точностью предсказания, но все модели обладают высокой
147 воспроизводимостью.

148 Для наглядного представления и более глубокого понимания связей
149 между выявленными многолокусными комбинациями была построена сеть
150 межгенных взаимодействий при помощи алгоритма Фрюхтермана-Рейнголда.
151 Алгоритм Фрюхтермана-Рейнголда применён для визуализации генов и их
152 связей. Характер межгенных взаимодействий генов TNFA, IL-17A, IL-17F и
153 TNFRSF11B представлен на рисунке 1.

154 Исходя из данного построенного графа наибольший индивидуальный
155 вклад в модель развития РА вносят гены (представлены в порядке убывания)
156 TNF-308*GA (2,97%), TNFRSF11B+1181*GC (1,96%), TNF-238*GA (1,38%) и
157 IL-17F+7488*TC (1,23%). Варианты IL-17-A-197*GA и TNF-1031*TC имеют
158 сравнительно низкие показатели (0,13% и 0,03% соответственно). Также, в
159 данной модели преобладают отрицательные взаимодействия, указывающие,
160 что при наличии обоих вариантов SNP совместный вклад в развитие РА
161 меньше, чем сумма их индивидуальных эффектов. Наибольший
162 индивидуальный вклад в формирование признака вносят TNF-308*GA,

163 TNFRSF11B+1181*GC и TNF-238*GA, однако при парном анализе все
164 исследованные SNP демонстрируют в основном не синергетические, а
165 избыточные (редундантные) взаимодействия.

166 Согласно литературным данным, РА чаще поражает женщин, в связи с
167 чем актуальным является поиск дополнительных факторов риска развития РА
168 в группе женщин. Модели межгенных взаимодействий у женщин
169 представлены в таблице 2.

170 В результате анализа оптимальным межгенным взаимодействием,
171 исходя из наибольшей воспроизводимости (коэффициента перекрестной
172 проверки) и показателей точности предсказания, были выделены три модели
173 (табл. 2):

174 Модель 1. Состоит из четырех генов TNFRSF11B+1181*GC, TNF-
175 308*GA, IL-17A-197*GA, IL-17F+7488*TC и характеризуется 90%
176 воспроизводимостью и точностью предсказания 57%.

177 Модель 2. Состоит из пяти генов TNFRSF11B+1181*GC, TNF-308*GA,
178 TNF-1031*TC, IL-17A-197*GA, IL-17F+7488*TC и характеризуется 100%
179 воспроизводимостью и точностью предсказания 51%.

180 Модель 3. Состоит из шести генов TNFRSF11B+1181*GC, TNF-308*GA,
181 TNF-238*GA, TNF-1031*TC, IL-17A-197*GA, IL-17F+7488*TC и
182 характеризуется 100% воспроизводимостью и точностью предсказания 51%.

183 Отмечается, что по мере усложнения модели (от четырёх до шести
184 локусов) возрастает диагностическая эффективность и отношение шансов, а
185 также сохраняется высокая воспроизводимость результатов. При этом,
186 несмотря на то что в последних двух моделях точность предсказания
187 формально несколько ниже (51%), суммарная
188 чувствительность/специфичность (диагностическая эффективность) и сила
189 ассоциации являются максимальными именно в многолокусных моделях.

190 Для наглядного представления и понимания связей между
191 многолокусными комбинациями полиморфизмов была, также, построена сеть
192 межгенных взаимодействий при помощи алгоритма Фрюхтермана-Рейнголда.
193 Характер межгенных взаимодействий генов у женского пола представлен на
194 рисунке 2.

