

© НИКУЛИНА С. Ю., ЧЕРНОВА А. А., БОЛЬШАКОВА Т. Ю., ФОК Ю. В., ОРЛОВА Н. М.

УДК 616.72-002.77-07:575.113

ГЕНЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РЕВМАТОИДНОМУ АРТРИТУ

С. Ю. Никулина, А. А. Чернова, Т. Ю. Большакова, Ю. В. Фок, Н. М. Орлова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1,
зав. – д. м. н., проф. С. Ю. Никулина.

Резюме. В обзоре представлены литературные данные, свидетельствующие о генетической детерминированности ревматоидного артрита. Дано определение указанной патологии, описаны основные признаки заболевания, рассмотрены гены, влияющие на развитие ревматоидного артрита и их полиморфизмы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гены ревматоидного артрита.

GENES OF PREDISPOSITION TO RHEUMATOID ARTHRITIS

S. Yu. Nikulina, A. A. Chernova, T. Yu. Bolshakova, Yu. V. Fok, N. M. Orlova

Krasnoyarsk state medical university named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. In the review are presented the literature data, indicating the genetic determination of rheumatoid arthritis. Also here is the definition of such pathology, describes the main symptoms of the disease, the genes that influence to the development of rheumatoid arthritis and its polymorphisms.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid arthritis genes.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, сопровождающееся преимущественным поражением периферических суставов с развитием в них эрозивно-деструктивных изменений и анкилозирования, функциональными изменениями в пораженных суставах, а также быстрым развитием внесуставных изменений [7,15].

На долю РА приходится 10% от общего числа ревматических болезней, а ежегодная частота возникновения новых случаев заболевания составляет около 0,02% [24]. Ревматоидный артрит является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний человека, частота которого в популяции, согласно данным ВОЗ, составляет от 0,6 до 1,3%, а у близких родственников она достигает 3-5%. Женщины болеют значительно чаще по сравнению с мужчинами (соотношение 3:1) [5, 6, 8].

Суть патологического процесса при РА составляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов. Возникают глубокие нарушения иммунного ответа с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, с нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации. Результатом взаимодействия макрофагов, Т- и В-лимфоцитов является выработка антител, которые при соединении с антигеном образуют иммунные комплексы, запускающие каскад иммунновоспалительных реакций [35]. Это приводит к быстрой трансформации физиологической (защитной) острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление, которое является неотъемлемой чертой РА. При РА преобладает Т-клеточный (лимфоцитарный) тип иммунного ответа, характеризующийся

гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), IL-8, IL-10, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [3, 4, 6]. На поздних стадиях в патогенезе РА начинают преобладать автономные («опухолеподобные») процессы, обусловленные соматической мутацией синовиальных фибробластов и дефектами апоптоза (гиперэкспрессия гена опухолевой супрессии *p53*, мутация гена *H-ras*) [29, 36].

Сегодня нельзя с уверенностью сказать, что этиология РА выяснена до конца. Именно поэтому ученые всех стран мира ведут активную работу по выявлению генетических и средовых факторов, отвечающих за происхождение данного заболевания. Для этого проводятся молекулярно-генетические, иммуногенетические, популяционно-генетические, близнецовые и генеалогические методы исследования.

По данным генеалогических исследований, среди родственников 1-й степени родства больных РА, сопровождающимся появлением ревматоидного фактора и других аутоантител, распространенность тяжелых форм заболевания примерно в четыре раза выше, чем среди населения в целом. Риск возникновения РА примерно в 16 раз выше у кровных родственников больных. Примерно у 10% больных РА родственники 1-й степени родства также страдают этим заболеванием. У однояйцевых близнецов конкордантность по заболеванию как минимум в 4 раза выше, чем у двуйцевых близнецов или просто родных братьев и сестер. Однако даже у однояйцевых близнецов она составляет всего 15-20%, это свидетельствует о том, что в патогенезе заболевания играют важную роль не только генетические факторы. Среди последних важнейшее значение имеет носительство мутаций *HLA-DR4*, выявляемое у 70% больных РА и лишь у 28% здоровых лиц.

Безусловным шагом в понимании механизмов генетической предрасположенности явилось установление ассоциации между развитием РА и аллелями второго класса главного комплекса гистосовместимости (HLA-DRB1), но это объясняет только часть общего генетического риска, так как развитие заболевания возможно и без наличия данных аллелей. Ген HLA - комплекса картируется на коротком плече 6-й хромосомы, занимает приблизительно 0,1% всего генома человека [1, 14, 21, 43]. Генетические локусы комплекса HLA сгруппированы в 3 региона, обозначаемые как регионы класса I, класса II и класса III. Гены, кодирующие классические антигены I класса, картируются в трех главных локусах региона класса I: *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*. В настоящее время, используя молекулярные методы исследования, выявляют гены, которые обозначают как *HLA-DRB1*01*, **02*, **04* соответственно, а полиморфные аллельные варианты генов, например, гена *DRB1*04* – *HLA-DRB1*0401*, **0402*, **0404*, **0405*, **0408*, а гена *HLA-DRB1*01* – *DRB1*0101*, *DRB1*0102* [1, 20, 21, 44]. Последующее секвенирование этих генов показало, что все они совместно наследуют высококонсервативную *DRB1** аминокислотную последовательность в позиции 70-74 в третьем гипервариабельном регионе молекулы, кодируемой генами *HLA-DRB1* локуса. Этот наследуемый эпитоп цепи (так называемый РА – эпитоп, Shared epitope, SE) рассматривается как ответственный за формирование чувствительности к РА [24, 37, 45].

