

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРА TNF α , IL-17 И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

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

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

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, легочную 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*, *IL17A*, *IL17F* 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 недооцененными 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 перекрестной проверки, а также тестирования перестановками. Алгоритм выявил три наиболее информативные комбинации, включающие от четырех до шести SNP, каждая из которых продемонстрировала статистическую значимость и высоким коэффициентом точности предсказания. При этом значения согласованности в перекрестной 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

Адрес для переписки:

Чумачёва Юлия Владимировна
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный
университет»
454001, Россия, г. Челябинск,
ул. Братьев Кашириных, 129.
Тел.: 8 (999) 585-01-69.
E-mail: julia_konata@mail.ru

Address for correspondence:

Yulia V. Chumacheva
Chelyabinsk State University
129 Brat'yev Kashirinykh St
Chelyabinsk
454001 Russian Federation
Phone: +7 (999) 585-01-69.
E-mail: julia_konata@mail.ru

Образец цитирования:

Ю.В. Чумачёва, Д.С. Сташкевич, Т.А. Сулова,
Д.М. Шмелькова, А.Л. Бурмистрова «Межгенные
взаимодействия TNF α , IL-17 и остеопротегерина
в иммунопатогенезе ревматоидного артрита
у русского населения Челябинской области»
// Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1.
С. 127-134. doi: 10.15789/1563-0625-ИО-3221

© Чумачёва Ю.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

Yu.V. Chumacheva, D.S. Stashkevich, T.A. Suslova,
D.M. Shmelkova, A.L. Burmistrova "Intergenic
interactions of TNF α , IL-17, and osteoprotegerin in the
immunopathogenesis of rheumatoid arthritis in the
population of Chelyabinsk Region", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 1,
pp. 127-134.
doi: 10.15789/1563-0625-ИО-3221

© Chumacheva Yu.V. et al., 2026

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ИО-3221

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

INTERGENIC INTERACTIONS OF TNF α , IL-17, AND OSTEOPROTEGERIN IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE RUSSIAN POPULATION OF CHELYABINSK REGION

Chumacheva Yu.V., Stashkevich D.S., Suslova T.A., Shmelkova D.M., Burmistrova A.L.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

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 factor seems to be an 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*, *IL17A*, *IL17F*, and *TNFRSF11B* genes to individual susceptibility to RA in the Russian population of the Chelyabinsk Region. We hypothesized that the major genetic impact on disease development may be produced not only by single nucleotide variants but also by their combined multilocus constellations. Special attention was given to intergenic interactions, which are often underestimated in most association studies. Genotyping was performed by polymerase chain reaction (PCR). To evaluate the data, we applied the multifactor dimensionality reduction (MDR) algorithm, which constructs predictive case-control models and evaluates their robustness by means of 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 it may be used for patient risk stratification, early diagnosis, and development of personalised preventive strategies based on targeted anti-cytokine therapies. Further studies in larger cohorts are needed to validate these results.

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

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 воспа-

лительного ответа, деструкцию костной ткани и развитие необратимых изменений в суставах [10]. 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 [10]. Однако детальное понимание механизмов, определяющих эти межгенные взаимодействия, все еще остается неполным, особенно с учетом 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 синовита, 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 определенных 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 [11]. Они способствуют активному привлечению нейтрофилов, стимулируют синовиальные фибробласты, а совместно с TNF α усиливают синтез провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ, что ускоряет разрушение костной и хрящевой ткани.

В случае ревматоидного артрита особое внимание уделяется полиморфным вариантам -197G/A гена *IL17A* и 7488T/C гена *IL17F*, поскольку они оказывают существенное влияние на структуру и синтез соответствующих белков. У носителей мутантного аллеля -197A в гене *IL17A*, как правило, наблюдается повышенный уровень продукции IL-17A [4]. При наличии мутантного аллеля 7488*С в гене *IL17F* происходит замена His на Arg, при которой изменяется конформация белка, и в этом случае цитокин связывается со своим рецептором без передачи сигнала [12]. Результатом подобных генетических вариантов зачастую становится более выраженное воспаление, сопровождающееся стремительным развитием эрозий и невысокой эффективностью стандартной терапии при РА.