195 Таким образом, ген TNFRSF11B+1181*GC демонстрирует самый
196 высокий «главный эффект» (5,09%), являясь основным маркером в данной
197 модели у женщин. Следующими по величине вклада идут TNF-308*GA и IL-
198 17A-197*GA. Минимальным (фактически нулевым) оказался вклад TNF-
199 1031*TC. Самые «сильные» отрицательные взаимодействия (синий цвет)
200 представлены между генами TNFRSF11B+1181*GC и TNF-308*GA (-1,73%),
201 TNFRSF11B+1181*GC и IL-17F+7748*TC (-1,67%), TNF-308*GA и IL-

202 17F+7748*TC (-1,55%). Эти пары проявляют наиболее выраженную
203 редундантность, когда совместное влияние генов существенно «ослабляет» их
204 суммарный эффект. Межгенное взаимодействие IL-17A-197*GA и
205 TNFRSF11B+1181*GC представлено умеренной синергией (0,37%)
206 (оранжевый цвет). Несмотря на то, что их уровень синергии невысок, он
207 показывает, что комбинация вариаций в IL-17A-197*GA и
208 TNFRSF11B+1181*GC может иметь специфическое значение, которое стоит
209 дополнительно исследовать (например, в плане функциональных
210 взаимодействий между путями TNF-α/IL-17 и сигнальным путем через
211 OPG/RANK/RANKL).

212 4 Обсуждение

213 В ходе настоящего исследования выявлен вклад и характер
214 взаимодействия полиморфизмов генов TNFA, IL-17A, IL-17F и TNFRSF11B в
215 развитие предрасположенности к ревматоидному артриту. Установлено, что
216 наиболее сложные модели, включающие комбинации четырёх и более SNP,
217 обладают максимальными показателями диагностической эффективности,
218 высокой воспроизводимостью и наиболее выраженным отношением шансов.
219 При этом выявлено преобладание отрицательных взаимодействий между
220 генами, что указывает на «ослабление» их суммарного вклада при совместном
221 рассмотрении. Исключением стал умеренный синергизм между генами IL-17A
222 и TNFRSF11B у женщин, который может свидетельствовать о потенциально
223 усиливающем эффекте данных генов при их определённых генотипах.

224 Наибольший индивидуальный вклад в развитие РА у женщин
225 продемонстрировали полиморфные варианты генов TNFRSF11B*1181GC и
226 TNFA*-308GA, в то время как TNFA*-1031TC оказался практически
227 нейтральным.

228 Полученные результаты подтверждают важность генетического анализа
229 при изучении патогенеза ревматоидного артрита. Учет межгенных
230 взаимодействий позволяет глубже понять механизмы системного воспаления
231 и костной деструкции, вносящих вклад в клинические проявления и
232 прогрессию ревматоидного артрита.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Модели межгенных взаимодействий SNPs генов IL-17A, IL-17F, TNFRSF11B и TNFA.

Table 1. Models of intergenic interactions of SNPs of IL-17A, IL-17F, TNFRSF11B and TNFA genes.

Модель Model	Диагностическая эффективность (чувствительность; специфичность), % Diagnostic effectiveness (sensitivity; specificity), %	Отношение шансов [95% ДИ] Odds ratio [95% CI]	Значимость модели The significance of the model	Точность предсказания Accuracy of prediction	Надёжность модели в кросс-проверке (воспроизводимость) Reliability of the model in cross-validation (reproducibility)
Автоматически сгенерированные модели Automatically generated models					
<i>TNF-308*GA</i>	58,5 (42,03%; 75,18%)	2,2 (1,31, 3,67)	9,15 (P = 0,0025)	0,53	6/10
<i>TNFRSF11B+118 1*GC,TNF- 308*GA</i>	60,7 (77,5%; 43,8%)	2,69 (1,59, 4,53)	14,13 (P = 0,0002)	0,53	5/10
<i>TNFRSF11B+118 1*GC,TNF- 308*GA,IL- 17F+7488*TC</i>	64,4 (63,77%; 64,96%)	3,26 (1,99, 5,35)	22,7 (P < 0,0001)	0,56	8/10
<i>TNFRSF11B+118 1*GC,TNF- 308*GA,IL-17A- 197*GA,IL- 17F+7488*TC</i>	68,7 (71,74%; 65,69%)	4,86 (2,91, 8,11)	38,7 (P < 0,0001)	0,54	10/10
<i>TNFRSF11B+118 1*GC,TNF- 308*GA,TNF- 1031*TC,IL-17A- 197*GA,IL- 17F+7488*TC</i>	72,7 (63,77%; 81,75%)	7,88 (4,53, 13,74)	58,9 (P < 0,0001)	0,58	10/10

