

УДК 575.174.015.3:616.72-002.772

DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-3

Данилко К.В.¹, Назарова Л.Ш.¹,
Хабибуллина Р.Р.¹, Хайруллина Р.Р.¹,
Слесаренко Я.С.¹, Шамиева М.В.²,
Муталова Э.Г.¹, Викторова Т.В.^{1,3}

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *IL10*, *CTLA4*
И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ
К РЕВМАТОИДНОМУ АРТРИТУ**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»,

450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы»,

450008, Россия, г. Уфа, ул. Октябрьской революции, 3А

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук 450054, Россия,

г. Уфа, просп. Октября, 71

E-mail: kse-danilko@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Ревматоидный артрит (РА) – это системное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных проявлений. Проблема ранней диагностики и выявления новых маркеров РА остается на сегодняшний день весьма актуальной. *Цель исследования.* Целью данной работы был поиск ассоциаций вариантов полиморфных локусов -592C>A гена *IL10* и +6230G>A гена *CTLA4* с развитием РА у жителей Республики Башкортостан. *Материалы и методы.* В исследование было включено 204 пациента с РА и 324 индивида контрольной группы из Республики Башкортостан. Изучение полиморфных локусов генов *IL10* и *CTLA4* проводилось методом ПЦР в реальном времени, а статистическая обработка результатов – с использованием критерия χ^2 и оценкой отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI). *Результаты.* При исследовании полиморфного локуса -592C>A гена *IL10* было установлено, что генотип CC служит маркером повышенного риска развития РА (p=0.042, OR=1.467, 95% CI 1.015-2.122), в то время как генотип CA ассоциирован со снижением риска заболевания (p=0.017, OR=0.634, 95% CI 0.436-0.922). После стратификации согласно этнической принадлежности обе ассоциации оказались характерны для представителей башкирского этноса (CC: p=0.036, OR=3.221, 95% CI 1.070-9.879 и CA: p=0.008, OR=0.224, 95% CI 0.071-0.692). Различия между пациентами с РА и индивидами контрольной группы русской этнической принадлежности достигли уровня статистической значимости только по генотипу CA (p=0.027, OR=0.470, 95% CI 0.239-0.923). У татар распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -592C>A гена *IL10* в группе пациентов с РА и в контрольной группе оказалось статистически неотличимым (p>0.8). Для вариантов полиморфного локуса +6230G>A гена *CTLA4* ассоциаций с развитием РА не наблюдалось. *Заключение.* Таким образом, в данной работе выявлена взаимосвязь вариантов полиморфного локуса -592C>A гена *IL10* с развитием РА у жителей Республики Башкортостан (с учетом этнических особенностей). Доказательств наличия существенного вклада полиморфизма +6230G>A гена *CTLA4* в формирование предрасположенности к РА не установлено.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; полиморфный локус; ген; *IL10*; *CTLA4*; ассоциация

Информация для цитирования: Полиморфизм генов *IL10*, *CTLA4* и предрасположенность к ревматоидному артриту / К.В. Данилко [и др.] // Научный результат. Медицина и фармация. 2018. Т. 4, N 2. С. 18-25. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-3

K.V. Danilko¹, L.Sh. Nazarova¹,
R.R. Khabibullina¹, R.R. Khairullina¹,
Ya.S. Slesarenko¹, M.V. Shamieva²,
E.G. Mutalova¹, T.V. Viktorova^{1,3}

**POLYMORPHISM OF *IL10*, *CTLA4* GENES
AND PREDISPOSITION TO RHEUMATOID
ARTHRITIS**

¹Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, Russia, 450008

²Bashkir State Pedagogical University n. a. M. Akmulla,
3A Oktyabrskoy Revolyutsii St., Ufa, Russia, 450008

³RAS Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Science Centre,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, Russia, 450054
E-mail: kse-danilko@yandex.ru

