

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ IL-1 β , IL-4 И IL-6 С ФОРМИРОВАНИЕМ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АУТОИММУННОМУ ТИРЕОИДИТУ

Биктагирова Э.М.¹, Саттарова Л.И.², Вагапова Г.Р.³,
Кравцова О.А.¹

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

² Государственное учреждение Межрегиональный клинико-диагностический центр (ГУ МКДЦ), г. Казань

³ Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального обучения «Казанская государственная медицинская академия Росздрава» (ГОУ ДПО «КГМА Росздрава»), г. Казань

Резюме. АИТ является одной из нерешенных проблем современной эндокринологии, поскольку вопросы его этиологии и патогенеза недостаточно ясны. Цитокины играют важную роль в регуляции иммунного и воспалительного ответа, поэтому гены, кодирующие их, рассматриваются как потенциальные кандидаты на риск развития аутоиммунных тиреопатий. Проведено генотипирование у 298 женщин Республики Татарстан (РТ) (группа контроля составила 137 человек, больных АИТ – 161) по полиморфизмам +3953С/Т гена интерлейкина 1-бета (IL-1 β) (rs 1143634), -590С/Т гена интерлейкина 4 (IL-4) (rs 2243250) и -174С/Г гена интерлейкина 6 (IL-6) (rs 1800795) с помощью метода полимеразной цепной реакции с использованием аллель специфичных праймеров. Результаты исследования полиморфизма +3953С/Т гена IL-1 β (rs 1143634) показали значимое увеличение доли аллеля С (P = 0,0003) и гетерозиготного генотипа СТ (P = 0,048; ОШ = 6,05, 95% ДИ_{ОШ} 2,59-2,97) в группе больных АИТ, тогда как в группе условно здоровых лиц наблюдалось достоверное увеличение доли аллеля Т (P = 0,0003) и гомозиготного генотипа ТТ (P = 4,95 \times 10⁻⁶; ОШ = 0,15, 95% ДИ_{ОШ} 0,06-0,38). Полиморфные варианты -590С/Т и -174С/Г генов IL-4 и IL-6 (соответственно) не ассоциированы с риском развития данного заболевания среди женщин РТ.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, полиморфизм, ген интерлейкина 1 β , ген интерлейкина 4, ген интерлейкина 6.

Biktagirova E.M., Sattarova L.I., Vagapova G.R., Kravtsova O.A.

ASSOCIATION OF IL-1 β , IL-4 AND IL-6 GENES POLYMORPHISMS WITH GENETIC PREDISPOSITION FOR AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Abstract. Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis, HT) still represents an unresolved problem of modern endocrinology, since its etiology and pathogenesis are yet unclear. Cytokines play an important role in the regulation of immune and inflammatory response, therefore, some gene variants encoding them, are considered as potential risk factors for autoimmune thyroid diseases. We have genotyped 298 women from the Republic of Tatarstan (RT, control group, 137 persons; HT patients, 161) for the following gene polymorphisms: interleukin-1 beta (IL-1 β) +3953 C/T (rs 1143634); interleukin 4 (IL-4) -590C/T (rs 2243250), and interleukin 6 (IL-6) -174C/G (rs 1800795), using allele-specific PCR. The results showed a significantly increased frequencies of C allele (P = 0.0003) and CT genotype (P = 0.048, OR = 6.05, 95%CI 2.59-2.97) of +3953 C/T of IL-1 β in patients with Hashimoto's thyroiditis, as compared with control group. The latter

Адрес для переписки:

Биктагирова Эльнара Маулетовна
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
Тел.: (917) 277-45-55.
E-mail: elnarabik@gmail.com

group showed higher prevalence of T allele ($P = 0.0003$) and TT genotype ($P = 4.95 \times 6.10$; $OR = 0.15$, 95%CI 0.06-0.38). The 590C/T and -174C/G polymorphic variants in, resp., IL-4 and IL-6 genes are not associated with increased risk of this disease among women from RT. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 6, pp 603-608)

Keywords: autoimmune thyroiditis, gene polymorphism, interleukin 1 β , interleukin 4, interleukin 6.