Связь между *HLA-DR4* и заболеванием обнаружена у представителей разных рас и этнических групп, включая белое население Северной Америки и Европы [44], индейцев чиппева [37], японцев [44], коренных жителей Мексики [37], Южной Америки [37] и южных районов Китая [44]. В некоторых этнических группах выявлена связь заболевания не с *HLA-DR4*, а с другими антигенами *HLA-DR*, например у евреев, проживающих в Израиле, — с *HLA-DR1* [37], а у североамериканских индейцев якима — с *HLA-Dw16* [44]. У индийцев, страдающих ревматоидным артритом, выявляют и *DR4*, и *DR1* [37]. Причину подобных различий удалось объяснить с помощью молекулярно-генетических исследований. Молекула белка *HLA-DR* состоит из α -цепи, строение которой всегда одинаково, и полиморфной β -цепи. Продукты разных аллелей различаются только строением β -цепи. Наибольшим полиморфизмом обладают три ее гипервариабельных участка. Показано, что все антигены *HLA-DR*, связанные с РА, имеют идентичные или сходные аминокислотные последовательности в третьем гипервариабельном участке β -цепи [21, 23, 25].

Предрасположенность к РА связана с наличием определенной аминокислотной последовательности на третьем гипервариабельном участке β -цепи *HLA-DR*, независимо от того, какой антиген (*HLA-DR4*, *HLA-Dw16* или *HLA-DR1*) несет эту последовательность. Установлено, что у носителей *HLA-Dw4* (*DRB1*0401*) или *HLA-Dw14* (*DRB1*0404*) риск заболевания составляет соответственно 1:35 и 1:20, а у носителей обоих вариантов он еще выше [21]. Отсутствие связи между антигеном *HLA-DR4* и риском заболевания у представителей некоторых этнических групп объясняется большим

количеством вариантов этого антигена и неодинаковой распространенностью этих вариантов в разных этнических группах [44]. Носительство любого из этих вариантов сопряжено с высокой предрасположенностью к РА. У израильских евреев, у которых риск РА не связан с *HLA-DR4*, распространен в основном другой вариант этого антигена, *HLA-Dw10* [44]. В некоторых других расовых и этнических группах также отсутствует связь заболевания с вариантами *HLA-DR4*: примерно у 75% американских негров, больных ревматоидным артритом, варианты *HLA-DR4* не выявляются, а у испанцев и итальянцев заболевание связано с *HLA-DR10* [18, 22].

Другие гены области *HLA-D* тоже могут влиять на предрасположенность к РА. Полагают, что некоторые из них, например *HLA-DR5*, *HLA-DR2*, *HLA-DR3* и *HLA-DR7*, препятствуют развитию заболевания, поскольку у больных ревматоидным артритом они выявляются реже, чем у здоровых. Три аллеля *HLA-DQ-HLADQB1*0301*, *HLA-DQB1*0302* и *HLA-DQB1*0501*, часто наследуемые сцеплено с *HLA-DR4* или *HLA-DR1*, напротив, связаны с высоким риском заболевания [22, 26].

Обнаружена связь между генами HLA и течением болезни. Так, при быстро прогрессирующем РА с ранним началом и внесуставными проявлениями часто выявляют аллели *HLA-DRB1*0401* или *HLA-DRB1*0404*, а при медленно прогрессирующих формах заболевания — аллель *HLA-DRB1*010*. Одновременное носительство *HLA-DRB1*0401* и *HLA-DRB1*0404* связано с высоким риском быстро прогрессирующего РА, поражающего не только суставы, но и другие органы.

При РА наиболее характерными иммуногенетическими маркерами являются *HLA-A10*, *HLA-Bw6*, *HLA-B7*, *HLA-B8*, *HLA-B27*, *HLA-DRB1*17* и *HLA-DRB1*04* [10, 11]. Среди больных с иммуногенетическими маркерами высокой частоты встречаемости РА с висцеральными проявлениями имел высокую ассоциативную связь с *HLA-B27* (100%), *HLA-B7* (87,34%); у больных с HLA невысокой частоты встречаемости внесуставные проявления выявляются, соответственно, у лиц *HLA-B16* (100%), *HLA-Bw4* (81,82%) и *HLA-B12* (85,72%) [10, 21].

Обнаружено, что предрасположенность к РА определяется не только генами HLA, но и другими генами, в том числе генами антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов и тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов [13].

В результате проведенных исследований также стало известно, что ведущая роль в патогенезе этого заболевания принадлежит провоспалительным цитокинам — IL-1 и фактору TNFA- α , которые потенцируют каскад воспалительных реакций локально и поддерживают многие системные проявления ревматоидного артрита [2, 8, 9]. Это подтверждается высокой эффективностью применения антицитокиновых препаратов из группы биологических агентов: инфликсимаба-химерных моноклональных антител к TNFA- α и анакинры — рецептора антагониста IL-1 [5, 16, 17]. Согласно данным последних лет, полиморфизм генов цитокинов оказывает существенное влияние на предрасположенность к ряду аутоиммунных заболеваний (РА, системная красная волчанка), способы лечения и эффективность терапии, и это во многом может быть связано с наследованием

определенных генетических профилей, влияющих на разные уровни регуляции синтеза белка [31, 34, 39, 45]. Ген *IL-1* расположен на длинном плече 4 хромосомы между позициями 26 и 27. Белок, кодируемый этим геном, это секретируемый цитокин, отвечающий за пролиферацию Т- и В-лимфоцитов.

Ген *TNFA-α* расположен на длинном плече 6 хромосомы в положении 23. Участвует в иммунных и воспалительных реакциях и в образовании таких цитокинов, как *TNFA-α*, *IL-1* В. Наиболее частой причиной различий в структуре этих генов являются точечные мутации, тандемные повторы частей гена, а также делеции нуклеотидов или небольших фрагментов гена.