Abstract. Background. Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease, accompanied by chronic inflammation of the joints synovial membrane and a wide spectrum of extra-articular manifestations. Today, the problem of early diagnosis and detection of new RA markers remains very relevant. *The aim of the study.* The aim of this work was to search for associations of variants of the *IL10* gene -592C>A and of the *CTLA4* gene +6230G>A polymorphic loci with the RA development in the Republic of Bashkortostan population. *Materials and methods.* The study included 204 RA patients and 324 controls from the Republic of Bashkortostan (Russian Federation). The molecular genetic analysis of the *IL10* gene -592C>A (rs1800872) and of the *CTLA4* gene +6230G>A (CT60 G>A, rs3087243) polymorphic loci was performed using the real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis of the data was carried out using the chi-square (χ^2) test with the Yates correction. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. For the identified markers, the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (95% CI) was calculated. *Results.* When studying the *IL10* gene -592C>A polymorphic locus, it was established that the CC genotype is associated with an increased risk of the RA development ($p = 0.042$, OR = 1.467, 95% CI 1.015-2.122), while the CA genotype – with a reduced risk of the disease ($p = 0.017$, OR = 0.634, 95% CI 0.436-0.922). After stratification according to ethnicity, both associations were characteristic to the Bashkirs (CC: $p = 0.036$, OR = 3.221, 95% CI 1.070-9.879 and CA: $p = 0.008$, OR = 0.224, 95% CI 0.071-0.692). The differences between Russian RA patients and controls reached a statistical significance level only for the CA genotype ($p = 0.027$, OR = 0.470, 95% CI 0.239-0.923). The frequency distribution of the *IL10* gene -592C>A polymorphic locus genotypes and alleles between the Tatar RA patients and controls was statistically indistinguishable ($p > 0.8$). Associations with the RA development for the *CTLA4* gene +6230G>A polymorphic locus variants were not observed. *Conclusion.* Thus, in this paper, the relationship between the *IL10* gene -592C>A polymorphic locus variants with the RA development in the Republic of Bashkortostan population was revealed (taking into account ethnic fea-

tures). The evidence of any significant contribution of the *CTLA4* gene +6230G>A polymorphism to the RA predisposition was not established.

Keywords: rheumatoid arthritis; polymorphic locus; gene; *IL10*; *CTLA4*; association.

Information for citation: Danilko KV, Nazarova LSh, Khabibullina RR, et al. Po-limorfizm genov *IL10*, *CTLA4* i predrasplozhennost' k revmatoidnomu artritu [Poly-morphism of *IL10*, *CTLA4* genes and predisposition to rheumatoid arthritis]. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018;4(2):18-25. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-3

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – это системное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных проявлений [4, 7, 20, 23]. Распространенность данной патологии в популяции составляет 0.5-1.5% [10].

Диагностика РА на ранних этапах нередко затруднена, поскольку соответствующие симптомы могут наблюдаться и при других ревматических заболеваниях. Примерно у половины пациентов базисные противовоспалительные препараты недостаточно эффективно контролируют клинические проявления заболевания и прогрессирование разрушения суставов, что у большинства больных через 10-15 лет приводит к стойкой потере трудоспособности [3]. Известно, что до 50% больных РА становятся инвалидами уже в первые 5 лет от начала болезни [5]. В связи с вышесказанным проблема ранней диагностики и лечения РА остается весьма актуальной, так же, как и поиск новых эффективных биомаркеров заболевания [6, 8].

Согласно современным представлениям, РА относится к группе мультифакторных заболеваний, и в его возникновении предполагается участие как факторов внешней среды (инфекционных агентов, курения и других), так и наследственной предрасположенности [3, 6, 10]. В основе патогенеза РА лежат нарушения Т- и В-клеточного иммунного реагирования, приводящие к усилению продукции провоспалительных цитокинов и аутоантител, индуцирующих воспаление, а также разрушение суставных и других тканей организма [9].