Введение

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (хронический лимфоцитарный тиреоидит, тиреоидит Хашимото) – хроническое аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит органоспецифическое воспаление щитовидной железы (ЩЖ), характеризующееся продукцией антител к пероксидазе щитовидной железы, тиреоглобулину и клинически проявляющееся зобом, нарушением продукции тиреоидных гормонов [2, 6, 8, 9]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, данной патологией страдают примерно 3-4% населения от общей популяции [3]. АИТ чаще встречается у женщин в возрасте 40-50 лет, соотношение женщин и мужчин составляет 4-15:1 [27, 29].

АИТ является одной из нерешенных проблем современной эндокринологии, поскольку вопросы его этиологии и патогенеза недостаточно ясны. Это связано с механизмом множественного наследования аутоиммунных заболеваний ЩЖ, при которых каждый фактор (наследственный и внешний) вносит определенный вклад в их развитие. Наличие семейных форм заболевания и данные генеалогических исследований являются доказательством немаловажной роли генетического фактора в патогенезе АИТ.

В результате полногеномного сканирования были выявлены некоторые локусы, ассоциированные с АИТ, при этом ключевую роль в предрасположенности играют гены HLA (human leukocyte antigen) системы и протеин-4 ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (Cytotoxic T lymphocyte-associated-protein 4, CTLA4). Но влияние данных генов на общую генетическую предрасположенность к АИТ составляет лишь около 5% [13, 14]. Другими генами-кандидатами формирования повышенного риска развития АИТ являются гены цитокинов, продукты которых играют важную роль в регуляции иммунного и воспалительного ответа. К настоящему времени известно, что патологический процесс при АИТ характеризуется дисбалансом противовоспалительных (интерлейкин 4 (IL-4)) цитокинов со сдвигом в сторону провоспалительных (интерлейкины 1 и 6 (IL-1 и IL-6)), следствием чего является более активное образование аутоантител к компонентам ЩЖ [4].

В связи с этим, целью данного исследования является анализ ассоциации полиморфизмов +3953C/T гена интерлейкина 1-бета (IL-1 β) (rs 1143634), -590C/T гена интерлейкина 4 (IL-4) (rs

2243250) и -174C/G гена интерлейкина 6 (IL-6) (rs 1800795) с риском развития АИТ.

Материалы и методы

1. Объекты исследования

Генотипирование по полиморфным локусам было проведено у 298 женщин. Группа больных АИТ, включающая 161 пациента, и группа контроля, состоящая из 137 человек, были сформированы на базе Межрегионального клиничко-диагностического центра (ГУ МКДЦ) (г. Казань). Диагноз АИТ устанавливался на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ в режиме серой шкалы и цветового доплеровского картирования (ЦДК), данных прицельной тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ, определения уровней антител (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО) и АТ к тиреоглобулину (ТГ), оценки функционального состояния ЩЖ, по содержанию тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т₄) и свободного трийодтиронина (св.Т₃) в сыворотке крови, которые определялись иммунохемилюминисцентным методом на автоматическом анализаторе «Immulite» («Diagnostic Products Corporation», Лос-Анджелес, США). Степень активности аутоиммунного процесса оценивалась по концентрации АТ к ТПО в сыворотке крови.

Все лица, включенные в исследование, дали информированное согласие на участие в нем.

2. Выделение ДНК и генотипирование

Геномную ДНК из лейкоцитов венозной крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с некоторыми модификациями [11].

Генотипирование полиморфных локусов проводили методом аллель специфичной ПЦР (SSP-PCR) с использованием праймеров и условий амплификации, предложенных в работе Mullighan C.G. с соавт. (1999) [25].

Реакцию проводили в 10 мкл реакционной смеси, содержащей 0,5 мкМ каждого из праймеров (синтезированы в НПФ «Литех», Москва) и 100 нг ДНК на амплификаторах «Терцик» (НПФ «ДНК – технология», Москва) и «MyCycler» (производство Bio-Rad Laboratories, США).