Белок OPG выполняет защитную функцию в костном ремоделировании, блокируя связывание RANKL с рецептором RANK на остеокластах и тем самым снижая их активность и дифференцировку. Наличие полиморфизма в точке 1181G>С гена *TNFRSF11B*, как показывают исследования, способно приводить к изменению уровня или стабильности белка, оказывая влияние на способность организма противостоять деструкции костной ткани при РА. Сниженная экспрессия белка OPG или его функционально ослабленный вариант могут усугублять эрозивные изменения за счет неконтролируемой активности остеокластов [13].

В совокупности рассматриваемые нами полиморфные варианты, -308G/A (rs1800629), -238G/A (rs361525), -1031T/C (rs1799964) гена *TNFA*, -197G/A (rs2275913) гена *IL17A*, 7488T/C (rs763780) гена *IL17F* и 1181G/C (rs2073618) гена *TNFRSF11B*, формируют комплексное влияние на предрасположенность к РА. Высокие уровни TNF α и IL-17 синергично усиливают воспалительный ответ, тогда как продукция функционально ослабленного белка OPG дополнительно обостряет деструктивные процессы, ускоряя потерю костной массы. Взаимодействие данных полиморфизмов может проявляться в индивидуальной вариабельности клинических признаков, скорости прогрессирования заболевания и в ответе на терапию.

Цель исследования – формирование моделей межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* у больных РА на основе метода сокращения многофакторной размерности.

Материалы и методы

Группа русских Челябинской области с диагнозом «РА» в количестве 141 человек (118 человек – женщины, 23 человека – мужчины) была отображена врачами-ревматологами вне зависимости от пола, клинического варианта и тяжести заболевания. Группа сравнения составляла 165 кадровых доноров стволовой клетки ГБУЗ «ЧОСПК» (72 человек – женщины, 93 человека – мужчины), проживающих в г. Челябинске и Челябинской области. Генотипирование полиморфных локусов -308G/A (rs1800629) гена *TNFA*, -197G/A (rs2275913) гена *IL17A*, 7488T/C (rs763780) гена *IL17F* и 1181G/C (rs2073618) гена *TNFRSF11B* проводили методом аллель-специфической ПЦР (реактивы ООО «НПФ Литех», Россия). А для полиморфизмов -238G/A (rs361525), -1031T/C (rs1799964) гена *TNFA* был проведен ПЦР с последующей обработкой ампликонов эндонуклеазами рестрикции (праймеры производства НПК «Синтол», Москва, Россия; рестриктаза BamHI и VriI ООО «СибЭнзим», Новосибирск, Россия).

Для расчета достоверности различий аллелей и генотипов использовали: критерий χ^2 , OR с расчетом 95% ДИ. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Монолокусный анализ исследуемых генов был проведен в более ранних работах [7, 8, 9].

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

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

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

Результаты

Ранее нами проведен анализ распределения аллелей и генотипов исследуемых генов у больных РА русской популяции Челябинской области, который показал, что частоты биомаркерных и протекторных аллелей и генотипов заметно различались у женщин, что подтверждается половым диморфизмом патологии [7, 8, 9]. Учитывая это, в данном исследовании мы оценили, как установленные ранее особенности частот распределения у женщин, больных РА, отражаются на полученных моделях межгенных взаимодействий методом MDR.

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

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

– Модель 1. Состоит из четырех генов: *TNFRSF11B* +1181*GC, *TNF* -308*GA, *IL17A* -197*GA, *IL17F* +7488*TC; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 54%.

– Модель 2. Состоит из пяти генов: *TNFRSF11B* +1181*GC, *TNF* -308*GA, *TNF* -1031*TC, *IL17A* -197*GA, *IL17F* +7488*TC; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 58%.

– Модель 3. Состоит из шести генов: *TNFRSF11B* +1181*GC, *TNF* -308*GA, *TNF* -1031*TC, *TNF* -238*GA, *IL17A* -197*GA, *IL17F* +7488*TC; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 60%.