Интерлейкин 10 (*IL10*) является одним из основных противовоспалительных цито-

кинов и играет важную роль в регуляции иммунного ответа. Предполагается, что полиморфные варианты гена *IL10*, в том числе, обусловленные заменой -592C>A (rs1800872) в промоторной области гена, могут влиять на риск развития некоторых аутоиммунных заболеваний [1, 12, 24].

Согласно последним данным, центральную роль в развитии клинико-иммунологических проявлений РА играет патологическая активация Т-клеток [7]. Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (*CTLA4*) – это поверхностный антиген Т-лимфоцитов, участвующий в регуляции активности соответствующих клеток [11, 18, 21]. В гене *CTLA4* описано несколько полиморфных локусов, в том числе однонуклеотидная замена G>A в положении +6230 (*CT60* G>A, rs3087243). Данный полиморфный локус, предположительно, связан с развитием целого ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе сахарного диабета 1 типа, аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса, системной красной волчанки и РА [2, 13, 14].

Целью данной работы был поиск ассоциаций вариантов полиморфных локусов -592C>A гена *IL10* и +6230G>A гена *CTLA4* с развитием РА у жителей Республики Башкортостан.

Материалы и методы. Исследование было выполнено по типу случай-контроль и одобрено экспертным советом по биомедицинской этике Башкирского государственного медицинского университета. В основную группу было включено 204 больных с РА, проходивших обследование и лечение в Городской клинической больнице № 13 (г. Уфа) в 2013-2014 гг., а в контрольную группу – 324 индивида без аутоиммунных заболеваний. Все участники исследования

были жителями Республики Башкортостан (Российская Федерация) и подписали добровольное информированное согласие.

Образцы ДНК были выделены из лимфоцитов периферической венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [22]. Молекулярно-генетический анализ полиморфных локусов -592С>А гена *IL10* и +6230G>А гена *CTLA4* был выполнен с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени (праймеры и зонды производства ООО «ДНК-Синтез», Российская Федерация).

Статистический анализ данных проводился в программах Statistica v. 10.0 и Microsoft Excel с применением критерия хи-

квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$. Для выявленных маркеров рассчитывался показатель отношения шансов (OR) с указанием 95% доверительного интервала (95% CI).

Результаты исследования. Анализ полиморфного локуса -592С>А гена *IL10* показал, что генотип СА у пациентов с РА встречался статистически значимо реже, чем в контроле ($p=0.017$, OR=0.634, 95% CI 0.436-0.922) (таблица 1). Напротив, доля генотипа СС в группе больных оказалась существенно повышена ($p=0.042$, OR=1.467, 95% CI 1.015-2.122).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов -592С>А гена *IL10* и +6230G>А гена *CTLA4* у пациентов с РА и индивидов контрольной группы

Table 1

The frequency distribution of the *IL10* gene -592С>А and *CTLA4* gene +6230G>А polymorphic loci genotypes and alleles in RA patients and controls

| Локус | | -592С>А гена <i>IL10</i> | | | | | +6230G>А гена <i>CTLA4</i> | | | | |
|---------------|------|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Варианты | | АА | СА | СС | А | С | АА | AG | GG | А | Г |
| Пациенты с РА | Абс. | 22 | 76 | 104 | 120 | 284 | 16 | 88 | 100 | 120 | 288 |
| | % | 10.89 | 37.62 | 51.49 | 29.70 | 70.30 | 7.84 | 43.14 | 49.02 | 29.41 | 70.59 |
| Контроль | Абс. | 30 | 158 | 136 | 218 | 430 | 34 | 129 | 160 | 197 | 449 |
| | % | 9.26 | 48.77 | 41.98 | 33.64 | 66.36 | 10.53 | 39.94 | 49.54 | 30.50 | 69.50 |
| χ^2 | | 0,212 | 5.812 | 4.161 | 1.595 | 1.595 | 0.760 | 0.405 | 0.001 | 0.093 | 0.093 |
| p | | 0,646 | 0.017* | 0.042* | 0.207 | 0.207 | 0.384 | 0.525 | 0.980 | 0.761 | 0.761 |
| OR | | 1,198 | 0.634 | 1.467 | 0.834 | 1.200 | 0.724 | 1.141 | 0.980 | 0.950 | 1.053 |
| 95% CI | | 0,645-2,221 | 0.436-0.922 | 1.015-2.122 | 0.632-1.100 | 0.910-1.584 | 0.371-1.400 | 0.787-1.654 | 0.680-1.413 | 0.718-1.257 | 0.796-1.394 |