<i>TNFRSF11B+118 1*GC,TNF- 308*GA,TNF- 1031*TC,TNF- 238*GA,IL-17A- 197*GA,IL- 17F+7488*TC</i>	75,3 (65,2%; 85,4%)	10,97 (6,08, 19,78)	73,4 (P < 0,0001)	0,6	10/10
---	-------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	------------	--------------

Таблица 2. Модели межгенных взаимодействий SNPs генов IL-17A, IL-17F, TNFRSF11B и TNFA у женского пола.

Table 2. Models of intergenic interactions of SNPs of IL-17A, IL-17F, TNFRSF11B and TNFA genes in the female.

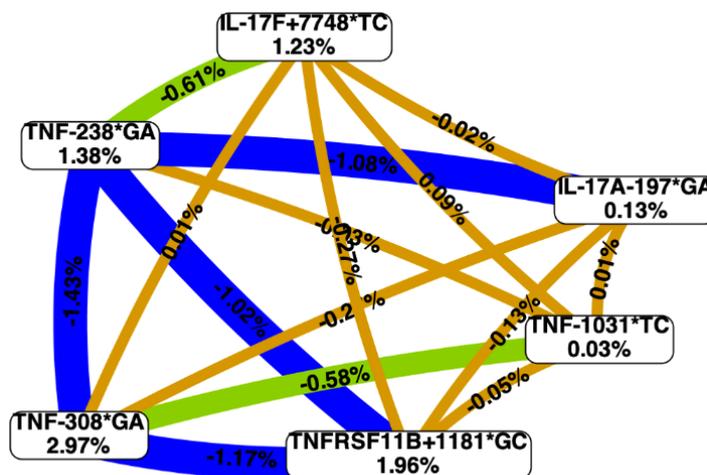
Модель Model	Диагностическая эффективность (чувствительность; специфичность), % Diagnostic effectiveness (sensitivity; specificity), %	Отношение шансов [95% ДИ] Odds ratio [95% CI]	Значимость модели The significance of the model	Точность предсказания Accuracy of prediction	Надёжность модели в кросс-проверке (воспроизводимость) Reliability of the model in cross-validation (reproducibility)
Автоматически сгенерированные модели Automatically generated models					
<i>TNFRSF11B+118 1*GC</i>	62,4 (60,9%; 65,5%)	2,9 (1,51, 5,76)	10,3 (P = 0,0013)	0,63	10/10
<i>TNFRSF11B+118 1*GC,IL-17A- 197*GA</i>	58,8 (46,96%; 83,64%)	4,53 (2,03, 10,10)	14,93 (P = 0,0001)	0,57	7/10
<i>TNFRSF11B+118 1*GC,TNF- 308*GA,IL-17A- 197*GA</i>	62,3 (53,04%; 83,64%)	5,77 (2,6, 12,9)	20,7 (P < 0,0001)	0,57	9/10
<i>TNFRSF11B+118 1*GC,TNF- 308*GA,IL-17A- 197*GA,IL- 17F+7488*TC</i>	66,5 (57,4%; 85,5%)	7,9 (3,43, 18,25)	27,8 (P < 0,0001)	0,57	9/10

<i>TNFRSF11B+118 1*GC,TNF- 308*GA,TNF- 1031*TC,IL-17A- 197*GA,IL- 17F+7488*TC</i>	70,6 (62,6%; 87,3%)	11,5 (4,8, 27,6)	37,2 (P < 0,0001)	0,5107	10/10
<i>TNFRSF11B+118 1*GC,TNF- 308*GA,TNF- 238*GA,TNF- 1031*TC,IL-17A- 197*GA,IL- 17F+7488*TC</i>	71,2 (62,6%; 89,1%)	13,67 (5,4, 34,6)	40,1 (P < 0,0001)	0,5055	10/10

РИСУНКИ

Рисунок 1. Граф алгоритма Фрюхтермана-Рейнголда взаимодействия полиморфных вариантов генов TNFA, IL-17A, IL-17F и TNFRSF11B в развитии РА.

