

ОАО «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"»



АДРЕС РЕДАКЦИИ:

Москва,
ул. Скотопрогонная, д.29/1,
подъезд 15

E-mail: oao-meditsina@mail.ru
www.medlit.ru

ЛР № 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Сведения о статьях, публикуемых в журнале "Иммунология", помещаются в Excerpta Medica; Biological Abstracts; Chemical Abstracts; INIS Atomindex (International Nuclear Information System); Ulrich's International Periodicals Directory.

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. 8 (495) 678-64-84

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Редактор *Е. К. Константинова*

Художественный редактор
М. Б. Белякова

Технический редактор *Т. В. Нечаева*
Корректор *Л. В. Кузнецова*
Верстка *Е. М. Архипова*

Сдано в набор 01.09.2014.
Подписано в печать 23.10.2014.
Формат 60 × 88 1/8.
Печать офсетная.
Печ. л. 8,00.
Усл. печ. л. 5,88.
Уч.-изд. л. 8,3.
Заказ 557.

Отпечатано в ООО "Подольская
Периодика", 142110, г. Подольск,
ул. Кирова, 15

Индекс 71492 – для индивидуальных
подписчиков
Индекс 71493 – для предприятий и
организаций

ISSN 0206-4952. Иммунология. 2014.
Т. 35. № 5. 233—296.

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА



И.И. Мечников

ИММУНОЛОГИЯ

Двухмесячный научно-практический журнал

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1980 г.

*Журнал входит в перечень периодических научно-технических изданий,
рекомендуемых ВАК Российской Федерации
для публикации основных результатов диссертаций на соискание
ученой степени кандидата и доктора наук*

Том 35

5

2014

СЕНТЯБРЬ – ОКТЯБРЬ

Главный редактор академик РАН Р. М. ХАИТОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л. П. АЛЕКСЕЕВ, член-корр. РАМН, профессор, доктор мед. наук, Р. И. АТАУЛ-ЛАХАНОВ, профессор, доктор мед. наук, Ф.Ю. ГАРИБ, профессор, доктор мед. наук (научный редактор), Г. О. ГУДИМА, профессор, доктор биол. наук, И. С. ГУЩИН, член-корр. РАМН, профессор, доктор мед. наук, Н. И. ИЛЬИНА, профессор, доктор мед. наук, З. Г. КАДАГИДЗЕ, профессор, доктор мед. наук, Э. В. КАРАМОВ, профессор, доктор биол. наук, А. В. КАРАУЛОВ, член-корр. РАМН, доктор мед. наук, профессор, Н. В. МЕДУНИЦЫН, академик РАМН, доктор мед. наук, Р. В. ПЕТРОВ, академик РАН, Б. В. ПИНЕГИН (зам. главного редактора), профессор, доктор мед. наук, Ю. П. РЕЗНИКОВ, профессор, доктор мед. наук, И. Г. СИДОРОВИЧ, профессор, доктор мед. наук, А. С. СИМБИРЦЕВ, профессор, доктор мед. наук, А. В. ФИЛАТОВ, профессор, доктор биол. наук, И. С. ФРЕЙДЛИН, член-корр. РАМН, доктор мед. наук, М. Р. ХАИТОВ, доктор мед. наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Г. И. АБЕЛЕВ (Москва), Т. У. АРИПОВА (Ташкент), С. С. ГАМБАРОВ (Ереван), А. В. ЕМЕЛЬЯНОВ (Санкт-Петербург), В. А. КОЗЛОВ (Новосибирск), Л. В. ЛУСС (Москва), А. Н. МАЯНСКИЙ (Нижний Новгород), М. П. ПОТАПНЕВ (Минск), М. З. САИДОВ (Махачкала), Р. И. СЕПИАШВИЛИ (Москва), Л. А. СИЗЯКИНА (Ростов-на-Дону), Н. Ю. СОТНИКОВА (Иваново), И. А. ТУЗАНКИНА (Екатеринбург), В. А. ЧЕРЕШНЕВ (Екатеринбург)