Новосибирскими учеными несколько лет назад был проведен комплексный анализ частот встречаемости аллельных вариантов генов цитокинов интерлейкина: *IL1B C31CT*, *IL6 G-174C*, *IL4 C-590T*, *IL10 A-592C*; *TNFA-α: TNFA-α A238G*, *TNFA-α (-308G)*, *TNFA-α (-863C)* и гена фактора роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ) – *VEGFC-2578A*. ФРСЭ – является мощным ангиогенным фактором и фактором сосудистой проницаемости. Ген *VEGF* состоит из 8 экзонов на коротком плече 6 хромосомы в позиции 21.3 [9, 28], играет большую роль в развитии и дифференциации сосудистой системы, а также в росте клеток различных тканей. Нарушения этих генов приводят к воспалительному иммунному ответу при РА. Было обследовано 513 жителей Новосибирской области европеоидного происхождения без явных признаков каких-либо заболеваний и 125 пациентов с диагнозом РА. Комплексные показатели, представляющие собой сочетания генотипов двух, трех, четырех, пяти, шести и семи локусов исследованных генов цитокинов, выявляемых у одного пациента, демонстрируют их высокую специфичность для РА [12, 13, 17].

Кроме того, в 2012 году исследовался однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) промоторного региона генов *VEGFC-2578 C/A*, *IL1B C31CT*, *IL6 G-174C*, *IL4 C-590T*, *IL10 A-592C*, *TNFA-α A238G*, *TNFA-α (-308G)*, *TNFA-α (-863C)* методом анализа полиморфизма длин рестриктных фрагментов. Среди комбинированных генетических признаков (КГП), частота которых статистически значимо повышена при РА, преобладают гетерозиготные генотипы СА в полиморфной позиции *VEGFC-2578 C/A*. Среди комбинированных генетических признаков, позитивно ассоциированных с РА, в состав которых входят гомозиготные варианты *VEGFC-2578*, преобладают генотипы АА, тогда как все 100% гомозиготных генотипов, частота которых значимо снижена при РА, соответствуют варианту СС. В состав комбинированных генетических признаков, частота которых изменена при РА, наряду с генотипами *VEGFC*, наиболее часто входят генотипы *IL1 B*, *IL4*, *IL10*, *IL6* и *TNFA-α* [9, 30, 32, 41].

В 2011 году проведено изучение характера распределения генотипов *IL1B(-3953)* и *TNFA-α (-308G)* среди здоровых и больных РА жителей России европеоидного происхождения, а также оценка степени ассоциированности данных генотипов с уровнем продукции соответствующих цитокинов, параметрами состояния иммунной системы и уровнем ряда сывороточных цитокинов. Генотипировано 150 больных РА и 104 здоровых донора. Выявлена положительная ассоциация генотипа А/С в промоторном участке гена *TNFA-α*

в точке -308 с развитием РА. Наличие аллеля Т (*IL 1B -3953*) ассоциируется с редким развитием анемии. Таким образом, изучаемые полиморфные варианты генов цитокинов влияют на предрасположенность к РА и ряд иммунологических и клинических параметров при этом заболевании [12, 19, 27, 33].

Также, но в меньшей степени изученными генами предрасположенности к РА является ген *CD-40LG*, который расположен на длинном плече X-хромосомы в позиции 26. Белок CD-40 – это рецептор клеточной поверхности, который экспрессируется на поверхности всех зрелых клеток [35, 40]. Белок, кодируемый геном *CD-40LG* является разновидностью TNF-рецепторов, необходимых в развитии иммунных и воспалительных реакций [35, 38], поэтому изменения этого гена ведут к непосредственным нарушениям в иммунной системе организма.

Доктора из медицинского Центра Лейденского университета, Нидерланды, и Каролинского института нашли ассоциацию с конкретной областью генома-участком хромосомы 9, который включает в себя два гена системы комплемента 5(C5) и гена, участвующего в воспалительной реакции, рецепторов *TNF-α: TRAF1* [43, 44, 46].

Ген *C5* расположен на длинном плече 9 хромосомы между позициями 33 и 34. Белок, кодируемый геном *C5* – это пятый компонент комплемента, который играет важную роль в воспалительных процессах и процессах гибели клеток. Этот белок состоит из альфа- и бета-полипептидных цепей, которые имеют дисульфидные связи. Мутации в этом гене вызывают недостаточность комплемента *C5*, что приводит к аутоиммунным заболеваниям и тяжелым рецидивирующим инфекциям [43, 44]. Ген *TRAF1* также расположен на длинном плече 9 хромосомы между позициями 33 и 34. Белок, кодируемый этим геном также является разновидностью рецепторов *TNFA-α*. Белковый комплекс, образованный этим белком взаимодействует с ингибитором белков апоптоза и, таким образом, является посредником антиапоптозных сигналов от рецепторов *TNFA-α* [43, 44].

Исследователи взяли 40 генетических маркеров, ОНП из генов *C5* и *TRAF1*. Они сравнили, какая из альтернативных форм ОНП присутствует у 290 пациентов голландского происхождения с РА. Затем они повторили исследование в трех других группах пациентов голландского, шведского и американского происхождения [42, 44, 46]. Выявлена устойчивая ассоциация с РА одного региона по 65 тыс. пар нуклеотидов, что входит в один конец *C5* гена так же, как и *TRAF1* гена. Это показывает, что генетические области, в которых эти гены находятся, участвуют в связывании белка, который изменяет транскрипции генов [43, 44, 46].

Международная группа ученых из Швеции, Сингапура и США изучила весь геном человека, чтобы найти гены РА. Их результаты подтвердили роль генов *C5* и *TRAF1* в предрасположенности к РА и нашли новый ген-комплекс: *TRAF1-C5* [44], расположенный на 9 хромосоме, который был ранее неизученным; и дополнительный ген, который может быть связан с развитием РА и системной красной волчанкой (СКВ), названный *STAT 4*. Исследования полиморфизма гена *STAT 4* обнаружили, что 27% людей с РА имеют вариации этого

гена, что примерно на 30% чаще повышает риск развития РА и в 2 раза риск развития системной красной волчанки. Ген *STAT4* расположен на длинном плече 2 хромосомы между позициями 32.2 и 32.3. Ген *STAT4* содержит информацию для белка, который действует как транскрипционный фактор, связывающий конкретные участки ДНК и способствует регуляции активности определенных генов. С нуклеотидными изменениями в строительном блоке ДНК гена *STAT4* связано увеличение риска аутоиммунных заболеваний.