Примечание: здесь и далее статистически значимые различия между пациентами с РА и индивидами контрольной группы отмечены знаком *

Далее был выполнен сходный анализ с учетом этнической принадлежности индивидов. Обе ассоциации, выявленные в общей выборке (по генотипам СА и СС полиморфного локуса -592С>А гена *IL10*), оказались характерны для башкир (СА: $p=0.008$, OR=0.224, 95% CI 0.071-0.692 и СС: $p=0.036$, OR=3.221, 95% CI 1.070-9.879) (таблица 2). Сходные закономерности были установлены также для представителей русского этноса, однако только по генотипу СА различия между пациентами с РА и контролем достигли уровня статистической значимости

($p=0.027$, OR=0.470, 95% CI 0.239-0.923), а по генотипу СС наблюдалась лишь тенденция к наличию ассоциации ($p=0.060$). В то же время у татар распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -592С>А гена *IL10* в группе пациентов с РА и в контрольной группе оказалось статистически неотличимым ($p > 0.8$).

При исследовании полиморфного локуса +6230G>А гена *CTLA4* предикторов развития РА выявлено не было, в том числе при анализе с учетом этнической принадлежности индивидов (таблицы 1, 2).

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфных локусов -592C>A гена *IL10* и +6230G>A гена *CTLA4* у пациентов с РА и индивидов контрольной группы в зависимости от этнической принадлежности

Table 2

The frequency distribution of the *IL10* gene -592C>A and *CTLA4* gene +6230G>A polymorphic loci genotypes in RA patients and controls depending on ethnicity

| Локус | | | -592C>A гена <i>IL10</i> | | | +6230G>A гена <i>CTLA4</i> | | |
|----------|---------------|-------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------------------|---------------|---------------|
| Генотипы | | | AA | CA | CC | AA | AG | GG |
| Русские | Пациенты с РА | абс. (%) | 5 (6.25) | 30 (37.50)* | 45 (56.25) | 7 (8.75) | 37 (46.25) | 36 (45.00) |
| | Контроль | абс. (%) | 3 (3.66) | 46 (56.10) | 33 (40.24) | 9 (10.71) | 35 (41.67) | 40 (47.62) |
| Башкиры | Пациенты с РА | абс. (%) | 6 (20.00) | 8 (26.67)* | 16 (53.33)* | 2 (6.25) | 15 (46.88) | 15 (46.88) |
| | Контроль | абс. (%) | 5 (11.90) | 26 (61.90) | 11 (26.19) | 4 (10.00) | 14 (35.00) | 22 (55.00) |
| Татары | Пациенты с РА | абс. (%) | 10 (12.82) | 32 (41.03) | 36 (46.15) | 6 (7.69) | 30 (38.46) | 42 (53.85) |
| | Контроль | абс. (%) | 22 (11.00) | 86 (43.00) | 92 (46.00) | 21 (10.55) | 80 (40.20) | 98 (49.25) |

Обсуждение. В нашем исследовании было установлено, что генотип CC полиморфного локуса -592C>A гена *IL10* ассоциирован с повышением риска развития РА, в то время как генотип CA – со снижением риска заболевания. Выявлены также некоторые этнические особенности, в частности, статистически значимые различия по генотипу CC между пациентами с РА и индивидами контрольной группы были обнаружены только у башкир, а у татар ни по одному из вариантов данного полиморфного локуса ассоциаций не наблюдалось. Следует отметить, что в исследовании Гусевой И.А. с соавт. (2016), выполненном на выборке индивидов из России, подавляющее большинство которых проживали в Москве и Московской области и идентифицировали себя как русские, не было обнаружено взаимосвязи вариантов полиморфного локуса -592C>A гена *IL10* с развитием РА [6]. Тем не менее в восточно-китайской популяции Хань и в итальянской популяции генотип CC существенно чаще встречался у пациентов с РА (в сравнении с контролем), и это в целом согласуется с результатами настоящего исследования [12, 24].