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

Для наглядного представления и более глубокого понимания связей между выявленными многолокусными комбинациями была построена сеть межгенных взаимодействий при помощи алгоритма Фрюхтермана–Рейнгольда. Алгоритм Фрюхтермана–Рейнгольда применен для визуализации генов и их связей. Характер межгенных взаимодействий генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* представлен на рисунке 1 (см. 3-ю стр. обложки).

Исходя из данного построенного графа наибольший индивидуальный вклад в модель развития РА вносят гены (представлены в порядке убывания) *TNF* -308*GA (2,97%), *TNFRSF11B* +1181*GC (1,96%), *TNF* -238*GA (1,38%) и *IL17F* +7488*TC (1,23%). Варианты *IL17* -A-197*GA и *TNF* -1031*TC имеют сравнительно низкие показатели (0,13% и 0,03% соответственно). Также в данной модели преобладают отрицательные взаимодействия, указывающие, что при наличии обоих вариантов SNP совместный вклад в развитие РА меньше, чем сумма их индивидуальных эффектов. Наибольший индивидуальный вклад в формирование признака вносят *TNF* -308*GA, *TNFRSF11B* +1181*GC и *TNF* -238*GA, однако при парном анализе все исследованные SNP демонстрируют в основном не синергетические, а избыточные (редундантные) взаимодействия.

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

ТАБЛИЦА 1. МОДЕЛИ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ SNPs ГЕНОВ *IL17A*, *IL17F*, *TNFRSF11B* И *TNFA*

TABLE 1. MODELS OF INTERGENIC INTERACTIONS OF SNPs OF *IL17A*, *IL17F*, *TNFRSF11B* AND *TNFA* GENES

Модель Model	Диагностическая эффективность; (чувствительность; специфичность), % Diagnostic effectiveness (sensitivity; specificity), %	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	Значимость модели Significance of the model	Точность предсказания Accuracy of prediction	Надежность 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 +1181*GC</i> , <i>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 +1181*GC</i> , <i>TNF -308*GA</i> , <i>IL17F</i> <i>+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 +1181*GC</i> , <i>TNF -308*GA</i> , <i>IL17A</i> <i>-197*GA</i> , <i>IL17F +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 +1181*GC</i> , <i>TNF -308*GA</i> , <i>TNF</i> <i>-1031*TC</i> , <i>IL17A -197*GA</i> , <i>IL17F +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 +1181*GC</i> , <i>TNF -308*GA</i> , <i>TNF</i> <i>-1031*TC</i> , <i>TNF -238*GA</i> , <i>IL17A -197*GA</i> , <i>IL17F</i> <i>+7488*TC</i>	75,3 (65,2%; 85,4%)	10,97 (6,08-19,78)	73,4 ($p < 0,0001$)	0,6	10/10

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

– Модель 1. Состоит из четырех генов: *TNFRSF11B +1181*GC*, *TNF -308*GA*, *IL17A -197*GA*, *IL17F +7488*TC*; характеризуется 90%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 57%.

– Модель 2. Состоит из пяти генов: *TNFRSF11B +1181*GC*, *TNF -308*GA*, *TNF -1031*TC*, *IL17A -197*GA*, *IL17F +7488*TC*; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 51%.

– Модель 3. Состоит из шести генов: *TNFRSF11B +1181*GC*, *TNF -308*GA*, *TNF -238*GA*, *TNF -1031*TC*, *IL17A -197*GA*, *IL17F +7488*TC*; характеризуется 100%-ной воспроизводимостью и точностью предсказания 51%.

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

Для наглядного представления и понимания связей между многолокусными комбинациями полиморфизмов была также построена сеть межгенных взаимодействий при помощи алгоритма Фрюхтермана–Рейнгольда. Характер межгенных взаимодействий генов у женского пола представлен на рисунке 2 (см. 3-ю стр. обложки).

