

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-364

**КОМБИНАЦИИ ГЕНОТИПОВ SNPS TNFRSF11B И TNFA У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ****COMBINATIONS OF SNPS TNFRSF11B AND TNFA GENOTYPES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN RUSSIAN POPULATION OF THE CHELYABINSK REGION**

Ю. В. Чумачёва, Д. С. Сташкевич, Д. М. Шмелькова

*Челябинский государственный университет*

J. V. Chumacheva, D. S. Stashkevich, D. M. Smelkova

*Chelyabinsk State University*✉ [miraculouslilac@yandex.ru](mailto:miraculouslilac@yandex.ru)**Аннотация**

Гены цитокинов и их рецепторов влияют на характер иммунного ответа при ревматоидном артрите (РА) через уровень продукции кодируемых белков, что делает функциональный полиморфизм генов цитокинов особенно интересным для исследования при РА. В нашем исследовании мы провели оценку частот сочетаний генотипов полиморфизмов генов TNFRSF11B в точке G1181C и TNFA в точке G-238A у популяции русских больных РА и контрольной группы для выявления возможных ассоциаций.

**Abstract**

Cytokine genes and their receptors influence the nature of the immune response in rheumatoid arthritis (RA) through the level of production of encoded proteins, which makes the functional polymorphism of cytokine genes particularly interesting for research in RA. In our study, we evaluated the frequencies of combinations genotype of polymorphisms of TNFRSF11B genes at point G1181C and TNFA at point G-238A in population of Russian RA patients and a control group to identify possible associations.

**Введение**

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов, обусловленное аутоиммунными процессами и дисбалансом иммунной системы. При РА наблюдаются повышенные уровни воспалительных цитокинов, таких как TNFa, IL-6 и IL-1, которые способствуют эрозии костей и прогрессированию заболевания.

Одним из ключевых патофизиологических механизмов при РА является активация транскрипционного фактора NF-κB, однако в последние десятилетия особое внимание привлек недавно открытый рецептор активатор лиганда ядерного фактора Каппа-В (RANKL) [1]. RANKL, также связанный с активацией NF-κB и эрозией костей, стал важным объектом исследований в области лечения РА.

При ревматоидном артрите иммунные клетки, такие как макрофаги и Т-лимфоциты, активируются и начинают продуцировать избыточное количество TNFa. TNFa стимулирует остеокласты к разрушению суставов и костей, что приводит к хроническому воспалению и дегенеративным изменениям в суставах. OPG, белок, кодируемый геном TNFRSF11B, действует как конкурентный рецептор для TNFa, связываясь с ним и предотвращая его взаимодействие с клеточными рецепторами. Таким образом, уровень OPG в организме может влиять на баланс между воспалительным действием цитокина TNFa и его ингибирующим эффектом на костную ткань. Нарушение этого баланса в сторону провоспалительных цитокинов ведет к хроническому воспалению и разрушению суставов, что является характерной чертой РА.

На основании вышеизложенного мы предположили, что полиморфизмы генов TNFRSF11B и TNFA могут быть ассоциированы с предрасположенностью к ревматоидному артриту. Одним из важных полиморфизмов TNFa является G-238A, который отвечает за уменьшение продукции белка. Одновременно с этим полиморфизм гена TNFRSF11B в позиции 1181 изменяет свойства белка OPG, снижая его способность связываться с RANKL и нарушая баланс сигнального пути RANKL/RANK/OPG [2].

Исходя из вышесказанного, **цель** нашего исследования — оценить распределение частот сочетаний генотипов SNPs TNFRSF11B в точке G1181C и TNFA в точке G-238A у больных РА в сравнении с контрольной группой.

