

Генетические факторы нарушений регуляции ангиогенеза у женщин с ревматоидным артритом

В.И. КОНЕНКОВ, М.А. КОРОЛЕВ, А.В. ШЕВЧЕНКО, В.Ф. ПРОКОФЬЕВ, Ю.Б. УБШАЕВА,
О.С. СОКОЛОВА, Е.А. ЛЕТЯГИНА, Г.А. ДЮБАНОВА

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск

Genetic factors of angiogenic dysregulation in women with rheumatoid arthritis

V.I. KONENKOV, M.A. KOROLEV, A.V. SHEVCHENKO, V.F. PROKOFYEV, YU.B. UBSHAEVA, O.S. SOKOLOVA,
E.A. LETYAGINA, G.A. DYUBANOVA

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Резюме

Цель исследования. Изучение распределения генотипов генов — регуляторов ангиогенеза *MMP* и *VEGF* и их комбинаций с генотипами других цитокинов с проангиогенной активностью у больных ревматоидным артритом (РА) женщин и здоровых лиц.

Материалы и методы. Обследовали 509 женщин европеоидной расы восточных регионов России, из них 374 здоровых женщин в возрасте 23—68 лет и 135 женщин, больных РА, в возрасте 27—66 лет. Исследовали однонуклеотидный полиморфизм (SNP) промоторного региона генов *TNFA* -863 C→A, *TNFA* -308 G→A, *TNFA* -238 G→A; *IL1β* -31 C→T, *IL4* -590 C→T, *IL6* -174 G→C, *IL10* -1082 G→A и *IL10* -592 A→C; *VEGF* -2578 C→A, *VEGF* +936 C→T; *MMP* 2 -1306 C→T, *MMP* 9 -1562 C→T методом рестриктоного анализа продуктов амплификации.

Результаты. У пациентов с РА преобладают комбинации генотипов индукторов синтеза факторов роста эндотелия сосудов (*VEGF*), ассоциированные с высоким уровнем продукции данного фактора, и генотипов деградации внеклеточного матрикса *MMP2* и *MMP9*, характеризующие низкий базовый уровень продукции матричных металлопротеиназ (MMP) с высокой способностью к их индуцированному синтезу, что характерно для дисрегуляторных состояний системы контроля ангиогенеза. Наряду с генотипами *MMP* и *VEGF* в состав комбинаций наиболее часто входят генотипы *IL1β*, *IL4*, *IL10*, *IL6* и *TNFA*.

Заключение. Для изучения патогенеза развития РА необходимо комплексное исследование роли генов факторов регуляции ангиогенеза и воспаления, при этом основное внимание должно быть уделено молекулярно-генетическим механизмам контроля базового уровня продукции данных регуляторных факторов.

Ключевые слова: полиморфизмы *MMP* и *VEGF*, гены цитокинов, ревматоидный артрит.

Aim. To study genotype distribution in the *MMP* and *VEGF* genes, angiogenesis regulators, and their combinations with genotypes in other cytokines genes with proangiogenic activity in female patients with rheumatoid arthritis (RA) and healthy individuals.

Subjects and methods. 509 Europeoid women from the eastern regions of Russia, including 374 healthy women aged 23-68 years and 135 female patients aged 27-66 years with RA, were examined. *TNF-α* gene promoter single nucleotide polymorphisms (SNP) -863 C→A, *TNFA* -308 G→A, *TNFA* -238 G→A; *IL1β* -31 C→T, *IL4* -590 C→T, *IL6* -174 G→C, *IL10* -1082 G→A and *IL10* -592 A→C; *VEGF* -2578 C→A, *VEGF* +936 C→T; *MMP* 2 -1306 C→T, *MMP* 9 -1562 C→T were investigated by the restriction analysis of amplification products.

Results. The patients with RA show a preponderance of the combinations of genotypes in vascular endothelial growth factor (*VEGF*) synthesis inducers, which are related to the high-level production of this factor, and those of genotypes in the degradation of the extracellular matrix of *MMP2* and *MMP9*, which characterize the low baseline elaboration of matrix metalloproteinases (MMP) with a high capability for their induced synthesis, which is specific to the dysregulated states of the angiogenesis control system. Along with *MMP* and *VEGF* genotypes, the combinations most commonly contain *IL1β*, *IL4*, *IL10*, *IL6*, and *TNF-α* genotypes.

Conclusion. The study of the pathogenesis of RA must comprehensively investigate the role of the genes of the factors involved in the regulation of angiogenesis and inflammation, with particular emphasis on molecular genetic mechanisms for monitoring the baseline level of production of these regulatory factors.

Key words: *MMP* and *VEGF* polymorphisms, cytokine genes, rheumatoid arthritis.

ВКМ — внеклеточный матрикс
ДИ — доверительный интервал
ОШ — отношение шансов
РА — ревматоидный артрит

РБ — ревматические болезни
Сп — специфичность
MMP — матричные металлопротеиназы
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

Для ревматических болезней (РБ) характерны нарушения состояния капиллярных и сосудистых кровеносных и лимфатических сетей. Возможно, внедрение в клиническую практику лекарственных средств, направленных на регуляцию ангиогенеза и васкулогенеза, позволит оптимизировать тактику лечения больных РБ. Однако для применения таких лекарственных средств потребуется уточнение данных о характере и выраженности нарушений ангиогенеза у каждого пациента в рамках концепции персонализированной медицины. Вместе с тем определение активности и концентраций регуля-

торных факторов ангиогенеза в биологических жидкостях затруднено ввиду высокой динамичности и вариабельности этих показателей у пациента. Нам представляется, что более предпочтительным послужит исследование регуляторных областей генов гуморальных факторов регуляции ангиогенеза, связанных с базовым уровнем продукции этих факторов.