Figure 1. Graph of the Fruchterman-Reinhold algorithm for the interaction of polymorphic variants of TNFA, IL-17A, IL-17F, and TNFRSF11B genes in the development of RA.

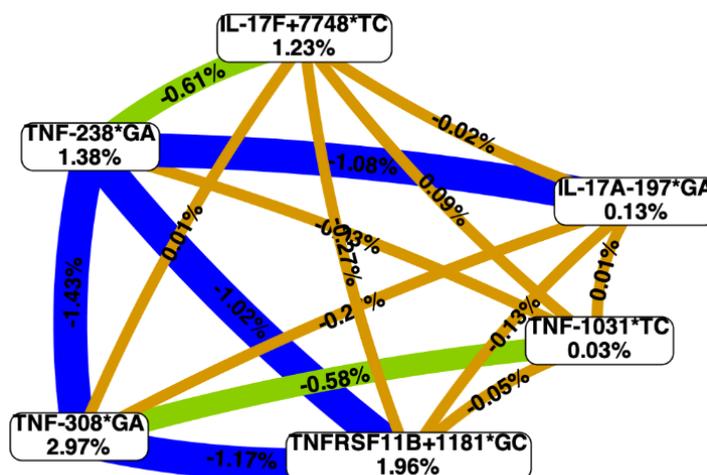


Примечания: Численные значения в узлах представляют собой вклад полиморфного варианта гена в развитие РА. Линии между узлами являются информацией об эффектах взаимодействия. Цветовая интерпретация взаимодействия: синий — выраженный антагонизм (взаимодействие с “отрицательным эффектом”), зелёный — умеренный антагонизм, оранжевый — умеренная синергия, коричневый — независимое взаимодействие (отсутствие связи). Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии.

Notes: The numerical values in the nodes represent the contribution of the polymorphic variant of the gene to the development of RA. The lines between the nodes are information about the effects of the interaction. Color interpretation of the interaction: blue — marked antagonism (interaction with a “negative effect”), green — moderate antagonism, brown — independent interaction (lack of communication). The strength and direction of interactions are represented in % entropy.

Рисунок 2. Граф алгоритма Фрехтермана-Рейнголда взаимодействия полиморфных вариантов генов TNFA, IL-17A, IL-17F и TNFRSF11B в развитии РА у женского пола.

Figure 2. Graph of the Fruchterman-Reinhold algorithm for the interaction of polymorphic variants of TNFA, IL-17A, IL-17F, and TNFRSF11B genes in the development of RA in women.



Примечания: Численные значения в узлах представляют собой вклад полиморфного варианта гена в развитие РА. Линии между узлами являются информацией об эффектах взаимодействия. Цветовая интерпретация взаимодействия: синий — выраженный антагонизм (взаимодействие с “отрицательным эффектом”), зелёный — умеренный антагонизм, оранжевый — умеренная синергия, коричневый — независимое взаимодействие (отсутствие связи). Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии.

Notes: The numerical values in the nodes represent the contribution of the polymorphic variant of the gene to the development of RA. The lines between the nodes are information about the effects of the interaction. Color interpretation of the interaction: blue — marked antagonism (interaction with a “negative effect”), green — moderate antagonism, brown — independent interaction (lack of communication). The strength and direction of interactions are represented in % entropy.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Чумачёва Юлия Владимировна, аспирант биологического факультета направления «Иммунология», старший лаборант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет», 454001, Россия, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129.