Таким образом, ген *TNFRSF11B +1181*GC* демонстрирует самый высокий «главный эффект»

ТАБЛИЦА 2. МОДЕЛИ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ SNPs ГЕНОВ *IL17A*, *IL17F*, *TNFRSF11B* И *TNFA* У ЖЕНСКОГО ПОЛА

TABLE 2. MODELS OF INTERGENIC INTERACTIONS OF SNPs OF *IL17A*, *IL17F*, *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 Significance of the model	Точность предсказания Accuracy of prediction	Надежность модели в кросс-проверке (воспроизводимость) Reliability of the model in cross- validation (reproducibility)
Автоматически сгенерированные модели Automatically generated models					
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC	62,4 (60,9%; 65,5%)	2,9 (1,51-5,76)	10,3 (p = 0,0013)	0,63	10/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>IL17A</i> -197*GA	58,8 (46,96%; 83,64%)	4,53 (2,03-10,10)	14,93 (p = 0,0001)	0,57	7/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>TNF</i> -308*GA, <i>IL17A</i> -197*GA	62,3 (53,04%; 83,64%)	5,77 (2,6-12,9)	20,7 (p < 0,0001)	0,57	9/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>TNF</i> -308*GA, <i>IL17A</i> -197*GA, <i>IL17F</i> +7488*TC	66,5 (57,4%; 85,5%)	7,9 (3,43-18,25)	27,8 (p < 0,0001)	0,57	9/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>TNF</i> -308*GA, <i>TNF</i> -1031*TC, <i>IL17A</i> -197*GA, <i>IL17F</i> +7488*TC	70,6 (62,6%; 87,3%)	11,5 (4,8-27,6)	37,2 (p < 0,0001)	0,5107	10/10
<i>TNFRSF11B</i> +1181*GC, <i>TNF</i> -308*GA, <i>TNF</i> -238*GA, <i>TNF</i> -1031*TC, <i>IL17A</i> -197*GA, <i>IL17F</i> +7488*TC	71,2 (62,6%; 89,1%)	13,67 (5,4-34,6)	40,1 (p < 0,0001)	0,5055	10/10

(5,09%), являясь основным маркером в данной модели у женщин. Следующими по величине вклада идут *TNF* -308*GA и *IL17A* -197*GA. Минимальным (фактически нулевым) оказался вклад *TNF* -1031*TC. Самые «сильные» отрицательные взаимодействия (синий цвет) представлены между генами *TNFRSF11B* +1181*GC и *TNF* -308*GA (-1,73%), *TNFRSF11B* +1181*GC и *IL17F* +7748*TC (-1,67%), *TNF* -308*GA и *IL17F* +7748*TC (-1,55%). Эти пары проявляют наиболее выраженную редундантность, когда совместное влияние генов существенно «ослабляет» их суммарный эффект. Межгенное взаимодействие *IL17A* -197*GA и *TNFRSF11B* +1181*GC представлено умеренной синергией (0,37%) (оранжевый цвет). Несмотря на то, что их уровень синергии невысок, он показывает, что комбинация вариаций в *IL17A* -197*GA и *TNFRSF11B*

+1181*GC может иметь специфическое значение, которое стоит дополнительно исследовать (например, в плане функциональных взаимодействий между путями TNF α /IL-17 и сигнальным путем через OPG/RANK/RANKL).

Обсуждение

В ходе настоящего исследования выявлен вклад и характер взаимодействия полиморфизмов генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* в развитие предрасположенности к ревматоидному артриту. Установлено, что наиболее сложные модели, включающие комбинации четырех и более SNP, обладают максимальными показателями диагностической эффективности, высокой воспроизводимостью и наиболее выраженным отношением шансов. При этом выявлено преобладание отрицательных взаимодействий между

генами, что указывает на «ослабление» их суммарного вклада при совместном рассмотрении. Исключением стал умеренный синергизм между генами *IL17A* и *TNFRSF11B* у женщин, который может свидетельствовать о потенциально усиливающем эффекте данных генов при их определенных генотипах.

Наибольший индивидуальный вклад в развитие РА у женщин продемонстрировали полиморфные варианты генов *TNFRSF11B* *1181GC

и *TNFA* *-308GA, в то время как *TNFA* *-1031TC оказался практически нейтральным.