Для вариантов полиморфного локуса +6230G>A гена *CTLA4* ассоциаций с развитием РА в нашей работе не наблюдалось, что согласуется с данными Barton A. et al. (2004) (в британской популяции) и Orozco G. et al. (2004) (в испанской популяции) [15, 17]. Тем не менее в нескольких работах на выборках большего объема, в том числе при проведении мета-анализа, была показана слабая ассоциация минорного аллеля А со снижением риска развития РА у индивидов европейского происхождения [14, 16, 19].

Полученные данные позволяют рассматривать полиморфизм гена *IL10* в положении -592 его промоторной области как один из факторов, влияющих на предрасположенность к развитию РА. Однако для подтверждения результатов требуется проведение исследований на независимых когортах.

Заключение. Таким образом, в данной работе выявлена взаимосвязь вариантов полиморфного локуса -592C>A гена *IL10* с развитием РА у жителей Республики Башкортостан (с учетом этнических особенностей). Доказательств наличия существенного вклада полиморфизма +6230G>A гена *CTLA4* в формирование предрасположенности к РА не установлено.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Ассоциация полиморфного локуса гена *IL10* с развитием персистирующего олигоартрикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита / Л.Ш. Назарова [и др.] // Вестник РГМУ. 2015. N 4. С. 28-31.
2. Ассоциация полиморфного маркера G6230A гена *CTLA4* с сахарным диабетом 1-го типа у больных русского происхождения / О.И. Копылова [и др.] // Проблемы Эндокринологии. 2012. Т. 58, N 4. С. 14-17.
3. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит: диагностика, лечение // Врач. 2012. N 5. С. 6-9.
4. Гончар Г.А. Гендерные особенности течения ревматоидного артрита // Боль. Суставы. Позвоночник. 2013. N 2(10). С. 75-79.
5. Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52, N 3. С. 331-335.
6. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител / И.А. Гусева [и др.] // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54, N 1. С. 21-30.
7. Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, N 5. С. 522-541.
8. Насонов Е.Л. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите: место этанерцепта // Научно-практическая ревматология. 2008. Т. 46, N 5s. С. 1-20.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, N 2. С. 163-169.
10. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматология. Национальное руководство / Под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290-331.
11. Полиморфизм гена *CTLA4* (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров / Д.Д. Абрамов [и др.] // Сахарный диабет. 2007. Т. 10, N 3. С. 2-3.
12. Association between polymorphisms of interleukin 10 with inflammatory biomarkers in East Chinese Han patients with rheumatoid arthritis / L. Ge [et al.] // Joint Bone Spine. 2015. Vol. 82(3). P. 18-186.
13. Association of the *CTLA4* gene CT60/rs3087243 single-nucleotide polymorphisms with Graves' disease / W. Fang [et al.] // Biomedical Reports. 2015. Vol. 3(5). P. 691-696.
14. Confirmation of *STAT4*, *IL2/IL21*, and *CTLA4* polymorphisms in rheumatoid arthritis / N.A. Daha [et al.] // Arthritis & Rheumatism. 2009. Vol. 60(5). P. 1255-1260.
15. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4-CT60 polymorphism in rheumatoid arthritis / G. Orozco [et al.] // Tissue Antigens. 2004. Vol. 64(6). P. 667-670.
16. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci / E.A. Stahl [et al.] // Nature Genetics. 2010. Vol. 42(6). P. 508-514.
17. Haplotype analysis in simplex families and novel analytic approaches in a case-control cohort reveal no evidence of association of the *CTLA-4* gene with rheumatoid arthritis / A. Barton [et al.] // Arthritis & Rheumatism. 2004. Vol. 50(3). P. 748-752.
18. Human Ig superfamily *CTLA-4* gene: chromosomal localization and identity of protein sequence between murine and human *CTLA-4* cytoplasmic domains / P. Dariavach [et al.] // European Journal of Immunology. 1988. Vol. 18(12). P. 1901-1905.
19. Investigation of potential non-HLA rheumatoid arthritis susceptibility loci in a European cohort increases the evidence for nine markers / D. Plant [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. 2010. Vol. 69(8). P. 1548-1553.
20. Lipsky P.E. Rheumatoid Arthritis // Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. / Ed. E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson. New York: McGraw-Hill, 2001. P. 1928-1937.
21. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in *Ctla-4* / P. Waterhouse [et al.] // Science. 1995. Vol. 270(5238). P. 985-988.
22. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // Methods in Molecular Biology. 1984. Vol. 2. P. 31-34.
23. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis / C. Turesson [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. 2006. Vol. 65(11). P. 1533-1534.
24. Polymorphisms in *STAT-4*, *IL-10*, *PSORS1C1*, *PTPN2* and *MIR146A* genes are asso-