Продукты амплификации анализировали электрофорезом в 7% нативном полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей визуализацией бромистым этидием с использованием геля документирующей системы Chemi Doc™ XRS (производство Bio-Rad Laboratories, США)

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы UNPHASED версии 3.1.5 (программа разработана Frank Dudbridge, 2006, MRC Biostatistics Unit Robinson Way Cambridge CB2 0SR, UK, находится в режиме свободного доступа (<http://homepages.lshtm.ac.uk/frankdudbridge/software/unphased/>)).

Значимость различий между группами по частотам встречаемости аллелей и генотипов исследованных полиморфизмов оценивали по критерию χ^2 при уровне значимости $p = 0,05$. Для оценки связи полиморфных локусов в развитии АИТ рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов для ОШ (ДИ_{ОШ}).

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости аллелей и генотипов по полиморфным вариантам +3953 С/Т гена IL-1 β , -590 С/Т гена IL-4 и -174 С/Г гена IL-6 в группе больных АИТ и здоровых лиц представлена в таблице 1. Все изученные полиморфизмы находятся в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Цитокины – это группа неферментативных белковых гормонов, участвующих в индукции воспаления и иммунного ответа [21]. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и фактор некроза опухолей-альфа, будучи ответственными за инициацию ответа при остром воспалении,

являются медиаторами многих иммунных реакций, таких как активация Т-лимфоцитов, стимуляция В-клеток, экспрессия лигандов семейства фактора некроза опухолей (Fas, TRAIL), и непосредственно, вовлекаются в патогенез АИТ [11, 16, 22].

IL-1 β – провоспалительный цитокин, инициирующий и регулирующий иммунный ответ, вовлекается в развитие многих аутоиммунных заболеваний, в том числе и тиреопатий (АИТ, болезнь Грейвса (БГ) и др.), поскольку воздействует непосредственно на тиреоидные клетки. Под его контролем находится регуляция экспрессии тиреоид-специфичных белков (тиреоглобулина и тиреопероксидазы) [20].

Ген, кодирующий IL-1 β , картирован на хромосоме 2 (2q14). В области данного гена обнаружено 135 однонуклетидных замен. Изученный нами полиморфизм +3953С/Т находится в 5 экзоне данного гена, приводит к замене цитозина (С) на тимин (Т) в положении +3953 нуклеотидной последовательности. Известно, что полиморфные варианты гена IL-1 β характеризуются высокой продукцией эндогенного варианта данного цитокина [7].

В ходе нашего исследования было показано, что аллель С ($p = 0,0003$) и гетерозиготный генотип СТ ($p = 0,048$) полиморфизма +3953 С/Т (rs 1143634) гена IL-1 β маркируют повышенный риск развития АИТ, тогда как аллель Т ($p = 0,0003$) и гомозиготный генотип ТТ ($p = 4,95 \times 10^{-6}$) несут

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПО ПОЛИМОРФИЗМАМ +3953С/Т ГЕНА IL-1 β , -590С/Т ГЕНА IL-4 И -174С/Г ГЕНА IL-6 СРЕДИ БОЛЬНЫХ АИТ И ЛИЦ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

Аллель/Генотип	Частота встречаемости		p	χ^2	ОШ	95%ДИ _{ОШ}
	АИТ «+»	АИТ «-»				
+3953С/Т гена IL-1β						
С	0,63	0,48	0,0003*	12,84	1,87	1,32-2,65
Т	0,365	0,52	0,0003	12,84	0,53	0,37-0,75
СС	0,32	0,233	0,084	2,97	0,88	0,5-1,54
СТ	0,61	0,49	0,048	3,89	6,5	2,59-2,97
ТТ	0,058	0,27	4,95 $\times 10^{-6}$	20,06	0,15	0,06-0,38
-590С/Т гена IL-4						
С	0,67	0,68	0,753	0,09	0,94	0,65-1,35
Т	0,32	0,31	0,753	0,09	1,059	0,73-1,51
СС	0,47	0,46	0,88	0,021	0,74	0,34-1,66
СТ	0,4	0,44	0,47	0,51	0,88	0,53-1,46
ТТ	0,128	0,093	0,37	0,8	1,33	0,6-2,96
-174С/Г гена IL-6						
С	0,589	0,603	0,721	0,127	0,94	0,67-1,31
Г	0,41	0,396	0,721	0,127	1,063	0,76-1,48
СС	0,387	0,357	0,597	0,27	0,77	0,39-1,52
СГ	0,403	0,493	0,128	2,31	0,75	0,44-1,26
ГГ	0,209	0,149	0,187	1,73	1,29	0,65-2,53

Примечание. * – шрифтом выделены различия при $p < 0,05$.