Доктор П. Грегерсен, руководитель Центра геномики и генетики человека (г. Нью-Йорк), и его команда, также проводили исследования генов *TRAF1* и *STAT4*. В первом исследовании, они посмотрели ДНК почти 4200 лиц с РА и СКВ. С помощью картирования генов, исследователи идентифицировали, что ген *STAT4* участвует в повышении риска обоих заболеваний [46].

Группа П. Грегерсена обнаружила, что около 22% обследованных людей являются носителями полиморфных аллельных вариантов гена *STAT4*, но этот процент возрастает до 27% у людей с РА, а у людей с двумя вариантами этого гена, риск увеличивается на 60% [43, 44, 46].

Эти же ученые провели исследования на носительство полиморфных аллельных вариантов гена *TRAF1-C5* у 1522 людей с РА. Затем они сравнили эти генотипы с генотипами 1850 здоровых людей. Они обнаружили, что у людей с гомозиготным вариантом генов *TRAF1-C5* на 32% повышен риск развития ревматоидного артрита по сравнению со здоровыми людьми [43, 44].

Таким образом, несмотря на многолетнее изучение генов предрасположенности РА, вопрос об их участии в развитии этого заболевания остается открытым и на сегодняшний день. В то же время, неоспоримо также и то, что предрасположенность к РА как мультифакториальному заболеванию, зависит не только от генетической предрасположенности, но и от действия факторов внешней среды. Так, эпидемиологические исследования, проведенные в Африке, показали, что при наличии сходных генетических факторов наиболее заметное влияние на риск и тяжесть заболевания оказывают климат и проживание в городе [43]. В целом, вклад генетических факторов в развитие РА составляет 40%, а факторов внешней среды – 60% [43]. В связи с чем изучение генов маркеров предикторов РА в настоящее время остается как никогда актуальным, учитывая ежегодное увеличение заболеваемости данной болезнью.

Литература

1. Бурмистрова А.Л., Конева Е.П., Сусллова Т.А., Вавилов М.Н., Девальд И.В. Распределение аллельных вариантов генов HLA II класса у башкир Челябинской области, больных ревматоидным артритом // Иммунология Урала. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 72-73.
2. Бурмистрова А.Л., Сташкевич Д.С., Сусллова Т.А., Хромова Е.Б., Девальд И.В., Исаканова А.О. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа в точке -1031 у больных ревматоидным артритом русской и башкирской популяции // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 219.

3. Бурмистрова А.Л., Сташкевич Д.С., Сусллова Т.А., Хромова Е.Б., Девальд И.В., Исаканова А.О. Распределение аллелей и генотипов SNP полиморфизма в точках -238, -308 гена TNF- α в выборках здоровых лиц и больных ревматоидным артритом русской этнической группы Челябинской области // Иммунология Урала. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 92-93.

4. Герцог О.А., Сенников С.В., Коненкова Л.П., Зонова Е.В., Королев М.А., Сизиков А.Э., Козлов В.А. Полиморфизм генов *il1b(-3953)* и *tnfa(-308)* в патогенезе ревматоидного артрита // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 52-57.

5. Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. Сравнение эффективности и переносимости тройной базисной терапии (метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин) с монотерапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты) // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 5. – С. 25-30.

6. Гусева И.А., Насонов Е.Л. Современные иммуногенетические и иммунологические аспекты ревматоидного артрита // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 6. – С. 7-13.

7. Каратеев Д.Е., Олюнин Г.У. О классификации ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 5-16.

8. Коненков В.И., Голованова О.В., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Зонова Е.В., Королев М.А., Леонова Ю.Б., Хаалайджиджи Н.А., Лапсина С.А. Распределение аллельных вариантов промоторных участков генов цитокинов и гена фактора роста сосудистого эндотелия среди здоровых людей и пациентов с ревматоидным артритом в популяции европеоидного населения России // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 9. – С. 9-14.

9. Коненков В.И., Королев М.А., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Убшаева Ю.Б. Полиморфизм гена фактора роста сосудистого эндотелия ФРСЭ-2578А/С в комбинации с полиморфизмами генов цитокинов среди пациентов с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 3 (51). – С. 240-245.

10. Коненков В.И., Голованова О.В., Дортман В.В., Шевченко А.В., Карпова А.В. Полиморфизм гена TNFA и неравновесное сцепление TNFA и HLA-генов II класса (DRB1, DQA1, DQB1) в популяции сибирских европеоидов // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 1. – С. 6-10.

11. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Голованова О.В., Зонова Е.В., Королев М.А., Леонова Ю.Б. Цитокины и ревматоидный артрит // Лимфология. – Новосибирск, 2012. – С. 979-992.

12. 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. – Т. 32, № 2. – С. 60.

13. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Чернявский А.М., Караськов А.М. Возрастная и половая динамика структуры цитокиновых генных сетей населения России // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 9. – С. 15-21.