При воспалительном процессе у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в синовиальной оболочке среди внеклеточного матрикса (ВКМ), содержащего скопления протеогликана, содержатся синовиальные клетки (фибробла-

сты и макрофаги), а также сеть лимфатических сосудов и капилляров. Синовиальная оболочка инфильтрирована клетками лимфогеомоэтического происхождения, в основном Т-хелперами, В-клетками и макрофагами. Объем синовиальной жидкости возрастает вследствие отека, что приводит к припухлости и боли в суставе. Наряду с высокой метаболической активностью инфильтрирующих синовию клеток отек и сдавление, повышение внутрисуставного давления служат факторами, приводящими к высокой степени ишемии тканей сустава и развитию тканевой гипоксии.

Это сопровождается активацией семейства генов фактора транскрипции, гипоксией индуцированного фактора, контролирующего такие физиологические процессы, как регенерация, апоптоз, вазомоторные реакции, эритропоэз, энергетический обмен и ангиогенез [1]. Именно ишемия вызывает гиперпродукцию целого ряда биологических веществ, среди которых значимое место занимают матричные металлопротеиназы (ММР) — мощные индукторы продукции факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), стромального фактора 1-го типа, фактора роста пигментного эпителия и т.п., баланс которых и определяет состояние сосудистого русла в тканях [2].

При РА отмечено значительное повышение концентрации VEGF как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости, причем это повышение коррелирует как с клиническими признаками деструкции суставов, так и с уровнем таких лабораторных показателей активности РА, как скорость оседания эритроцитов или уровень С-реактивного белка [3, 4]. В культуре клеток показана значительно более высокая продукция VEGF мононуклеарами у пациентов с тяжелым РА по сравнению с клетками пациентов с легким течением болезни [5].

ММР — группа протеолитических ферментов, они активно участвуют в процессах ремоделирования ВКМ, разрушают такие его компоненты, как коллаген, эластин и т.д. Большое значение в деградации ВКМ отводится ММР2 и ММР9 (желатиназа А и желатиназа В соответственно), которые, облегчая проникновение моноцитов через эндотелий и их накопление, способствуют активации тромбоцитов и каскаду коагуляции. ММР9 активна против денатурированного коллагена (желатина), IV, V и XI типов коллагена [6, 7]. Регуляция экспрессии ММР2 и ММР9 происходит прежде всего на транскрипционном уровне, в промоторном регионе гена и зависит от влияния эндотелиальных факторов роста и цитокинов [8]. Выявлен функциональный полиморфизм ММР9 С/Т в области промотора в

положении —1562, причем наличие в генотипе минорного аллеля *Т обеспечивает высокую транскрипционную активность гена [9]. В промоторном регионе ММР2 выявлено несколько полиморфных сайтов и показано, что замена ММР2 С/Т в положении —1306 носит функциональный характер, причем аллельный вариант *С ассоциирован с высокой промоторной активностью [10].

Имеется незначительное число работ по изучению полиморфизма генов — индукторов ангиогенеза при РА, однако все они посвящены исследованию отдельных полиморфизмов, что значительно снижает их значимость для оценки генетических основ регуляции ангиогенеза в целом [11, 12].

Учитывая взаимообусловленность индукции ангиогенеза последовательно продуктами генов ММР, VEGF, проангиогенных цитокинов (IL1β, TNFA, IL6), мы провели комплексное исследование в целях выявления единого комплекса этих генов—регуляторов ангиогенеза в геноме пациенток с РА в сопоставлении со здоровыми женщинами.

Материалы и методы

Принимая во внимание, что распространенность РА у женщин значительно превышает таковую у мужчин, в данное исследование для сравнительного анализа распределения генотипов ММР VEGF, IL1β, TNFA, IL6, IL4, IL10, включили 509 женщин. Среди них 374 здоровых женщины европеоидной расы в возрасте от 23 до 64 лет (контрольная группа) и 135 женщин с достоверным РА в возрасте от 27 до 66 лет.

Диагноз РА соответствовал критериям Американской ревматологической ассоциации (1987) [13].

Распределение больных по рентгенологическим стадиям (Steinbrocker) было следующим: II стадия — у 32,6%, III— у 41,5% и IV— у 25,9%. Преобладали больные с недостаточностью суставов II и III функциональных классов (Американская коллегия ревматологов, 1992). Степень активности с учетом индекса активности DAS28 (Disease Activity Score, оценка 28 суставов) в 38,5% случаев определена как минимальная и умеренная, в 61,5% — как высокая и в среднем составила $5,58 \pm 1,22$ балла. Пациенты находились на постоянной базисной терапии. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, получено разрешение локального этического комитета.

Генотипирование. Исследовали однонуклеотидный полиморфизм (SNP) промоторного региона генов TNFA —863 С→А, TNFA —308 G→A, TNFA —238 G→A; IL1β —31 С→Т, IL4 —590 С→Т, IL6 —174 G→C, IL10 —1082 G→A и IL10 —592 А→С; VEGF —2578 С→А ММР2 —1306 С→Т, ММР9 —1562 С→Т. Генотипирование осуществляли методом рестриктивного анализа продуктов амплификации, как описано ранее [14–16].

Статистика. При статистическом анализе данных использовали такие показатели, как распространенность генов, генотипов и их комбинаций, специфичность (Sp), отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ).

Частоту аллелей генов цитокинов вычисляли методом прямого подсчета [17]. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди—Вайнберга [18]. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [19].