### Материалы и методы

Выборка больных РА русской популяции состояла из 180 человек (средний возраст  $51,7 \pm 1,3$  на момент формирования группы). В качестве группы сравнения использовали коллекцию образцов ДНК 198 кадровых доноров стволовой клетки ГБУЗ «ЧОСПК», проживающих в г. Челябинске и Челябинской области, сформированную случайным образом (средний возраст  $34,6 \pm 0,75$  на момент формирования группы). Принадлежность к этнической группе определялась по данным генеалогического анамнеза до третьего поколения. Генотипирование полиморфного локуса TNFRSF11B проводили методом аллель-специфической ПЦР (реактивы ООО «НПФ Литех»), а генотипирование полиморфного локуса TNFA — методом полиморфизма длин рестриционных фрагментов. Для расчета достоверности различий аллелей и генотипов использовали: программу Past, критерий  $\chi^2$ , OR с расчетом 95%-го ДИ, онлайн-приложения: Медицинская статистика [<https://medstatistic.ru>]. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования

В ходе проведенного исследования получены следующие результаты.

При исследовании сочетаний генотипов TNFRSF11B в точке 1181G/C и TNFA в точке -238G/A были определены следующие комбинации (см. таблицу).

#### Сочетания генотипов TNFRSF11B в точке 1181G/C и TNFA в точке -238G/A

Сочетания генотипов TNFRSF11B и TNFA	Больные РА N = 180	Контрольная группа N = 198	$\chi^2$ , p, OR, ДИ
1181C/C — -238A/A	0 %	0 %	p > 0,05
1181C/C — -238G/A	13 %	6,5 %	p > 0,05
1181C/C — -238G/G	87 %	93,5 %	p > 0,05
1181G/C — -238A/A	0 %	0 %	p > 0,05
1181G/C — -238G/A	10 %	2,8 %	$\chi^2=4,44$ , p=0,04, OR=4,04, CI=[1,01;16,23]
1181G/C — -238G/G	90 %	97,2 %	$\chi^2 = 4,44$ , p = 0,04, OR = 0,25, CI = [0,06;0,99]
1181G/G — -238A/A	0 %	0 %	p > 0,05
1181G/G — -238G/A	11,9 %	6,5 %	p > 0,05
1181G/G — -238G/G	88,1 %	93,5 %	p > 0,05

Было обнаружено два сочетания генотипов TNFRSF11B и TNFA.

**1. Сочетание генотипов 1181G/C — -238G/A** (10 % против 2,8 %,  $\chi^2 = 4,44$ , p = 0,04), носители которого чаще обнаруживались среди больных РА по сравнению с контрольной выборкой. Отношение шансов указывает на то, что данное сочетание можно рассматривать как предрасполагающее к развитию РА (OR = 4,04, CI = [1,01; 16,23]).

**2. Сочетание генотипов 1181G/C — -238G/G** (90 % против 97,2 %,  $\chi^2 = 4,44$ , p = 0,04), носители которого чаще обнаруживались среди контрольной группы по сравнению с больными РА. Согласно критерию OR сочетание генотипов 1181G/C — -238G/G, возможно, может выступать как протектор к РА (OR = 0,25, CI = [0,06; 0,99]).

### Выводы

Были установлены особенности частот сочетаний генотипов генов TNFRSF11B и TNFA 1181G/C — -238G/A и 1181G/C — -238G/G в группе больных ревматоидным артритом. Проведенное нами исследование является продолжением изучения комплексной оценки взаимодействия цитокинов и их рецепторов суперсемейства TNFα как иммуногенетического компонента РА.

### Литература

1. Ilchovska D. D., Barrow D. M. An Overview of the NF-κB mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF-κB ligand RANKL and related nutritional interventions. Autoimmun Rev. 2021 Feb; 20(2):102741. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102741. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33340772.

2. Чумачёва Ю. В. Полиморфизм генов TNFRSF11B и TNFA и их возможные ассоциации с ревматоидным артритом // Наука будущего — наука молодых: VII Всерос. молодежный форум. Сб. тезисов докладов участников, Новосибирск, 23–26 августа 2022 года.