Тел.: +7(999)5850169 (моб.).

E-mail: julia_konata@mail.ru

Chumacheva Yulia Vladimirovna., the post-graduate student of the Faculty of Biology of the direction "Immunology", senior laboratory assistant of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chelyabinsk State University", 129 Brothers Kashirin str., Chelyabinsk, 454001, Russia.

Тел.: +7(999)5850169 (моб.).

E-mail: julia_konata@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Сташкевич Дарья Сергеевна, декан биологического факультета, кандидат биологических наук, доцент;

Stashkevich D.S., The Dean of the Faculty of Biology, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor;

Суслова Татьяна Александровна, врач, кандидат медицинских наук, доцент;

Suslova T.A., doctor, Candidate of Medical Sciences, associate professor;

Шмелькова Д. М., аспирант биологического факультета направления «Иммунология», ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии;

Shmelkova D.M., the post-graduate student of the Faculty of Biology of the direction "Immunology", senior laboratory assistant of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology;

Бурмистрова А. Л., заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии, доктор медицинских наук

Burmistrova A.L., Head of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Doctor of Medical Sciences.

Блок 3. Метаданные статьи

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА, ИНТЕРЛЕЙКИНА 17 И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

INTERGENIC INTERACTIONS OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA, INTERLEUKIN 17, AND OSTEOPROTEGERIN IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE RUSSIAN POPULATION OF THE CHELYABINSK REGION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЦИТОКИНЫ И РА: ГЕНЕТИКА ВЛИЯНИЯ

CYTOKINES AND RA: THE GENETICS OF INFLUENCE

Ключевые слова: полиморфизм, TNFRSF11B, OPG, TNFA, IL-17, ревматоидный артрит, русская популяция, полиморфизм гена, MDR анализ.

Keywords: polymorphism, TNFRSF11B, OPG, TNFA, IL-17, rheumatoid arthritis, Russian population, gene polymorphism, MDR analysis.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 2.

23.04.2025

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
1	Вавилин В. А. Роль полиморфных вариантов генов CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1 и CYP2B6 в развитии органотоксических эффектов химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина. Вавилин В. А., Горева О. Б., Шебуняева Я. Ю., Макарова С. И., Войтко М. С., Гришанова А. Ю., Поспелова Т. И. // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2024;(1):31–43. https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-31-43 . EDN: QMEJLP	Vavilin V. A. The role of polymorphic variants of the CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1 and CYP2D6 genes in the development of genotoxic effects of chemotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma. Vavilin V. A., Goreva O. B., Shebunyaeva Ya. Yu., Makarova S. I., Voitko M. S., Grishanova A. Yu., Pospelova T. I. // Pharmacogenetics and pharmacogenomics. 2024;(1):31–43. https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-1-31-43 . EDN: QMEJLP	https://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/jour/article/view/281
2	Зиядуллаев Ш.Х. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ. Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич, Ташкенбаева Элеонора Негматовна, Киреев Вадим Владимирович, Суяров Акрам Амиркулович // Вестник экстренной медицины. 2020. №5.	ZIYADULLAEV S. H. IMMUNOLOGICAL MARKERS OF systemic inflammation in rheumatoid arthritis. Ziyadullaev Shukhrat Khudoiberdievich, Ashenbayeva Eleonora Negmatovna, Kireev Vadim Vladimirovich, Suyarov Akram Amirkulovich // Bulletin of Emergency Medicine. 2020. №5.	https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-markery-sistemnogo-vozpалeniya-pri-revmatoidnom-artrite