Контактная информация:

Прокофьев Виктор Федорович — к.м.н., в.н.с. лаб. клинической иммуногенетики ФГБУ НИИКЭЛ СО РАМН; 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; тел.: +7(383)227-0194; e-mail: vprok@ngs.ru

Сведения об авторах:

Коненков Владимир Иосифович — д.м.н., проф., акад. РАМН, дир. ФГБУ НИИКЭЛ СО РАМН, зав. лаб. клинической иммуногенетики

Королев Максим Александрович — к.м.н., врач-ревматолог, зам. дир. ФГБУ НИИКЭЛ СО РАМН

Шевченко Алла Владимировна — к.б.н., с.н.с. лаб. клинической иммуногенетики ФГБУ НИИКЭЛ СО РАМН

Убшаева Юлия Борисовна — зав. консультативным отд-нием клиники ФГБУ НИИКЭЛ СО РАМН

Соколова Ольга Сергеевна — врач-ревматолог клиники ФГБУ НИИКЭЛ СО РАМН

Летягина Елена Алексеевна — к.м.н., зав. терапевтическим отд-нием клиники ФГБУ НИИКЭЛ СО РАМН

Дюбанова Галина Александровна — к.м.н., гл. врач клиники ФГБУ НИИКЭЛ СО РАМН

Таблица 1. Комбинированные генотипы VEGF и MMP, ассоциированные с предрасположенностью к развитию РА

Полиморфизм	Комбинация генотипов	РА, %	ЗД, %	ОШ	95% ДИ	p(tmF ₂)	Ст, %
VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CA-TT-CT	6,15	0,00	30,04	От 1,72 до 525,06	0,0003	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:IL1B-31:IL4-590	CA-TT-TC-CC	6,15	0,00	30,04	От 1,72 до 525,06	0,0003	100,00
VEGF2578:MMP9-1562:TNF-308:IL10-592	CA-CT-GA-CA	4,55	0,00	28,83	От 1,61 до 515,65	0,0010	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562:IL4-590	CC-TT-CT-CC	6,11	0,00	27,87	От 1,59 до 487,21	0,0005	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-308	CA-TT-CT-GG	5,38	0,00	26,30	От 1,49 до 464,37	0,0010	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-308:IL1B-31:IL4-590	CA-TT-GG-TC-CC	5,38	0,00	26,30	От 1,49 до 464,37	0,0010	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-238:IL6-174	CA-TT-GG-GG	5,38	0,00	25,81	От 1,46 до 455,82	0,0010	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-238	CA-TT-CT-GG	5,38	0,00	25,45	От 1,44 до 449,40	0,0011	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	CA-TT-GG-TC-CC	5,38	0,00	25,45	От 1,44 до 449,40	0,0011	100,00
VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:IL1B-31:IL4-590	CA-CC-TT-TC-CC	5,43	0,00	24,31	От 1,38 до 429,38	0,0013	100,00
VEGF2578:MMP9-1562:TNF-863:TNF-308:IL10-592	CA-CT-CC-GA-CA	3,79	0,00	24,20	От 1,33 до 440,99	0,0032	100,00
VEGF2578:MMP9-1562:TNF-308:IL6-174	CA-CT-GA-GC	3,76	0,00	24,18	От 1,33 до 440,65	0,0032	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-238:IL4-590	CC-TT-CC-GG-CT	5,34	0,00	23,80	От 1,35 до 420,32	0,0015	100,00
VEGF2578:MMP9-1562:TNF-308:TNF-238:IL10-592	CA-CT-GA-GG-CA	3,79	0,00	23,25	От 1,28 до 423,74	0,0037	100,00
VEGF2578:MMP9-1562:TNF-308:TNF-238:IL6-174	CA-CT-GA-GG-GC	3,76	0,00	23,24	От 1,28 до 423,54	0,0037	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-863:IL6-174	CA-TT-CC-GG	4,62	0,00	22,92	От 1,28 до 410,30	0,0025	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-863	CA-TT-CT-CC	4,62	0,00	22,61	От 1,26 до 404,71	0,0026	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-308:IL4-590	CA-CC-CT-GA-CC	4,62	0,00	22,61	От 1,26 до 404,71	0,0026	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-863:IL1B-31:IL4-590	CA-TT-CC-TC-CC	4,62	0,00	22,61	От 1,26 до 404,71	0,0026	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-863:TNF-238:IL6-174	CA-TT-CC-GG-GG	4,62	0,00	22,19	От 1,24 до 397,25	0,0028	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-308:TNF-238	CA-TT-CT-GG-GG	4,62	0,00	21,88	От 1,22 до 391,66	0,0030	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	CA-TT-GG-GG-TC-CC	4,62	0,00	21,88	От 1,22 до 391,66	0,0030	100,00
VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CA-CC-TT-CT	4,65	0,00	21,21	От 1,18 до 379,82	0,0033	100,00
VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-308	CA-CC-TT-CT-GG	4,65	0,00	21,21	От 1,18 до 379,82	0,0033	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-863:IL4-590	CC-TT-CC-CC-CT	4,58	0,00	20,98	От 1,17 до 375,58	0,0035	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-308:IL4-590	CC-TT-CC-GG-CT	4,58	0,00	20,98	От 1,17 до 375,58	0,0035	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:TNF-308:IL4-590:IL6-174	CC-CC-GA-CC-CC	4,58	0,00	20,98	От 1,17 до 375,58	0,0035	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562:IL4-590:IL10-592	CC-TT-CC-CT-CC	4,62	0,00	20,94	От 1,17 до 374,89	0,0035	100,00
VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:TNF-308:IL1B-31:IL4-590	CA-CC-TT-GG-TC-CC	4,65	0,00	20,89	От 1,17 до 374,18	0,0035	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:TNF-308:IL1B-31:IL4-590	CC-TT-GG-TC-CC	4,58	0,00	20,67	От 1,15 до 370,04	0,0036	100,00
VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	CA-CC-TT-GG-TC-CC	4,65	0,00	20,37	От 1,14 до 364,79	0,0039	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	CC-TT-GG-TC-CC	4,58	0,00	20,15	От 1,13 до 360,80	0,0040	100,00
VEGF2578:MMP9-1562:TNF-308:IL4-590:IL10-1082	CA-CC-GG-CT-AA	6,40	0,00	18,59	От 1,06 до 325,67	0,0032	100,00
VEGF2578:MMP9-1562:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	CA-CC-GG-GG-CT-AA	6,40	0,00	18,59	От 1,06 до 325,67	0,0032	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-308	CA-CC-CT-GA	6,92	0,46	15,99	От 2,00 до 127,75	0,0008	99,54
VEGF-936:MMP2-1306:IL10-1082	CC-TT-AA	10,57	0,88	13,24	От 1,70 до 102,91	0,0015	99,12
VEGF2578:MMP2-1306:IL10-1082	CA-TT-AA	9,84	0,86	12,55	От 1,60 до 98,11	0,0028	99,14
VEGF2578:MMP2-1306:IL6-174	CA-TT-GG	5,38	0,46	12,41	От 1,51 до 102,02	0,0049	99,54
VEGF-936:MMP2-1306:TNF-238:IL10-1082	CC-TT-GG-AA	9,76	0,88	12,11	От 1,55 до 94,70	0,0030	99,12