протективный характер. Расчет показателей относительного риска показал, что носители генотипа СТ более, чем в 6 раз, подвержены развитию аутоиммунного поражения ЩЖ (ОШ = 6,05, 95% ДИ_{ОШ} 2,59-2,97), тогда как генотип ТТ носит протективный характер (ОШ = 0,15, 95% ДИ_{ОШ} 0,06-0,38). Полученные нами результаты согласуются с данными Yong Ho Lee с соавт. (2005), который, показал наличие ассоциации между развитием ревматоидного артрита (РА) и носительством генотипа СС у популяции азиатов, но не у европейцев [31]. Исследования последних лет показали статистически значимые различия в распределении аллелей данного полиморфного локуса IL-1 β (+3953) в зависимости от характера патологии между европеоидами Америки и Европы, а также у жителей разных регионов России. В исследовании Азнабаева Л.Ф. с соавт. (2007) было показано, что диагностическим маркером риска развития гнойного риносинусита является сочетание низких значений продукции IL-1 β и выявление низкопродукующего гомозиготного варианта СС гена IL-1 β (+3953) [1]. В дополнении к этому, выявленные частотные распределения этих мутаций у доноров Санкт-Петербурга схожи с данными по финской популяции и у здоровых жителей Башкирии (финно-угорская группа) [5].

IL-6 – провоспалительный цитокин, секретируемый активированными макрофагами и лимфоцитами. Данный интерлейкин считается одним из основных медиаторов реакции организма на повреждение ткани при многих аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. По данным литературы, отмечается связь гена IL-6 и его полиморфизма -174 С/Г (rs 1800795) с развитием сахарного диабета (СД) 1 типа, аутоиммунными тиреопатиями [24]. Изученная нами однонуклеотидная замена цитозина (С) на тимин (Т) в положении -174 находится в промоторной области гена IL-6, и может модифицировать его экспрессию [15]. Однако данные о влиянии полиморфного аллеля на уровень продукции цитокина спорные, что, возможно, связано с гендорной принадлежностью (у мужчин уровень IL-6 выше, чем у женщин), с возрастом, с характером патологии. Так, в исследовании Haddy с соавт. (2005), была показана ассоциация генотипа СС у мужчин полиморфизма -174 С/Г (rs 1800795) с высоким уровнем IL-6 в плазме [17]. Согласно нашим данным, в группе больных АИТ наблюдалось недостоверное увеличение аллеля G и гетерозиготного генотипа GG ($p > 0,05$), а также наличие относительно высоких рисков для их носителей (табл. 1). Выявленная тенденция согласуется с результатами, полученными Fishman с соавт. (1998), показавшими корреляцию повышенного уровня IL-6 с гетерозиготным и гомозиготным

по аллелю G генотипами [15]. Данные также согласуются и с исследованием Malgorzata с соавт. (2008), который показал достоверное увеличение доли аллеля G и генотипа GG у больных СД 1 типа, АИТ и целиакией [24].

IL-4 – противовоспалительный цитокин, играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа, как интерлейкин, ингибирующий аутоиммунные реакции и воспалительный ответ. Этим объясняется вовлеченность данного гена в развитие таких заболеваний, как системная красная волчанка (СКВ), рассеянный склероз, астма, СД 1 типа и т.д. [12, 26, 28]. Полиморфный локус -590 С/Т (rs 2243250) гена IL-4 также находится в промоторной области, заключается в замене цитозина (С) на тимин (Т) в позиции -590. Данный полиморфизм приводит к увеличению транскрипционной активности гена.

Согласно полученным результатам, наблюдается тенденция к увеличению доли аллеля Т и генотипа ТТ по полиморфизму -590 С/Т (rs 2243250) гена IL-4 ($p > 0,05$), что подтверждается также наличием относительно высоких рисков (табл. 1).