Заключение

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

Список литературы / References

1. Вавилин В.А., Горева О.Б., Шебуняева Я.Ю., Макарова С.И., Войтко М.С., Гришанова А.Ю., Поспелова Т.И. Роль полиморфных вариантов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A1* и *CYP2D6* в развитии органотоксических эффектов химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина // Фармакогенетика и фармакогеномика, 2024. № 1. С. 31-43. [Vavilin V.A., Goreva O.B., Shebunyaeva Ya.Yu., Makarova S.I., Voitko M.S., Grishanova A.Yu., Pospelova T.I. 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. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*, 2024, no. 1, pp. 31-43. (In Russ.)]
2. Зиядуллаев Ш.Х., Ташкенбаева Э.Н., Киреев В.В., Суяров А.А. Иммунологические маркеры системного воспаления при ревматоидном артрите // Вестник экстренной медицины. 2020. Т. 13, № 5. С. 102-111. [Ziyadullaev S.K., Ashenbayeva E.N., Kireev V.V., Suyarov A.A. Immunological markers of systemic inflammation in rheumatoid arthritis. *Vestnik ekstreynoy meditsiny = Bulletin of Emergency Medicine*, 2020, Vol. 13, no. 5, pp. 102-111. (In Russ.)]
3. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков А.Э., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. // Медицинский вестник Юга России, 2020. Т. 11, № 2. С. 6-18. [Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Mailyan E.A., Glazkov A.E., Rumyantseva Z.S. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia*, 2020, Vol. 11, no. 2, pp. 6-18. (In Russ.)]
4. Костарева О.С. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени // Успехи биологической химии, 2019. Т. 59. С. 393-418. [Kostareva O.S. Interleukin-17: functional and structural features; use as a therapeutic target. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Advances in Biological Chemistry*, 2019, Vol. 59, pp. 393-418. (In Russ.)]
5. 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. [Lebed T.L., Zhur N.V., Shepelevich N.V. Reduction of multifactorial dimension (MDR analysis) in genetic research. *Rossiyskiy zhurnal informatsionnykh tekhnologiy v sporte = The Russian Journal of Information Technologies in Sports*, 2024, no. 3, pp. 16-21. (In Russ.)]
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. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2024, Vol. 68, no. 4, pp. 59-70. (In Russ.)]
7. Сташкевич Д.С., Хромова Е.Б., Девальд И.В., Ходус Е.А., Бурмистрова А.Л. Расширенные гаплотипы на основе редких однонуклеотидных полиморфизмов *TNFA* и *HLA DRB1* в ассоциации с ревматоидным артритом // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 4. С. 555-562. [Stashkevich D.S., Khromova E.B., Dewald I.V., Hodus E.A., Burmistrova A.L. Expanded haplotypes based on rare single nucleotide polymorphisms *TNF A* and *HLA DRB1* in association with rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 555-562. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1053-ЕНВ.
8. Шмелькова Д.М., Сташкевич Д.С., Сулова Т.А., Девальд И.В. Однонуклеотидный полиморфизм *IL-17F* как возможный биомаркер ревматоидного артрита в русской популяции Челябинской области и его неравновесное сцепление с *IL-17A* // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 523-530. [Shmelkova D.M., Stashkevich D.S., Suslova T.A., Devald I.V. 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*. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 523-530. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-16775-SNP.

9. Чумачева Ю.В., Сташкевич Д.С., Девальд И.В., Сулова Т.А. Однонуклеотидный полиморфизм остеопротегерина как возможный биомаркер ревматоидного артрита в башкирской популяции Челябинской области // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 521-526. [Chumacheva Yu.V., Stashkevich D.S., Devald I.V., Suslova T.A. Single nucleotide polymorphism of osteoprotegerin as a possible biomarker of rheumatoid arthritis in the Bashkir population of the Chelyabinsk region. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 521-526. (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13964-SNP.