Таблица 1. Продолжение

Полиморфизм	Комбинации генотипов	РА, %	ЗД, %	ОШ	95% ДИ	p (tmF ₂)	Сл, %
VEGF2578: MMP9-1562: TNF-863: TNF-308	СА-СТ-СС-ГА	6,02	0,69	9,15	От 1,92 до 43,71	0,0021	99,31
VEGF2578: MMP2-1306: IL1B-31	СА-ТТ-ТС	7,69	0,93	8,92	От 1,92 до 41,37	0,0014	99,07
VEGF2578: MMP9-1562: TNF-308	СА-СТ-ГА	8,27	1,04	8,57	От 2,35 до 31,25	0,0003	98,96
VEGF2578: VEGF-936: MMP2-1306: TNF-238: IL4-590	СА-СС-ТТ-ГГ-СС	7,75	1,01	8,24	От 1,77 до 38,23	0,0021	98,99
VEGF2578: MMP2-1306: TNF-308: IL1B-31	СА-ТТ-ГГ-ТС	6,92	0,93	7,96	От 1,69 до 37,43	0,0031	99,07
VEGF-936: MMP2-1306: TNF-238: IL1B-31	СС-ТТ-ГГ-ТС	7,63	1,03	7,93	От 1,71 до 36,83	0,0043	98,97
VEGF2578: MMP2-1306: TNF-238: IL1B-31	СА-ТТ-ГГ-ТС	6,92	0,96	7,70	От 1,64 до 36,22	0,0037	99,04
VEGF2578: VEGF-936: MMP2-1306: TNF-863: IL4-590	СА-СС-ТТ-СС-СС	6,98	0,99	7,54	От 1,60 до 35,47	0,0041	99,01
VEGF2578: MMP9-1562: TNF-308: TNF-238	СА-СТ-ГА-ГГ	6,77	1,08	6,63	От 1,76 до 24,91	0,0027	98,92
VEGF2578: MMP2-1306: TNF-238: IL4-590	СА-ТТ-ГГ-СС	8,46	1,40	6,50	От 1,78 до 23,77	0,0030	98,60
VEGF2578: VEGF-936: MMP9-1562: IL10-1082	СА-СС-СС-АА	13,71	2,46	6,30	От 1,80 до 22,10	0,0017	97,54
VEGF2578: VEGF-936: MMP2-1306: IL4-590	СА-СС-ТТ-СС	8,53	1,48	6,21	От 1,70 до 22,73	0,0033	98,52
VEGF-936: MMP2-1306: IL1B-31	СС-ТТ-ТС	8,40	1,51	5,99	От 1,64 до 21,90	0,0037	98,49
VEGF2578: MMP2-1306: TNF-238	СА-ТТ-ГГ	14,62	2,80	5,93	От 2,30 до 15,29	0,0001	97,20
VEGF2578: VEGF-936: MMP9-1562: TNF-238: IL10-1082	СА-СС-СС-ГГ-АА	12,90	2,46	5,88	От 1,67 до 20,72	0,0031	97,54
VEGF2578: MMP2-1306	СА-ТТ	15,38	3,17	5,56	От 2,28 до 13,55	0,0001	96,83
VEGF2578: MMP2-1306: IL4-590	СА-ТТ-СС	9,23	1,81	5,52	От 1,74 до 17,49	0,0023	98,19
VEGF2578: VEGF-936: MMP2-1306: TNF-238	СА-СС-ТТ-ГГ	12,40	2,53	5,47	От 1,95 до 15,32	0,0007	97,47
VEGF-936: MMP2-1306: IL6-174	СС-ТТ-ГС	9,92	1,98	5,45	От 1,74 до 17,11	0,0018	98,02
VEGF2578: MMP2-1306: TNF-308: TNF-238	СА-ТТ-ГГ-ГГ	10,77	2,34	5,04	От 1,77 до 14,36	0,0013	97,66
VEGF2578: VEGF-936: MMP2-1306	СА-СС-ТТ	13,18	2,96	4,98	От 1,91 до 13,01	0,0006	97,04
VEGF2578: MMP9-1562: IL10-1082	СА-СС-АА	16,80	3,91	4,97	От 1,81 до 13,63	0,0008	96,09
VEGF2578: MMP9-1562: TNF-238: IL10-1082	СА-СС-ГГ-АА	16,00	3,91	4,69	От 1,70 до 12,92	0,0013	96,09
VEGF2578: MMP2-1306: TNF-863	СА-ТТ-СС	11,54	2,71	4,67	От 1,77 до 12,37	0,0017	97,29
VEGF2578: MMP2-1306: TNF-308	СА-ТТ-ГГ	11,54	2,71	4,67	От 1,77 до 12,37	0,0017	97,29
VEGF2578: MMP9-1562: TNF-863: IL10-1082	СА-СС-СС-АА	12,80	3,13	4,55	От 1,48 до 14,02	0,0048	96,88
VEGF-936: MMP2-1306: TNF-238	СС-ТТ-ГГ	15,27	4,02	4,30	От 1,83 до 10,09	0,0005	95,98
VEGF2578: MMP2-1306: TNF-863: TNF-238	СА-ТТ-СС-ГГ	10,77	2,80	4,18	От 1,57 до 11,18	0,0035	97,20
VEGF-936: MMP2-1306	СС-ТТ	16,79	4,90	3,92	От 1,79 до 8,57	0,0005	95,10
VEGF-936: MMP9-1562: IL10-1082	СС-СС-АА	20,63	7,32	3,29	От 1,47 до 7,36	0,0032	92,68
MMP2-1306	ТТ	18,94	7,14	3,04	От 1,56 до 5,93	0,0010	92,86