14. Мякоткин В.А., Алексеева Л.И., Крылов М.Ю., Мошина М.А., Финогенова С.А., Шарапова Е.П. Картирование гена предрасположенности к ревматоидному артриту на 7, 12 и 14 хромосомах с использованием ДНК-ых маркеров : отчет о НИР : 96-04-50257 // Информационный бюллетень РФФИ. Биология, медицинская наука [Электронный ресурс]. – 1996. – № 4. – Режим доступа: http://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_28923.
15. Насонов Е.Л. Иммунопатология ревматических заболеваний // Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний: лекции цикла повышения квалификации врачей. – М., 2009. – С. 4-10.
16. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – современные рекомендации // Врач. – 2007. – № 1. – С. 38-42.
17. Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Голованова О.В., Зонова Е.В., Королев М.А., Леонова Ю.Б., Коненков В.И. Комплексный анализ полиморфизма в промоторных участках генов цитокинов IL-1B T-31C, IL-6 G-174C, TNFA G-238A, TNFA G-308A, TNFA C-863A, IL-4 C-590T и IL-10 C-592a в прогнозе эффекта от лечения ревматоидного артрита // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 361-374.
18. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Современная биологическая терапия ревматоидного артрита // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 6. – С. 19-23.
19. Смольникова М.В., Соловьева И.Г., Коненкова Л.П., Сизиков А.Э., Герцог О.А., Кожевников В.С., Коненков В.И. Распределение аллельных вариантов генов цитокинов (TNFA и IL-10) у больных ревматоидным артритом европеоидов // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 204-205.
20. Суслова Т.А., Бурмистрова А.А., Хромова Е.Б., Сташкевич Д.С., Девальд И.В., Исаканова А.О., Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. Генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту: роль генов и гаплотипов HLA класса II // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 3. – С. 137-140.
21. Хромова Е.Б., Сташкевич Д.С., Бурмистрова А.А., Исаканова А.О. Вклад гена HLA-DRB1*04 и SNP полиморфизмов гена TNFA в предрасположенности к ревматоидному артриту у русских Челябинской области // Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. – № 4. – С. 32-33.
22. Шевченко А.В., Зонова Е.В., Королев М.А., Коненкова Л.П., Коненков В.И. Участие генов белков теплового шока (hsp70-2, hsp70-hom) в развитии ревматоидного артрита и болезни Рейтера // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 551-556.
23. Шкаруба Н.С., Силков А.Н., Калашникова Т.А., Сизыкина Л.П., Шульман Ю.Б., Долгих С.В., Мазуров В.И., Горева Е.П., Герцог О.А., Сизиков А.Э., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Полиморфизм промотора гена ФНО- α у больных ревматоидным артритом // Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике: материалы 8-й отчетной конференции Научно-исследовательского Института клинической иммунологии СО РАМН. – Новосибирск, 2011. – С. 139-141.
24. Шкаруба Н.С., Васильев Ф.Ф., Силков А.Н., Сенникова Ю.А., Лопатникова Ю.А., Сизиков А.Э., Калашникова Т.А., Сизыкина Л.П., Шульман Ю.Б., Долгих С.В., Мазуров В.И., Сенников С.В. Частота встречаемости аллельных вариантов генов TNFR I в позициях -609 и -1207 и TNFR II типа в позициях -1709 и -3609 среди условно-здоровых доноров и у больных ревматоидным артритом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 3-2. – С. 237-240.
25. Barrera P., Fauré S., Prud'homme J.F., Balsa A., Migliorini P., Chimenti D., Radstake T.R., van de Putte L.B., Pascual-Salcedo D., Westhovens R., Maenaut K., Alves H., Lopes-Vaz A., Stravopoulos C., Spyropoulou M., Fritz P., Bardin T., Charron D., Lepage V., Alibert, Martinez M., Cornélis F. European genetic study on rheumatoid arthritis: is there a linkage of the interleukin-1 (IL-1), IL-10 or IL-4 genes to RA? // Clin Exp Rheumatol. – 2001. – Vol. 19, № 6. – P. 709-714.
26. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis // J. of Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118, № 11. – P. 3537-3545.
27. Cantaqrel A., Navaux F., Loubet-Lescoulié P., Nourhasemi F., Enault G., Abbal M., Constantin A., Laroche M., Mazières B. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42, № 6. – P. 1093-1100.
28. Carmona L., Cross M., Williams B., Lassere M., March L. Rheumatoid arthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 733-745.
29. Coenen M., Toonen E., Scheffer H., Radstake T.R., Barrera P., Franke B. Pharmacogenetics of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis // Pharmacogenomics. – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 761-773.
30. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 27-42.
31. Fonseca J.E., Canhao H., Reis P., Jesus H., Silva J.A., Branco J., Queiroz M.V. Protocol for clinical monitoring of rheumatoid arthritis // Acta Reumatol. Port. – 2007. – Vol. 32, № 4. – P. 367-374.
32. Fonseca J., Cavaleiro J., Teles J., Sousa E., Andreozzi V.L., Antunes M., Amaral-Turkman M.A., Canh o H., Mour o A.F., Lopes J., Caetano-Lopes J., Weinmann P., Sobral M., Nero P., Saavedra M.J., Malcata A., Cruz M., Melo R., Bra a A., Miranda L., Patto J.V., Barcelos A., da Silva J.C., Santos L.M., Figueiredo G., Rodrigues M., Jesus H., Quintal A., Carvalho T., da Silva J.A., Branco J., Queiroz M.V. Contribution for new genetic markers of rheumatoid arthritis activity and severity: sequencing of the tumor necrosis factor-alpha gene promoter // Arthritis Res. Ther. – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. R37.
33. Furst D., Keystone E., Fleischmann R., Mease P., Breedveld F.C., Smolen J.S., Kalden J.R., Braun J., Bresnihan B., Burmester G.R., De Benedetti F., Dörner T., Emery P., Gibofsky A., Kavanaugh A., Kirkham B., Schiff M.H., Sieper J., Singer N., Van Riel P.L., Weinblatt M.E., Weisman M.H., Winthrop K. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009 // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, suppl. 1. – P. i2-i29.