ciated differently with prognostic factors in Italian patients affected by rheumatoid arthritis / C. Ciccacci [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. 2016. Vol. 186(2). P. 157-163.

References

1. Nazarova LSh, Danilko KV, Malievsky VA, Viktorova TV. Assotsiatsiya polimorfnoo lokusa gena *IL10* s razvitiyem persistiruyushchego oligoartikulyarnogo varianta yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita [Association of the *IL10* gene polymorphism with the development of persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis]. *Bulletin of RSMU*. 2015;(4):28-31. Russian.
2. Kopylova OI, Kuraeva TL, Lavrikova Elu, et al. Assotsiatsiya polimorfnoo markera G6230A gena *CTLA4* s sakharnym diabetom 1-go tipa u bol'nykh russkogo proiskhozhdeniya [Association of the polymorphous marker G6230A of the *CTLA4* gene with type 1 diabetes mellitus in the patients of Russian descent]. *Problems of endocrinology*. 2012;58(4):14-17. Russian.
3. Balabanova RM. Revmatoidnyy artrit: diagnostika, lecheniye [Rheumatoid arthritis: diagnosis, treatment]. *Vrach*. 2012;(5):6-9. Russian.
4. Gonchar GA. Gendernyye osobennosti techeniya revmatoidnogo artrita [Gender peculiarities of the rheumatoid arthritis course]. *Pain. Joints. Spine*. 2013;(2(10)):75-79. Russian.
5. Zinchuk IY, Amirdzhanova VN. Sotsial'noye bremya revmatoidnogo artrita [Social burden of rheumatoid arthritis]. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):331-335. Russian.
6. Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Issledovaniye polimorfizmov genov-kandidatov immunnogo otveta kak markerov riska razvitiya revmatoidnogo artrita i produktsii autoantitel [Investigation of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies]. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):21-30. Russian.
7. Nasonov EL. Abatatssept pri revmatoidnom artrite: novaya forma, novyye mekhanizmy, novyye vozmozhnosti [Abatcept for rheumatoid arthritis: a novel formulation, new mechanisms, new possibilities]. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522-541. Russian.
8. Nasonov EL. Primeneniye ingibitorov faktora nekroza opukholi pri revmatoidnom artrite: mesto etanertsepta [The use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: the place of etanercept]. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(5s):1-20. Russian.
9. Nasonov EL, Karateev DE. Primeneniye genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov dlya lecheniya revmatoidnogo artrita: obshchaya kharakteristika (lektsiya) [The use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture)]. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):163-169. Russian.
10. Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyy artrit [Rheumatoid arthritis]. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Rheumatology. National guidelines]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331. Russian.
11. Abramov DD, Dedov II, Trofimov DY, et al. Polimorfizm gena *CTLA4* (49A/G) v russkoy populyatsii u bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa i zdorovykh donorov [Polymorphism of the *CTLA4* gene (49A/G) in the Russian population in patients with type 1 diabetes mellitus and healthy donors]. *Diabetes mellitus*. 2007;10(3):2-3. Russian.
12. Ge L, Huang Y, Zhang H, et al. Association between polymorphisms of interleukin 10 with inflammatory biomarkers in East Chinese Han patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015 May;82(3):182-186.
13. Fang W, Zhang Z, Zhang J, et al. Association of the *CTLA4* gene CT60/rs3087243 single-nucleotide polymorphisms with Graves' disease. *Biomed Rep*. 2015 Sep;3(5):691-696.
14. Daha NA, Kurreeman FA, Marques RB, et al. Confirmation of *STAT4*, *IL2/IL21*, and *CTLA4* polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May;60(5):1255-1260.
15. Orozco G, Torres B, Núñez-Roldán A, et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4-CT60 polymorphism in rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*. 2004 Dec;64(6):667-670.
16. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet*. 2010 Jun;42(6):508-514.
17. Barton A, Jury F, Eyre S, et al. Haplotype analysis in simplex families and novel analytic approaches in a case-control cohort reveal no evidence of association of the *CTLA-4* gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar;50(3):748-752.
18. Dariavach P, Mattéi MG, Golstein P, Lefranc MP. Human Ig superfamily *CTLA-4* gene: chromosomal localization and identity of protein sequence between murine and human *CTLA-4* cytoplasmic domains. *Eur J Immunol*. 1988 Dec;18(12):1901-1905.