3	<p>Игнатенко Г.А. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Мирович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков А.Э., Румянцева З.С. // Медицинский вестник Юга России. 2020;11(2):6-18. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18.</p>	<p>Ignatenko G.A. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Mailyan E.A., Glazkov A.E., Rummyantseva Z.S. // Medical Bulletin of the South of Russia. 2020;11(2):6-18. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18.</p>	<p>https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1062</p>
4	<p>Костарева О.С. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени //Успехи биологической химии. – 2019. – Т. 59. – С. 393-418</p>	<p>Kostareva O.S. Interleukin-17: functional and structural features; use as a therapeutic target //Advances in biological chemistry. – 2019. – Vol. 59. – pp. 393-418</p>	<p>https://bulletin.ssmu.ru/jour/article/view/5661</p>
5	<p>Лебедь Т. Л., Жур Н. В., Шепелевич Н. В. Снижение многофакторной размерности (MDR-анализ) в генетических исследованиях // Российский журнал информационных технологий в спорте. 2024. № 3. с. 16-21. DOI: https://doi.org/10.62105/2949-6349-2024-1-3-16-21.</p>	<p>Lebed T. L., Zhur N. V., Shepelevich N. V. Reduction of multifactorial dimension (MDR analysis) in genetic research // The Russian Journal of Information Technologies in Sports. 2024. No. 3. pp. 16-21. DOI: https://doi.org/10.62105/2949-6349-2024-1-3-16-21.</p>	<p>https://cyberleninka.ru/article/n/mnogofaktornoe-snizhenie-razmernosti-mdr-analiz-v-geneticheskikh-issledovaniyah</p>

6	Рыкунова А.Я., Зверев Я.Ф. Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2024. Т. 68. № 4. С. 59–70.;	Rykunova A.Ya., Zverev Ya.F. Modern concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. // Pathological physiology and experimental therapy. 2024. Vol. 68. No. 4. pp. 59-70.;	https://pfiet.ru/article/view/5520
7	Сташкевич Д.С. Расширенные гаплотипы на основе редких однонуклеотидных полиморфизмов TNFA и HLA DRB1 в ассоциации с ревматоидным артритом / Д. С. Сташкевич, Е. Б. Хромова, И. В. Девальд [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 555-562. – DOI 10.46235/1028-7221-1053-ЕНВ. – EDN RJPHLG.	Stashkevich D.S. Expanded haplotypes based on rare single nucleotide polymorphisms TNF A and HLA DRB1 in association with rheumatoid arthritis / D. S. Stashkevich, E. B. Khromova, I. V. Dewald [et al.] // Russian Journal of Immunology. – 2021. – Vol. 24, No. 4. – pp. 555-562. – DOI 10.46235/1028-7221-1053-ENB. – EDN RJPHLG.	https://medj.rucml.ru/journal/45562d525553494d4d554e2d41525449434c452d31303533
8	Шмелькова Д.М. Однонуклеотидный полиморфизм il-17F как возможный биомаркер ревматоидного артрита в русской популяции Челябинской области и его неравновесное сцепление с IL-17A. Д.М. Шмелькова, Д.С. Сташкевич, Т.А. Сулова, И.В. Девальд // Российский иммунологический	Shmelkova D.M. Single nucleotide polymorphism of il-17F as a possible biomarker of rheumatoid arthritis in the Russian population of the Chelyabinsk region and its nonequilibrium coupling with IL-17A. D.M. Shmelkova, D.S. Stashkevich, T.A. Suslova, I.V. Devald // Russian Immunological Journal. – 2024. – Vol. 27, No.	https://www.researchgate.net/publication/384346468_Single_nucleotide_polymorphism_of_IL-17F_as_a_possible_biomarker_of_rheumatoid_arthritis_in_the_Rus