34. Furst D., Keystone E., Fleischmann R., Mease P., Breedveld F.C., Smolen J.S., Kalden J.R., Braun J., Bresnihan B., Burmester G.R., De Benedetti F., Dörner T., Emery P., Gibofsky A., Kavanaugh A., Kirkham B., Schiff M.H., Sieper J., Singer N., Van Riel P.L., Weinblatt M.E., Weisman M.H., Winthrop K. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, suppl. 1. – P. i2-i29.

35. Eyre S., Bowes J., Diogo D., Lee A., Barton A., Martin P., Zhernakova A., Stahl E., Viatte S., McAllister K., Amos C.I., Padyukov L., Toes R.E., Huizinga T.W., Wijmenga C., Trynka G., Franke L., Westra H.J., Alfredsson L., Hu X., Sandor C., de Bakker P.I., Davila S., Khor C.C., Heng K.K., Andrews R., Edkins S., Hunt S.E., Langford C., Symmons D. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 12. – P. 1336-1340.

36. Mangalam K., Rodriguez M., David C. HLA-DQ6 (DQB1*601) molecule modulate PLPp9I-I10 induced EAE in DR3 (DRB1*301) mice through apoptosis // *Journal of Immunology.* – 2007. – Vol. 178. – P. S228.

37. Miceli-Richard C., Comets E., Verstuyft C., Tamouza R., Loiseau P., Ravaud P., Kupper H., Becquemont L., Charon D., Mariette X. A single tumour necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, № 4. – P. 478-484.

38. Nemeč P., Pavkova-Goldbergova M., Stouracova M., Vasku A., Soucek M., Gatterova J. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter is associated with severity of rheumatoid arthritis in the Czech population // *Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 27, № 1. – P. 59-65.

39. Paleolog E.M. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2009. – Vol. 90, № 3. – P. 249-261.

40. Parameswaran N., Patial S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene. Expr.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 87-103.

41. Plenge R., Seielstad M., Padyukov L., Lee A.T., Remmers E.F., Ding B., Liew A., Khalili H., Chandrasekaran A., Davies L.R., Li W., Tan A.K., Bonnard C., Ong R.T., Thalamuthu A., Pettersson S., Liu C., Tian C., Chen W.V., Carulli J.P., Beckman E.M., Altshuler D., Alfredsson L., Criswell L.A., Amos C.I., Seldin M.F., Kastner D.L., Klareskog L., Gregersen P.K. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis a genome-wide study // *New Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 12. – P. 1199-1209.

42. Ranganathan P. An update on methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 439-451.

43. Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberg J., Lee H.S., Jia X., Alfredsson L., Padyukov L., Klareskog L., Worthington J., Siminovitch K.A., Bae S.C., Plenge R.M., Gregersen P.K., de Bakker P.I. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 291-296.

44. Remmers E., Plenge R., Lee A., Graham R.R., Hom G., Behrens T.W., de Bakker P.I., Le J.M., Lee H.S., Batliwalla F.,

Li W., Masters S.L., Booty M.G., Carulli J.P., Padyukov L., Alfredsson L., Klareskog L., Chen W.V., Amos C.I., Criswell L.A., Seldin M.F., Kastner D.L., Gregersen P.K. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *New Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 10. – P. 977-986.

45. Seitz M., Wirthmüller U., Möller B., Villiger P.M. The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46, № 1. – P. 93-96.

46. Tong G., Zhang X., Tong W., Liu Y. Association between polymorphism in STAT4 gene and risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Hum. Immunol.* – 2013. – Vol. 74, № 5. – P. 586-592.

References

1. Burmistrova A.L., Koneva E.P., Suslova T.A., Vavilov M.N., Devald V. Distribution of alleles variants of genes HLA II class in Bashkirs of Chelyabinsk region with rheumatoid arthritis // *Immunology of Urals.* – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 72-73.

2. Burmistrova A.L., Stashkevich D.S., Suslova T.A., Khromova E.B., Devald I.V., Isakanova A.O. Polymorphism of gene tumor necrosis factor alpha in point -1031 in patients with rheumatoid arthritis of Russian and Bashkir population // *Allergology and Immunology.* – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 219.

3. Burmistrova A.L., Stashkevich D.S., Suslova T.A., Khromova E.B., Devald I.V., Isakanova A.O. The distribution of alleles and genotypes of SNP polymorphism in points -238, -308 TNF- α gene in samples of healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis of Russian ethnic group in Chelyabinsk region // *Immunology of Urals.* – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 92-93.

4. Hertsog O.A., Sennikov S.V., Konenkova L.P., Zonova E.V., Korolev M.A., Sizikov A.E., Kozlov V.A. Polymorphism of genes *il1b* (-3953) and *tnfa* (-308) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Cytokines and Inflammation.* – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 52-57.

5. Gubar E.E., Bochkova A.G., Bunchuk N.V. Comparison of efficacy and tolerability of triple basis therapy (methotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine) with methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results) // *Therapeutic Archives.* – 2008. – Vol. 80, № 5. – P. 25-30.

6. Guseva I.A., Nasonov E.L. Modern immunogenetic and immunological aspects of rheumatoid arthritis // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* – 2008. – № 6. – P. 7-13.

7. Karateev D.E., Olyunin G.U. About the classification of rheumatoid arthritis // *Scientific and Practical Rheumatology.* – 2008. – № 1. – P. 5-16.

8. Konenkov V.I., Golovanova O.V., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Zonova E.V., Korolyov M.A., Leonova Yu.B., Halaydzhi N.A., Lapsina S.A. Distribution of allelic variants of the promoter areas of cytokine genes and gene vascular endothelial growth factor among healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis in the Europeoid population of Russia // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* – 2010. – № 9. – P. 9-14.