Примечание. Здесь и в табл. 2: РА — частота комбинаций генотипов у больных РА; ЗД — частота комбинаций генотипов у здоровых женщин; p (tmF₂) — значения p различия частот комбинаций генотипов в группах сравнения по двустороннему варианту точного метода Фишера.

Результаты

Выявлено, что в контрольной выборке и в выборке больных наблюдаемое распределение генотипов всех изученных полиморфных вариантов генов—регуляторов ангиогенеза соответствовало каноническому распределению Харди—Вайнберга. Сравнительный генетический анализ показал, что с РА ассоциировано 936 комбинированных генетических признаков, включающих генотипы *VEGF*, *MMP2* и *MMP9* с уровнем достоверности различий $p < 0,05$ по двустороннему критерию Фишера и удовлетворяющих условию 95% ДИ для ОШ. Отбор из числа последних высокоспецифичных (более 90%) генетических комбинаций уменьшило число обсуждаемых признаков до 103 с одновременным значительным повышением силы их связи, что отражается в колебании показателя ОШ для отдельных признаков в интервале от 3,04 до 30,04.

При рассмотрении генотипов ранних индукторов синтеза *VEGF* в случае постишемической гипоксии *MMP2* и *MMP9*, вошедших в число позитивно ассоциированных с РА комбинированных генетических комплексов (табл. 1), обращает внимание преобладание среди них аллельных вариантов и генотипов, ассоциированных с изначально низким базовым уровнем продукции MMP. Так, среди всех генотипов *MMP2* в точке полиморфизма $-1306\ C/T$ в 95% случаев выявлен гомозиготный вариант *TT*, ассоциированный с низким уровнем продукции этой желатиназы-2 [10]. Среди всех генотипов *MMP9* в точке полиморфизма $-1562\ C/T$ в 1005 случаях выявлено наличие аллеля *C* или гомозиготного генотипа *CC*, также ассоциированных с низким исходным уровнем продукции этой желатиназы *B* [9]. Гомозиготный вариант *TT* среди позитивно ассоциированных с развитием РА не выявлен ни в одном случае. Как правило, низкий исходный уровень продукции белковых макромолекул обеспечивает высокую степень индуцибельности продукции при стимуляции клеток-продуцентов.

Это правило хорошо согласуется с полученными нами данными по изучению распространенности аллельных вариантов гена *VEGF*. Анализ этих данных выявил, что хотя генотипы *VEGF* в точке полиморфизма $-2578\ A/C$ среди позитивно ассоциированных с РА комбинаций встречаются исключительно в гетерозиготном варианте *AC*, генотип *VEGF* в точке полиморфизма $+936\ C/T$ представлен в 100% исключительно гомозиготным вариантом *CC*, ассоциированным с высоким уровнем продукции *VEGF* [20, 21].

Генотипы *TNFA* среди группы позитивно ассоциированных с РА признаков во всех трех исследованных точках полиморфизмов в основном представлены генотипами, ассоциированными с низким уровнем продукции фактора. Так, в точке полиморфизма $-863\ A/C$ в 100% случаев выявлен гомозиготный вариант *CC*, в точке $-238\ A/G$ в 100% случаев — гомозиготный вариант *GG*, в точке полиморфизма $-308\ A/G$ в 100% — аллель *G* в составе генотипов *AG* и *GG*. Генотип *IL1β -31\ T/C* представлен гетерозиготным вариантом *TC*. В генотип другого провоспалительного цитокина *IL6* в основном входят аллели *G*, ассоциированные с высокой провоспалительной и проангиогенной активностью [22].

Помимо генов цитокинов с проангиогенной активностью в составе позитивно ассоциированных с РА геноти-

пов выявлены гены с противоангиогенной активностью — *IL4* и *IL10*. Так, генотипы *IL4* выявляются в 34,3% случаев и все они содержат аллель *C* в гомозиготном варианте *CC* (70,8%) или гетерозиготном варианте *CT*. Аллель *C*, как известно, ассоциируется со сниженной способностью продуцировать *IL4* [21]. Сходные данные получены и для аллельного полиморфизма гена *IL10*. Во всех 100% случаев среди позитивно ассоциированных с РА генетических комбинаций выявляются гомозиготные генотипы *AA* в полиморфной позиции этого гена $-1082\ A/G$, ассоциированные с низкой способностью клеток лиц с таким генотипом продуцировать *IL10* [23]. В то же время среди всех позитивно ассоциированных признаков в 100% случаев выявлены генотипы, содержащие аллель *C* в полиморфной позиции *IL10 -592\ A/C*, связанные с высокой продукцией этого цитокина. Необходимо отметить, что в составе одной генетической комбинации генотипы в этих двух полиморфных позициях никогда не выявляются.