10. Юрова К.А., Хазиахметова О.Г., Мелашенко В.В., Норкин И.К., Иванов П.А., Хлусов И.А., Шунькин Е.О., Тодосенко Н.М., Мелашенко Е.С., Литвинова Л.С. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза // Цитология, 2020. Т. 62, № 5. С. 305-315. [Yurova K.A., Khaziakhmetova O.G., Malashenko V.V., Norkin I.K., Ivanov P.A., Khlusov I.A., Shunkin E.O., Todosienko N.M., Melashchenko E.S., Litvinova L.S. Cellular and molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. *Tsitologiya = Tsitologiya*, 2020, Vol. 62, no. 5, pp. 305-315. (In Russ.)]

11. Gaffen S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 9, no. 8, pp. 556-567.

12. Kawaguchi M., Takahashi D., Hizawa N., Suzuki S., Matsukura S., Kokubu F., Maeda Y., Fukui Y., Konno S., Huang S.-K., Nishimura M., Adachi M. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 4, pp. 795-801.

13. Nava-Valdivia C.A., Saldaña-Cruz A.M., Corona-Sanchez E.G., Murillo-Vazquez J.D., Moran-Moguel M.C., Salazar-Paramo M., Perez-Guerrero E.E., Vazquez-Villegas M.L., Bonilla-Lara D., Rocha-Muñoz A.D., Martín-Marquez B.T., Sandoval-García F., Martínez-García E.A., Fajardo-Robledo N.S., Ponce-Guarneros J.M., Ramírez-Villafañá M., Alcaraz-Lopez M.F., Gonzalez-Lopez L., Gamez-Nava J.I. Polymorphism rs2073618 of the TNFRSF11B (OPG) Gene and Bone Mineral Density in Mexican Women with Rheumatoid Arthritis. *J. Immunol. Res.*, 2017, Vol. 2017, 7680434. doi: 10.1155/2017/7680434.

Авторы:

Чумачёва Ю.В. — аспирант биологического факультета направления «Иммунология», старший лаборант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Сташкевич Д.С. — к.б.н., доцент, декан биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Сулова Т.А. — к.м.н., врач КЛД отдела лабораторной диагностики лаборатории иммунологических исследований, доцент ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Шмелькова Д.М. — аспирант биологического факультета направления «Иммунология», ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Бурмистрова А.Л. — д.м.н., заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии, ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Authors:

Chumacheva Yu.V., Postgraduate Student of the Faculty of Biology of the Direction "Immunology", Senior Laboratory Assistant of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Stashkevich D.S., PhD (Biology), Associate Professor, Dean, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Suslova T.A., PhD (Medicine), Medical Doctor, Laboratory Diagnostics Department of the Laboratory of Immunological Research, Associate Professor, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Shmelkova D.M., Postgraduate Student of the Faculty of Biology of the Direction "Immunology", Senior Laboratory Assistant of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Burmistrova A.L., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 23.04.2025

Отправлена на доработку 30.04.2025

Принята к печати 25.06.2025

Received 23.04.2025

Revision received 30.04.2025

Accepted 25.06.2025

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ «МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФАКТОРА TNF α , IL-17 И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ» (АВТОРЫ: ЧУМАЧЁВА Ю.В., СТАШКЕВИЧ Д.С., СУСЛОВА Т.А., ШМЕЛЬКОВА Д.М., БУРМИСТРОВА А.Л. [с. 127-134])

ILLUSTRATIONS FOR THE ARTICLE "INTERGENIC INTERACTIONS OF TNF α , IL-17, AND OSTEOPROTEGERIN IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE RUSSIAN POPULATION OF CHELYABINSK REGION" (AUTHORS: CHUMACHEVA YU.V., STASHKEVICH D.S., SUSLOVA T.A., SHMELKOVA D.M., BURMISTROVA A.L. [pp. 127-134])