9. Konenkov V.I., Korolyov M.A., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Ubshaeva Yu.B. Polymorphism gene of vascular endothelial growth factor VEGF-2578A / C in combination with cytokine gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis // *Scientific and Practical Rheumatology*. – 2013. – № 3 (51). – P. 240-245.
10. Konenkov V.I., Golovanova O.V., Dortman V.V., Shevchenko A.V., Karpova A.V. Polymorphism of TNFA gene and linkage disequilibrium of TNFA and HLA-class II genes (DRB1, DQA1 DQB1) in the population of Siberian Europeoids // *Immunology*. – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 6-10.
11. Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Zonova E.V., Korolyov M.A., Leonova Yu.B. Cytokines and rheumatoid arthritis // *Lymphology*. – Novosibirsk, 2012. – P. 979-992.
12. Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Golovanova O.V. Cytokine gene polymorphism as a factor in the demographic structure of the population of Siberia Europeoids // *Immunology*. – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 60.
13. Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Chernyavskiy A.M., Karaskov A.M. The age and sex dynamics of structure the cytokine gene nets of the Russian population // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. – 2013. – № 9. – P. 15-21.
14. Myakotkin V.A., Alekseeva L.I., Krylov M.Yu., Moshina M.A., Finogenova S.A., Sharapova E.P. Mapping of the gene, predisposing to rheumatoid arthritis for 7, 12 and 14 chromosomes using DNA markers's: research report: 96-04-50257 // *Newsletter RFBR. Biology, medical science [electronic resource]*. – 1996. – № 4. – Mode of access: http://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_28923.
15. Nasonov E.L. Immunopathology of rheumatic diseases // *Innovative technologies in the diagnosis and treatment of rheumatic diseases: lecture cycle of training the physicians*. – M., 2009. – P. 4-10.
16. Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis – current recommendations // *Physician*. – 2007. – № 1. – P. 38-42.
17. Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Zonova E.V., Korolyov M.A., Leonova Yu.B., Konenkov V.I. Complex analysis of polymorphism in the promoter areas of the cytokine genes IL-1B T-31C, IL-6 G-174C, TNFA G-238A, TNFA G-308A, TNFA C-863A, IL-4 and C-590T IL-10 C-592a to forecast the effects of rheumatoid arthritis treatment // *Medical Immunology*. – 2010. – Vol. 12, № 4-5. – P. 361-374.
18. Sigidin Ya.A., Lukina G.V. Modern biological therapy of rheumatoid arthritis // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. – 2008. – № 6. – P. 19-23.
19. Smolnikova M.V., Solovieva I.G., Konenkova L.P., Sizikov A.E., Hertsog O.A., Kozhevnikov V.S., Konenkov V.I. Distribution of allelic variants of cytokine genes (TNFA and IL-10) in patients with rheumatoid arthritis Europeoids // *Medical Immunology*. – 2007. – Vol. 9, № 2-3. – P. 204-205.
20. Suslova T.A., Burmistrova A.L., Hromova E.B., Stashkevich D.S., Devald I.V., Isakanova A.O., Boldyrev M.N., Alekseev L.P. Genetic predisposition to rheumatoid arthritis: the role of genes and haplotypes of HLA class II // *Immunology*. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 137-140.
21. Khromova E.B., Stashkevich D.S., Burmistrova A.L., Isakanova A.O. The contribution of the gene HLA-DRB1 * 04 and SNP polymorphisms gene TNFA in predisposition to rheumatoid arthritis in Russians in the Chelyabinsk region // *Vestnik of Chelyabinsk State University*. – 2008. – № 4. – P. 32-33.
22. Shevchenko A.V., Zonova E.V., Korolev M.A., Konenkova L.P., Konenkov V.I. Participation of heat shock protein genes (hsp70-2, hsp70-hom) in development of rheumatoid arthritis and Reiter's disease // *Medical Immunology*. – 2001. – Vol. 3, № 4. – P. 551-556.
23. Shkaruba N.S., Silkov A.N., Kalashnikova T.A., Sizyakina L.P., Shulman Yu.B., Dolgikh S.V., Mazurov V.I., Goreva E.P., Hertsog O.A., Sizikova A.E., Lopatnikova Yu.A., Sennikov S.V. Promoter polymorphism of gene TNF- α in patients with rheumatoid arthritis // *Immunopathogenesis and immunotherapy of major human diseases: from experiment to clinic: Materials of the 8th report conf. Scientific-Research Inst. of Clinical Immunology*. – Novosibirsk, 2011. – P. 139-141.
24. Shkaruba N.S., Vasiliev F.F., Silkov A.N., Sennikova Yu.A., Lopatnikova Yu.A., Sizikov A.E., Kalashnikova T.A., Sizyakina L.P., Shulman Yu.B., Dolgikh S.V., Mazurov V.I., Sennikov S.V. The frequency of alleles variants gene TNFR I in positions -609 and -1207 and TNFR II type positions -1709 and -3609 of conditionally healthy donors and patients with rheumatoid arthritis // *Bulletin of the East Siberian Center of SB Academy of Medical Sciences*. – 2012. – № 3-2. – P. 237-240.
25. Barrera P., Fauré S., Prud'homme J.F., Balsa A., Migliorini P., Chimenti D., Radstake T.R., van de Putte L.B., Pascual-Salcedo D., Westhovens R., Maenaut K., Alves H., Lopes-Vaz A., Stravopoulos C., Spyropoulou M., Fritz P., Bardin T., Charon D., Lepage V., Alibert, Martinez M., Cornélis F. European genetic study on rheumatoid arthritis: is there a linkage of the interleukin-1 (IL-1), IL-10 or IL-4 genes to RA? // *Clin Exp Rheumatol*. – 2001. – Vol. 19, № 6. – P. 709-714.
26. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis // *J. of Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, № 11. – P. 3537-3545.
27. Cantaqrel A., Navaux F., Loubet-Lescoulié P., Nourhasemi F., Enault G., Abbal M., Constantin A., Laroche M., Mazières B. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42, № 6. – P. 1093-1100.
28. Carmona L., Cross M., Williams B., Lassere M., March L. Rheumatoid arthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 733-745.
29. Coenen M., Toonen E., Scheffer H., Radstake T.R., Barrera P., Franke B. Pharmacogenetics of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis // *Pharmacogenomics*. – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 761-773.
30. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 27-42.