При анализе состава генетических комбинаций, негативно ассоциированных с развитием РА, т.е. тех комбинаций, частота которых достоверно снижена в группе пациентов по сравнению со здоровыми лицами, выявляются другие закономерности (табл. 2). Так, если в группе позитивно ассоциированных признаков генотип *VEGF* в точке полиморфизма $-2578\ A/C$ выявлен более чем в 75% случаев, то в данной группе признаков он выявляется лишь в 18%, причем в его состав входят не только гетерозиготные варианты *AC*, но гомозиготные варианты *AA*. Закономерности, характерные для генотипа этого гена в точке $+963\ T/C$ для группы как позитивно, так и негативно ассоциированных признаков, выглядят сходным образом. Иные закономерности обнаружены для генотипов генов *MMP*. В этой группе преобладают генотипы, содержащие аллель *C* в точке полиморфизма $-1306\ T/C$.

Единственным отличием от группы позитивно ассоциированных с развитием РА генотипов гена *TNFA* является 100% представительство гомозиготного варианта *GG* в точке полиморфизма $-308\ A/G$. Среди генов других цитокинов с провоспалительной и проангиогенной активностью можно отметить 100% выявление генотипа *GC* в точке полиморфизма -174 гена *IL6* (табл. 3).

Для генов с противоангиогенной активностью выявлено 100% представительство гомозиготного варианта *CC* гена *IL4* в точке полиморфизма $-590\ C/T$, характерного для лиц с низким уровнем продукции *IL4*, для гена *IL10* в точке полиморфизма $-1082\ A/G$ — 100% представительство гетерозиготного варианта *AG*, а для генотипа *IL10 -592\ A/C* — 100% представительство гомозиготного варианта *CC*, ассоциированного с высоким уровнем продукции *IL10*.

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что генотипы лиц, предрасположенных к развитию РА, включают аллельные варианты генов-индукторов синтеза *VEGF* и дегградации ВКМ *MMP2* и *MMP9*, характеризующие низкий базовый уровень продукции MMP с высокой способностью к их индуцированному синтезу. Генотипы *VEGF* включают преимущественно аллели, ассоциированные с высоким уровнем продукции этого сосудистого фактора роста. Гены провоспалительных и проангиогенных цито-

Таблица 2. Комбинированные генотипы VEGF и MMP, ассоциированные с устойчивостью к развитию РА

Полиморфизмы	Комбинации генотипов	РА, %	Зд, %	ОШ	95% ДИ	p(tmF ₂)	Сл, %
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-308:IL4-590:IL10-1082	СС-СТ-GG-CC-AG	0,00	10,57	0,03	От 0,00 до 0,55	0,0001	100,00
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	СС-СТ-GG-GG-CC-AG	0,00	10,57	0,03	От 0,00 до 0,55	0,0001	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:IL1B-31:IL10-1082	СС-ТС-ТС-AG	0,00	7,08	0,05	От 0,00 до 0,89	0,0025	100,00
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	СС-ТС-GG-ТС-AG	0,00	7,08	0,05	От 0,00 до 0,89	0,0025	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562:IL6-174:IL10-592	СС-ТС-СС-GC-CC	0,00	6,57	0,05	От 0,00 до 0,89	0,0022	100,00
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-863:TNF-308:IL10-1082	СТ-СС-СС-GG-AG	0,00	6,50	0,05	От 0,00 до 0,94	0,0031	100,00
VEGF-936:MMP9-1562:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	СС-СТ-ТС-СС-AG	0,00	6,67	0,05	От 0,00 до 0,92	0,0028	100,00
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082	СС-СТ-СС-GG-CC-AG	0,00	7,32	0,05	От 0,00 до 0,83	0,0015	100,00
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-308:IL4-590:IL10-1082	СС-СТ-GG-CC-AG	0,00	6,50	0,05	От 0,00 до 0,94	0,0031	100,00
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	СС-СТ-GG-ТС-СС-AG	0,00	6,67	0,05	От 0,00 до 0,92	0,0028	100,00
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	СС-СТ-СС-GG-GG-CC-AG	0,00	7,32	0,05	От 0,00 до 0,83	0,0015	100,00
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	СС-СТ-GG-GG-CC-AG-CC	0,00	6,50	0,05	От 0,00 до 0,94	0,0031	100,00
VEGF2578:MMP9-1562:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	СА-СС-ТС-GC-CC	0,00	5,95	0,06	От 0,00 до 0,97	0,0020	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	СС-ТС-ТС-AG-CC	0,00	6,36	0,06	От 0,00 до 0,99	0,0047	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	СС-ТС-GG-ТС-AG-CC	0,00	6,36	0,06	От 0,00 до 0,99	0,0047	100,00
VEGF-936:MMP2-1306:IL6-174:IL10-592	СС-ТС-GC-CC	0,77	9,00	0,08	От 0,01 до 0,59	0,0011	99,23
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-308:IL10-1082	СТ-СС-GG-AG	0,79	8,13	0,09	От 0,01 до 0,72	0,0049	99,21
VEGF-936:MMP9-1562:IL1B-31:IL10-1082	СС-СТ-ТС-AG	0,79	8,33	0,09	От 0,01 до 0,70	0,0045	99,21
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-308:IL1B-31:IL6-174	СА-СС-GG-ТС-GC	0,77	7,94	0,09	От 0,01 до 0,68	0,0024	99,23
VEGF-936:MMP2-1306:TNF-238:IL6-174:IL10-592	СС-ТС-GG-GC-CC	0,77	8,21	0,09	От 0,01 до 0,66	0,0020	99,23
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	СС-СТ-GG-ТС-AG	0,79	8,33	0,09	От 0,01 до 0,70	0,0045	99,21
VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-308:TNF-238:IL4-590	СС-СС-СТ-GG-GG-CC	0,76	8,12	0,09	От 0,01 до 0,66	0,0020	99,24
VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562:IL6-174:IL10-592	СА-СС-СС-GC-CC	0,78	7,58	0,10	От 0,01 до 0,73	0,0039	99,22
VEGF2578:MMP2-1306:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174	СА-СС-GG-ТС-СС-GC	0,77	7,48	0,10	От 0,01 до 0,73	0,0040	99,23
VEGF-936:MMP2-1306:IL4-590:IL10-1082	СС-ТС-СС-AG	1,63	11,50	0,13	От 0,03 до 0,58	0,0023	98,37
VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562:TNF-308:IL4-590	СС-СС-СТ-GG-CC	1,53	9,90	0,14	От 0,03 до 0,61	0,0025	98,47
VEGF-936:MMP2-1306:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	СС-ТС-GG-CC-AG	1,63	10,62	0,14	От 0,03 до 0,64	0,0044	98,37
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-308:IL10-1082	СС-СТ-GG-AG	2,38	13,01	0,16	От 0,05 до 0,58	0,0016	97,62
VEGF-936:MMP9-1562:TNF-308:TNF-238:IL10-1082	СС-СТ-GG-GG-AG	2,38	13,01	0,16	От 0,05 до 0,58	0,0016	97,62
VEGF-936:MMP2-1306:IL10-1082:IL10-592	СС-ТС-AG-CC	2,44	12,39	0,18	От 0,05 до 0,63	0,0043	97,56
VEGF-936:MMP2-1306:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	СС-ТС-GG-AG-CC	2,44	12,39	0,18	От 0,05 до 0,63	0,0043	97,56
VEGF-936:MMP2-1306:IL10-1082	СС-ТС-AG	7,32	20,35	0,31	От 0,14 до 0,70	0,0041	92,68
VEGF-936:MMP2-1306:IL10-592	СС-ТС-CC	6,92	17,82	0,34	От 0,16 до 0,74	0,0049	93,08