19. Plant D, Flynn E, Mbarek H, et al. Investigation of potential non-HLA rheumatoid arthritis susceptibility loci in a European cohort increases the evidence for nine markers. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1548-1553.

20. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1928-1937.

21. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4. *Science.* 1995 Nov 10;270(5238):985-988.

22. Mathew CG. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. *Methods Mol Biol.* 1984;2:31-34.

23. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65(11):1533-1534.

24. Ciccacci C, Conigliaro P, Perricone C, et al. Polymorphisms in STAT-4, IL-10, PSORS1C1, PTPN2 and MIR146A genes are associated differently with prognostic factors in Italian patients affected by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2016 Nov;186(2):157-163.

Данилко Ксения Владимировна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры биологии, старший научный сотрудник ЦНИЛ БГМУ.

Назарова Лилия Шамилевна, ассистент кафедры терапии и клинической фармакологии ИДПО БГМУ.

Хабибуллина Роза Рашитовна, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 БГМУ.

Хайруллина Резеда Руслановна, старший лаборант кафедры биологии БГМУ.

Слесаренко Яна Сергеевна, младший научный сотрудник ЦНИЛ БГМУ.

Шамиева Мария Виталиевна, студент БГПУ им. М. Акмуллы.

Муталова Эльвира Газизовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 1 БГМУ.

Викторова Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологии БГМУ, главный научный сотрудник лаборатории физиологической генетики ИБГ УНЦ РАН.

Danilko Ksenia Vladimirovna, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biology, Senior Researcher of the Central Research Laboratory, Bashkir State Medical University.

Nazarova Liliia Shamilevna, Assistance Lecturer of the Department of Therapy and Clinical Pharmacology, Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University.

Khabibullina Roza Rashitovna, Assistance Lecturer of the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University.

Khairullina Rezeda Ruslanovna, Senior Laboratory Assistant of the Department of Biology, Bashkir State Medical University.

Slesarenko Yana Sergeevna, Researcher of the Central Research Laboratory, Bashkir State Medical University.

Shamieva Mariia Vitalievna, Student, Bashkir State Pedagogical University n. a. M. Akmulla.

Mutalova Elvira Gazizovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University.

Viktorova Tatiana Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biology, Bashkir State Medical University; Chief Researcher of the Laboratory of Physiological Genetics, IBG USC RAS.

Статья поступила в редакцию 16 марта 2018 г.