Однако данные, полученные при оценке ассоциации данного полиморфизма с риском развития той или иной патологии, сильно различаются в зависимости от принадлежности к популяции. Носители аллеля Т имеют более низкую активность продукта, по сравнению с аллелем С [10]. Это может происходить благодаря воспалительному ответу, опосредованному через Т-хелперы 1 типа, которые стимулируют продукцию IgG1 (основной тип антител к тиреоглобулину и к тиреопероксидазе) [29]. Так, в работе Lie-Ying Fan с соавт. (2005) показана ассоциация аллеля Т данного полиморфного варианта с риском развития БГ и гипотиреоза в популяции Китая [23]. Однако, в исследовании Hunt с соавт. (2000) была выявлена ассоциация между развитием БГ с аллелем С того же локуса [19]. Тогда как по данным Heward с соавт., в популяции белых кавказцев из Великобритании достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов между больными БГ и контрольной группой показано не было [18].

Таким образом, в проведенном исследовании показана строгая ассоциация между развитием АИТ и полиморфизмом +3954 С/Т (rs 1143634) гена IL-1 β . А также отсутствие таковой с полиморфными вариантами -590 С/Т гена IL-4 и -174 С/Г гена IL-6. Возможно, это связано с тем, что их вклад в развитие генетической предрасположенности к АИТ минимальный, либо для выявления влияния фенотипического проявления данной патологии требует увеличения исследуемой выборки.

Все эти данные подтверждают, что генетическая предрасположенность к АИТ связана не только с изученным в данной работе полиморфизмом генов интерлейкинов, а целому ансамблю цитокинов, участвующих в иммунном ответе.

Список литературы

1. Азнабаева Л.Ф., Шарипова Э.Р., Арефьева Н.А. Иммуногенетические особенности продукции интерлейкина-1 β при затяжной и хронической (рецидивирующей) форме бактериального воспаления верхних дыхательных путей (гнояного риносинусита) // Медицинская Иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4-5. – С. 535-540
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 52 с.
3. Болезни щитовидной железы: Пер. с англ./ Под ред. Браверманна Л.И. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
4. Глазанова Т.В., Бубнова Л.Н., Трунин Е.М., Розанова О.Е., Павлова И.Е., Кузмичев А.С. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // Пробл. Эндокринолог. – 2004. – № 3. – С. 29-32.
5. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 3-12.
6. Зефирова Г.С. Аутоиммунный тиреоидит и методы функциональной диагностики // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 12. – С. 16-21.
7. Маев И.В., Момыналиев К.Т., Селезнева О.В. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL1B-511 // Росс. журнал гастроэнтер., гепатол., колопрокт. – 2007. – Т. 17, № 5. – С. 164.
8. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Практическое руководство: В 3 т. – Витебск, 1998. – Т. 2. – 576 с.
9. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу (по материалам 1 Всероссийской конференции «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы») // Пробл. Эндокринолог. – 2001. – № 4. – С. 7-13.
10. Abbas A.K., Murphy K.M., Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes // Nature. – 1996. – Vol. 383. – P. 787-793.
11. Bougacha-Elleuch N., Rebai A., Mnif M., Makni H., Bellassouad M., Jouida J., Abid M., Hammadi A. Analysis of MHC genes in a Tunisian isolate with autoimmune thyroid diseases: implication of TNF-308 gene polymorphism // J. Autoimmun. – 2004. – Vol. 23. – P. 75-80.
12. Bugawan T.L., Mirel D.B., Valde A.M., Panelo A., Pozzilli P., Erlich H.A., Valdes A.M. Association and interaction of ILR4, IL4 and IL13 loci with type 1 diabetes among Filipinos // Am. J. Hum Genet. – 2003. – Vol. 72. – P. 1505-1514
13. Brix T.H., Kyvik K.O, Hegedüs L. What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' Disease // Thyroid. – 1998. – Vol. 8. – P. 627-634.
14. Davies T.F. Editorial: autoimmune thyroid disease genes come in many styles and colors // J. Clin Endocrinol Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 3391-3393.
15. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S., Woo P. The effect of novel polymorphisms in interleukin 6 gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 102. – P. 1369-1376.
16. Giordano C., Stassi G., De Maria R., Todaro M., Richiusa P., Papoff G., Ruberti G., Bagnasco M., Testi R., Galluzzo A. Potential involvement of fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // Science. – 1997. – Vol. 275. – P. 960-963.
17. Haddy N., Sass C., Maumus S., Marie B., Drosch S., Siest G., Lambert D., Visvikis S. Biological variations, genetic polymorphisms and familial resemblance of TNF-a and IL-6 concentrations: STNLSLAS cohort // European J. of Hum. Genet. – 2005. – Vol. 13. – P. 109-117.
18. Heward J.M., Nithiyananthan R., Allahabadia A., Gibson S., Franklyn J.A., Gough S.C. No Association of an Interleukin 4 gene promoter polymorphism with Graves' Disease in the UK // J. of Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, N 8. – P. 3861-3863.
19. Hunt P.J., Marshall S.E., Weetman A.P., Bell J.I., Wass J.A., Welsh K.I. Cytokine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 1984-1988.
20. Kawabe Y., Eguchi K., Shimomura C., Mine M., Otsubo T., Ueki Y., Tezuka H., Nakao H., Kawakami A., Migita K., Matsunaga M., Ishikawa N., Ito K., and Nagataki S. Interleukin-1 production and action in thyroid tissue // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1989. – Vol. 69. – P. 1174.
21. Kelso A. Cytokines: principles and prospects // Immunol. Cell Biol. – 1998. – Vol. 76. – P. 300-317
22. Kopf M., Le Gros G., Coyle A.J., Kosco-Vilbois M., Brombacher F. Immune responses of IL-4, IL-5, IL-6 deficient mice // Immunol. Rev. – 1995. – Vol. 148. – P. 45-69.
23. Lie-Ying Fan, Xiao-Qing Tu Zhu Y., Pfeiffer T., Feltens R., Stoecker W., Zhong R.Q. Genetic association of cytokines polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis

in the Chinese // World J. of Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11, N 18. – P. 2768-2772.

24. Matgorzata M., Myśliwska J., Zorena K., Balcerska A., Malinowska E/, Wiśniewski P. Interleukin 6 -174 (G > C) gene polymorphism in related to celiac disease and autoimmune thyroiditis coincidence in diabetes type 1 children // Diabetes research and clin practice. – 2008. – Vol. 82. – P. 108-112.

25. Mullighan C.G., Marshall S.E., Bunce M., Welsh K.I. Variation in immunoregulatory genes determines the clinical phenotype of common variable immunodeficiency // Genes and Immunity. – 1999. – Vol. 1. – P. 137-148.

26. Suppiah V., Goris A., Alloza I., Heggarty S., Dubois B., Carton H., Antigüedad A., Mendibe M., McDonnell G., Droogan A., Hawkins S., Graham C., Vandenbroeck K. Polimorphisms in IL4 and IL-4 receptor genes and multiple sclerosis: a study in Spanish-Basque, Northern Irish and Belgian populations // Int. J. Immunogenet. – 2005. – Vol. 32. – P. 383-388.

27. Volpe R. Autoimmune thyroiditis / G.N. Eds. Burrow, J.H. Oppenheimer, R. Volpe // Philadelphia, W.B. Saunders Company. – 1989. – P. 191-207.

28. Wang X.H., Zhao W., Liu S.G., Feng X.P. Correlation of IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma and total serum IgE levels // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2009. – Vol. 32. – P. 161-164. Chinese.

29. Weetman A.P. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis // Clin Endocrinol Oxf. – 1992. – Vol. 36, N 4. – P. 307-323

30. Weetman A.P., Black C.M., Cohen S.B., Tomlinson R., Banga J.P., Reimer C.B. Affinity purification of IgG subclasses and the distribution of thyroid-antibody reactivity in Hashimoto's thyroiditis // Scand. J. Immunol. – 1989. – Vol. 30. – P. 73-82.

31. Yong Ho Lee, Jong Dae J.I., Song G.G. Association between interleukin 1 Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis Susceptibility: A Metaanalysis // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36. – P. 12-15.

поступила в редакцию 15.06.2011

отправлена на доработку 25.06.2011

принята к печати 28.06.2011