Таблица 3. Различия по частоте выявления генотипов отдельных факторов регуляции ангиогенеза в составе комплексных генетических признаков, позитивно и негативно ассоциированных с развитием РА

Полиморфизм	Позитивные			Негативные			$p(\text{tmF}_2)$
	<i>N</i>	<i>n</i>	%	<i>N</i>	<i>n</i>	%	
VEGF2578	70	53	75,71	33	6	18,18	0,0001
CC	53	0	0,00	6	2	33,33	0,0088
CA	53	53	100,00	6	4	66,67	0,0088
AA	53	0	0,00	6	0	0,00	
VEGF-936	70	28	40,00	33	27	81,82	0,0001
CC	28	28	100,00	27	25	92,59	
CT	28	0	0,00	27	2	7,41	
TT	28	0	0,00	27	0	0,00	
MMP2-1306	70	54	77,14	33	18	54,55	0,0235
TT	54	51	94,44	18	0	0,00	0,0001
TC	54	0	0,00	18	13	72,22	0,0001
CC	54	3	5,56	18	5	27,78	0,0201
MMP9-1562	70	30	42,86	33	19	57,58	
CC	30	13	43,33	19	5	26,32	
CT	30	17	56,67	19	14	73,68	
TT	30	0	0,00	19	0	0,00	
TNF-863	70	11	15,71	33	3	9,09	
CC	11	11	100,00	3	3	100,00	
CA	11	0	0,00	3	0	0,00	
AA	11	0	0,00	3	0	0,00	
TNF-308	70	24	34,29	33	14	42,42	
GG	24	13	54,17	14	14	100,00	0,0026
GA	24	11	45,83	14	0	0,00	0,0026
AA	24	0	0,00	14	0	0,00	
TNF-238	70	25	35,71	33	12	36,36	
GG	25	25	100,00	12	12	100,00	
GA	25	0	0,00	12	0	0,00	
AA	25	0	0,00	12	0	0,00	
IL1B-31	70	15	21,43	33	11	33,33	
TT	15	0	0,00	11	0	0,00	
TC	15	15	100,00	11	11	100,00	
CC	15	0	0,00	11	0	0,00	
IL4-590	70	24	34,29	33	13	39,39	
CC	24	17	70,83	13	13	100,00	0,0378
CT	24	7	29,17	13	0	0,00	0,0378
TT	24	0	0,00	13	0	0,00	
IL6-174	70	8	11,43	33	7	21,21	
GG	8	4	50,00	7	0	0,00	
GC	8	3	37,50	7	7	100,00	0,0256
CC	8	1	12,50	7	0	0,00	
IL10-1082	70	11	15,71	33	23	69,70	0,0001
AA	11	11	100,00	23	0	0,00	0,0001
AG	11	0	0,00	23	23	100,00	0,0001
GG	11	0	0,00	23	0	0,00	
IL10-592	70	4	5,71	33	12	36,36	0,0002
CC	4	1	25,00	12	12	100,00	0,0071
CA	4	3	75,00	12	0	0,00	0,0071
AA	4	0	0,00	12	0	0,00	

Примечание. *N* — общее число комбинаций или генотипов; *n* — число конкретных генотипов среди комбинаций генотипов; % — частота генотипов.

кинов *TNFA*, *IL-1*, *IL6* представлены генотипами со сбалансированным уровнем продукции цитокинов, тогда как гены противовоспалительных и противоангиогенных факторов *IL4* и *IL10* — в основном аллелями с противополо-

жным характером связи с уровнем продукции соответствующих интерлейкинов.