31. Fonseca J.E., Canhao H., Reis P., Jesus H., Silva J.A., Branco J., Queiroz M.V. Protocol for clinical monitoring of rheumatoid arthritis // *Acta Reumatol. Port.* – 2007. – Vol. 32, № 4. – P. 367-374.
32. Fonseca J., Cavaleiro J., Teles J., Sousa E., Andreozzi V.L., Antunes M., Amaral-Turkman M.A., Canhão H., Mourão A.F., Lopes J., Caetano-Lopes J., Weinmann P., Sobral M., Nero P., Saavedra M.J., Malcata A., Cruz M., Melo R., Braña A., Miranda L., Patto J.V., Barcelos A., da Silva J.C., Santos L.M., Figueiredo G., Rodrigues M., Jesus H., Quintal A., Carvalho T., da Silva J.A., Branco J., Queiroz M.V. Contribution for new genetic markers of rheumatoid arthritis activity and severity: sequencing of the tumor necrosis factor-alpha gene promoter // *Arthritis Res. Ther.* – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. R37.
33. Furst D., Keystone E., Fleischmann R., Mease P., Breedveld F.C., Smolen J.S., Kalden J.R., Braun J., Bresnihan B., Burmester G.R., De Benedetti F., Dörner T., Emery P., Gibofsky A., Kavanaugh A., Kirkham B., Schiff M.H., Sieper J., Singer N., Van Riel P.L., Weinblatt M.E., Weisman M.H., Winthrop K. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, suppl. 1. – P. i2-i29.
34. Furst D., Keystone E., Fleischmann R., Mease P., Breedveld F.C., Smolen J.S., Kalden J.R., Braun J., Bresnihan B., Burmester G.R., De Benedetti F., Dörner T., Emery P., Gibofsky A., Kavanaugh A., Kirkham B., Schiff M.H., Sieper J., Singer N., Van Riel P.L., Weinblatt M.E., Weisman M.H., Winthrop K. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, suppl. 1. – P. i2-i29.
35. Eyre S., Bowes J., Diogo D., Lee A., Barton A., Martin P., Zhernakova A., Stahl E., Viatte S., McAllister K., Amos C.I., Padyukov L., Toes R.E., Huizinga T.W., Wijmenga C., Trynka G., Franke L., Westra H.J., Alfredsson L., Hu X., Sandor C., de Bakker P.I., Davila S., Khor C.C., Heng K.K., Andrews R., Edkins S., Hunt S.E., Langford C., Symmons D. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 12. – P. 1336-1340.
36. Mangalam K., Rodriguez M., David C. HLA-DQ6 (DQB1*601) molecule modulate PLPp9I-110 induced EAE in DR3 (DRB1*301) mice through apoptosis // *Journal of Immunology.* – 2007. – Vol. 178. – P. S228.
37. Miceli-Richard C., Comets E., Verstuyft C., Tamouza R., Loiseau P., Ravaut P., Kupper H., Becquemont L., Charon D., Mariette X. A single tumour necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67, № 4. – P. 478-484.
38. Nemeč P., Pavkova-Goldbergova M., Stouracova M., Vasku A., Soucek M., Gatterova J. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter is associated with severity of rheumatoid arthritis in the Czech population // *Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 27, № 1. – P. 59-65.
39. Paleolog E.M. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2009. – Vol. 90, № 3. – P. 249-261.
40. Parameswaran N., Patial S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene. Expr.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 87-103.
41. Plenge R., Seielstad M., Padyukov L., Lee A.T., Remmers E.F., Ding B., Liew A., Khalili H., Chandrasekaran A., Davies L.R., Li W., Tan A.K., Bonnard C., Ong R.T., Thalamuthu A., Pettersson S., Liu C., Tian C., Chen W.V., Carulli J.P., Beckman E.M., Altshuler D., Alfredsson L., Criswell L.A., Amos C.I., Seldin M.F., Kastner D.L., Klareskog L., Gregersen P.K. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis a genomewide study // *New Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 12. – P. 1199-1209.
42. Ranganathan P. An update on methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 439-451.
43. Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberg J., Lee H.S., Jia X., Alfredsson L., Padyukov L., Klareskog L., Worthington J., Siminovitch K.A., Bae S.C., Plenge R.M., Gregersen P.K., de Bakker P.I. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 291-296.
44. Remmers E., Plenge R., Lee A., Graham R.R., Hom G., Behrens T.W., de Bakker P.I., Le J.M., Lee H.S., Batliwalla F., Li W., Masters S.L., Booty M.G., Carulli J.P., Padyukov L., Alfredsson L., Klareskog L., Chen W.V., Amos C.I., Criswell L.A., Seldin M.F., Kastner D.L., Gregersen P.K. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *New Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 10. – P. 977-986.
45. Seitz M., Wirthmüller U., Möller B., Villiger P.M. The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46, № 1. – P. 93-96.
46. Tong G, Zhang X, Tong W, Liu Y. Association between polymorphism in STAT4 gene and risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Hum. Immunol.* – 2013. – Vol. 74, № 5. – P. 586-592.

Сведения об авторах

Никулина Светлана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1, тел. 8(391) 2644788; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Чернова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1, тел. 8(391) 2644788; e-mail: anechkachernova@yandex.ru.

Большакова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1, тел. 8(391) 2644788; e-mail: tatjanabol@mail.ru.

Фок Юлия Валерьевна – ординатор кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1, тел. 8(391) 2644788; e-mail: fok.fox2011@yandex.ru.

Орлова Нина Михайловна – студентка 6 курса лечебного факультета, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1, тел. 8(391) 2644788; e-mail: ninacurious@mail.ru.