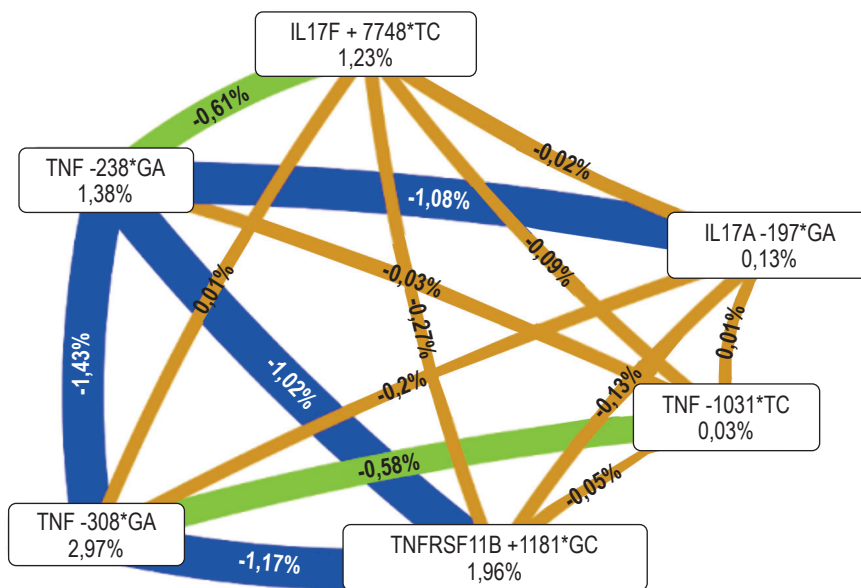


Рисунок 1. Граф алгоритма Фрюхтермана–Рейнгольда взаимодействия полиморфных вариантов генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* в развитии РА

Примечание. 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»), зеленый – умеренный антагонизм, оранжевый – умеренная синергия, коричневый – независимое взаимодействие (отсутствие связи). Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии.

Figure 1. Graph of the Fruchterman–Reinhold algorithm for the interaction of polymorphic variants of *TNFA*, *IL17A*, *IL17F*, and *TNFRSF11B* genes in the development of RA

Note. 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; orange, moderate synergy; brown, independent interaction (lack of communication). The strength and direction of interactions are represented in % entropy.

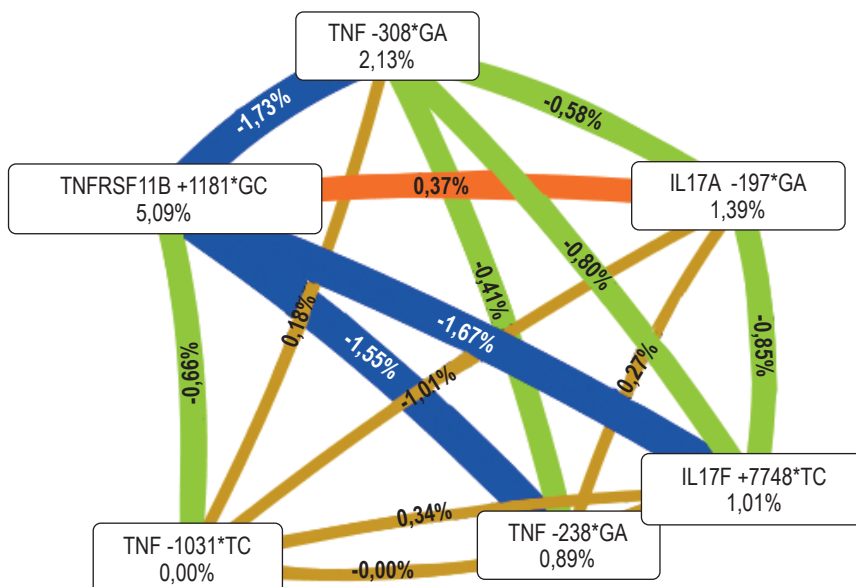


Рисунок 2. Граф алгоритма Фрюхтермана–Рейнгольда взаимодействия полиморфных вариантов генов *TNFA*, *IL17A*, *IL17F* и *TNFRSF11B* в развитии РА у женского пола

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Graph of the Fruchterman–Reinhold algorithm for the interaction of polymorphic variants of *TNFA*, *IL17A*, *IL17F*, and *TNFRSF11B* genes in the development of RA in women

Note. As for Figure 1.