Все это свидетельствует о том, что генотип индивидуумов, предрасположенных к развитию РА, находится в не-

оптимальном составе и характерен для дисрегуляторных состояний системы контроля ангиогенеза. Генотип лиц, резистентных к развитию РА, характеризуется большим представительством аллелей С в генотипе MMP2, MMP9 и VEGF, ассоциированных с более высоким уровнем продукции этих регулирующих ангиогенез макромолекул. Провоспалительный и проангиогенный потенциал регуляторных областей генов *TNFA* и *IL6* находится на более низком уровне, тогда как противовоспалительный и противовоспалительный потенциал промоторных областей генов *IL4* и *IL10* усилен за счет большего представительства соответствующих аллельных вариантов.

При анализе данных **табл. 1** и **2** обращает внимание их верхняя часть, в которой содержится информация о тех комбинированных генетических признаках, которые полностью отсутствуют в сопоставляемых группах здоровых и больных РА. Для этих данных характерны и максимальные значения ОШ, и 100% Сп признаков. Если эти результаты найдут подтверждение в расширенных многоцентровых исследованиях, то можно судить о наличии генетических признаков, с высокой достоверностью разделяющих жителей европеоидной расы на лиц, у которых с рождения су-

ществует высокий риск развития РА, и группу лиц с врожденной устойчивостью к развитию этого тяжелого заболевания. Представители первой группы должны с детства входить в группы высокого риска развития заболевания и являться объектом диспансерного наблюдения для проведения профилактических мероприятий, снижения риска развития болезни и максимально раннего начала проведения соответствующей терапии.

Заключение

Полученные данные о групповых характеристиках распространенности вариантов генетических сетей факторов регуляции ангиогенеза для лиц, предрасположенных к развитию РА, могут быть избирательно применены в целях индивидуального анализа состояния ангиогенеза у пациентов с клинически развернутым заболеванием. Эти индивидуальные относительно стабильные характеристики пациента могут лечь в основу будущих разработок индивидуальных стратегий комплексной терапии РА на основе конституционально присущих пациенту вариантов баланса факторов регуляции активности воспаления и ангиогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Paleolog E.M.* The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol* 2009; 90 (3): 249–261.
2. *Повещенко А.Ф., Коненков В.И.* Механизмы и факторы ангиогенеза. *Успехи физиол наук* 2010; 2: 68–89.
3. *Sone H., Sakauchi M., Takahashi A. et al.* Elevated levels of vascular endothelial growth factor in the sera of patients with rheumatoid arthritis correlation with disease activity. *Life Sci* 2001; 69 (16): 1861–1869.
4. *Ballara S., Taylor P.C., Reusch P. et al.* Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (9): 2055–2064.
5. *Bottomley M.J., Webb N.J., Watson C.J. et al.* Peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis spontaneously secrete vascular endothelial growth factor (VEGF): specific up-regulation by tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in synovial fluid. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 171–176.
6. *Wilhelm S.M., Collier I.E., Marmor B.L. et al.* SV40-transformed human lung fibroblasts secrete a 92-kDa type IV collagenase which is identical to that secreted by normal human macrophages. *J Biol Chem* 1989; 264: 17213–17221.
7. *Pollanen P.J., Karhunen P.J., Mikkelsen J. et al.* Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: An autopsy study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1446–1450.
8. *Kondapaka S.B., Fridman R., Reddy K.B.* Epidermal growth factor and amphiregulin up-regulate matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human breast cancer cells. *Int J Cancer* 1997; 70: 722–726.
9. *Zhang B., Herrmann S.M., Eriksson P. et al.* Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1788–1794.
10. *Lamblin N., Bateurs Ch., Hermant X. et al.* Polymorphisms in the Promoter Regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 Genes as Determinants of Aneurysmal Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (1): 43–48.
11. *Han S.W., Kim G.W., Seo J.S. et al.* VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 1173–1177.
12. *Taylor P.C.* Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumatology* 2005; 44: 721–728.
13. *Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D. et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988; 31: 315–324.
14. *Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Голованова О.В.* Полиморфизм генов цитокинов как один из факторов демографической структуры европеоидного населения Сибири. *Иммунология* 2011; 2: 60–65.
15. *Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. и др.* Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ-2 и -9 у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Тер арх* 2010; 1: 31–35.
16. *Шевченко А.В., Коненков В.И., Голованова О.В. и др.* Полиморфизм гена VEGFA (C-2578A, C+936T) у пациенток с раком молочной железы. *Мед иммунол* 2012; 1–2: 87–94.
17. *Коненков В.И., Зонина Е.В., Леонова Ю.Б. и др.* Возможности использования генотипирования цитокинов с регулирующей воспалением активностью в качестве биологических маркеров прогноза эффективности терапии ревматоидного артрита. *Науч-практ ревматол* 2010; 5: 19–26.
18. *Вейр Б.* Анализ генетических данных: дискретные генетические признаки. Пер. с англ. М: Мир 1995.
19. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М: Практика 1998.
20. *Krippel P., Langsenlehner U., Renner W.* A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. *Int J Cancer* 2003; 106: 468–471.
21. *Renner W., Kotschan S., Hoffmann C.* A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res* 2000; 37: 443–448.
22. *Bennermo M., Held C., Stemme S. et al.* Genetic Predisposition of the Interleukin-6 Response to Inflammation: Implications for a Variety of Major Diseases? *Clin Chem* 2004; 50 (11): 2136–2140.
23. *Persico M., Capasso M., Persico E. et al.* Interleukin-10 — 1082 GG polymorphism influences the occurrence and the clinical characteristics of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006; 45 (6): 779–785.

Поступила 11.05.2012