	журнал. – 2024. – Т. 27, № 3. – С. 523-530. – DOI 10.46235/1028-7221-16775-SNP. – EDN HQNIIV.;	3. – S. 523-530. – DOI 10.46235/1028-7221-16775-SNP. – EDN HQNIIV.;	sian population of the Chelyabinsk Region and its non-equilibrium linkage with IL-17A
9	Шмелькова Д.М. Полиморфизм T7488C гена интерлейкина 17F – генетический предиктор ревматоидного артрита. Д.М. Шмелькова, Д.С. Сташкевич, Т.А. Сулова, И.В. Девальд // Клиническая лабораторная диагностика в гематологии и трансфузиологии : материалы Научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 28-29 марта, 2024. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 155.;	Shmelkova D.M. Polymorphism T7488C of the interleukin 17F gene is a genetic predictor of rheumatoid arthritis. D.M. Shmelkova, D.S. Stashkevich, T.A. Suslova, I.V. Dewald // Clinical laboratory diagnostics in hematology and transfusiology : proceedings of a scientific and practical conference with international participation, St. Petersburg, March 28-29, 2024. – St. Petersburg, 2024. – p. 155.;	-
10	Чумачёва Ю.В. Однонуклеотидный полиморфизм остеопротегерина как возможный биомаркер ревматоидного артрита в башкирской популяции Челябинской области. Ю.В. Чумачева, Д.С. Сташкевич, И.В. Девальд, Т.А. Сулова // Российский	Chumicheva Yu.V. Single nucleotide polymorphism of osteoprotegerin as a possible biomarker of rheumatoid arthritis in the Bashkir population of the Chelyabinsk region. Yu.V. Chumicheva, D.S. Stashkevich, I.V. Devald, T.A. Suslova // Russian Journal of Immunology. – 2023. – Vol. 26, No. 4. – pp.	https://www.researchgate.net/publication/374129453_Single_nucleotide_polymorphism_of_osteoprotegerin_as_a_possible_biomarker_of_rheumatoid_arthriti

	иммунологический журнал. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 521-526. – DOI 10.46235/1028-7221-13964-SNP. – EDN HWJZAY.;	521-526. – DOI 10.46235/1028-7221-13964-SNP. – EDN HWJZAY.;	s in Bashkir population of Chelyabinsk region
11	Юрова К.А. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. К.А. Юрова, О.Г. Хазиахметова, В.В. Малащенко, И.К. Норкин, П.А. Иванов, И.А. Хлусов, Е.О. Шунькин, Н.М. Тодосенко, Е.С. Мелашченко, Л.С. Литвинова // Краткий обзор. Цитология, 2020, Т. 62, № 5, стр. 305-315. https://doi.org/10.31857/S0041377120050090 .;	Yurova K.A. Cellular and molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. K.A. Yurova, O.G. Khaziakhmetova, V.V. Malashenko, I.K. Norkin, P.A. Ivanov, I.A. Khlusov, E.O. Shunkin, N.M. Todosienko, E.S. Melashchenko, L.S. Litvinova // A brief overview. Cytology, 2020, T. 62, No. 5, pp. 305-315. https://doi.org/10.31857/S0041377120050090 .;	https://sciencejournals.ru/view-article/?j=citolog&y=2020&v=62&n=5&a=Citolog2005009YurovaI
12	Gaffen S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat. Rev. Immunol., 2009, Vol. 9, pp. 556-567.;	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19575028/
13	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	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16630936/

	wild-type IL-17F activity. J Allergy Clin. Immunol., 2006, Vol. 117, pp. 795-801.		
14	Nava-Valdivia, Cesar & Saldaña, Miriam & Corona-Sanchez, E. & Murillo-Vazquez, J. & Morán Moguel, Maria & Salazar-Páramo, Mario & Perez-Guerrero, Edsaul & Vázquez-Villegas, María & Bonilla-Lara, D. & Rocha-Muñoz, Alberto & Martín Márquez, Beatriz & Sandoval García, Flavio & Martínez-García, Erika & Fajardo, Nicté & Ponce-Guarneros, J. & Ramirez-Villafaña, Melissa & Alcaraz-Lopez, M. & Gonzalez-Lopez, Laura & Gamez-Nava, Jorge. (2017). Polymorphism rs2073618 of the TNFRSF11B (OPG) Gene and Bone Mineral Density in Mexican Women with Rheumatoid Arthritis. Journal of Immunology Research. 2017. 1-8. 10.1155/2017/7680434.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28758134/