Зав. редакцией журнала *Галина Ивановна ГАВРИКОВА*
e-mail: gigavr@yandex.ru

**IZDATEL'STVO
MEDITSINA**



MOSCOW

115088, Moscow,
Novoostapovskaya str., 5,
building 14

Tel.: +7(495) 670-65-94

E-mail: gigavr@yandex.ru

www.medlit.ru

ЛП № 010215 от 29.04.97

ISSN 0206-4952

**RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
INSTITUTE OF IMMUNOLOGY OF FEDERAL MEDICAL AND BIOLOGICAL AGENCY**



И.И. Мечников

IMMUNOLOGIYA

IMMUNOLOGY

Bimonthly scientific-practical Journal

SINCE 1980

Volume 35

5

2014

SEPTEMBER – OCTOBER

**Editor-in-Chief Rakhim KHAITOV,
MD, PhD, DSc, Prof., academician of RAS**

THE EDITORIAL BOARD:

LEONID ALEXEEV, corresponding member of RAMS, MD, PhD, Dsc., prof., RAVSHAN ATAULLAKHANOV, MD, PhD, Dsc., prof., FIRUZ GARIB, MD, PhD, Dsc., prof., GEORGIY GUDIMA, DBS, PhD, Dsc., prof., IGOR GUSHCHIN, corresponding member of RAMS, MD, PhD, Dsc., prof., NATALIA ILYNA, MD, PhD, Dsc., prof., ZAIRA KADAGIDZE, MD, PhD, Dsc., prof., EDWARD KARAMOV, DBS, PhD, Dsc., ALEXANDER KARAULOV, corresponding member of RAMS, MD, PhD, Dsc., prof., NICKOLAY MEDUNITSYN, Academician of RAMS, MD, PhD, Dsc., REM PETROV, Academician of RAN and RAMS, BORIS PINEGIN (Deputy Editor), MD, PhD, Dsc., prof., YURI RESNIKOV, MD, PhD, Dsc., prof., IGOR SIDOROVICH, MD, PhD, Dsc., prof., ANDREY SIMBIRTSEV, MD, PhD, Dsc., prof., ALEXANDER FILATOV, DBS, PhD, Dsc., prof., IRINA FREYDLINA, corresponding member of RAMS, MD, PhD, Dsc., prof., MUSA KHAITOV, MD, PhD, Dsc.

THE EDITORIAL STAFF:

GARRY ABELEV (Moscow), TAMARA ARIPOVA (Tashkent), SPARTAK GAMBAROV (Erevan), ALEXANDER EMEL'YANOV (St. Petersburg), VLADIMIR KOZLOV (Novosibirsk), LUDMILA LUSS (Moscow), ANDREW MAYANSKY (Nizhny Novgorod), ALEXANDER MIKHAYLENKO (Tver), MICHAIL POTAPNEV (Minsk), MARAT SAIDOV (Makhachkala), REVAZ SEPIASHVILI (Moscow), LUDMILA SIZYAKINA (Rostov-on-Don), NATALIA SOTNIKOVA (Ivanovo), IRINA TUZANKINA (Ekaterinburg), VALERY CHERESHNEV (Ekaterinburg)

Izdatel'stvo Meditsina

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОГЕНЕТИКА

- Данилко К.В., Назарова Л.Ш., Каримов Д.О., Целоусова О.С., Волкова А.Т., Катаев В.А., Малиевский В.А., Викторова Т.В.** Однонуклеотидная замена -173G>C гена фактора ингибирования миграции макрофагов и предрасположенность к развитию ювенильных артритов. 236
- Сенцова Т.Б., Кириллова О.О., Тутельян В.А., Ворожко И.В., Ревякина В.А., Гаппарова К.М.** Генетические маркеры метаболизма в оценке цитокинового статуса у больных с ожирением. 241
- Баратова Д.А., Джампаркулова А.Д., Нурлыханов Е.Б., Баратова М.А.** Иммуногенетическая характеристика I и II классов аллелей HLA-главного комплекса гистосовместимости у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. 244

КЛЕТОЧНАЯ ИММУНОЛОГИЯ

- Малайцев В.В., Богданова И.М.** Индуцируемая опухолевыми клетками активация системы врожденного иммунитета в популяции клеток селезенки интактных мышей *in vitro*. 247
- Панченко Л.Ф., Моисеев В.С., Пирожков С.В., Теребилина Н.Н., Наумова Т.А., Баронец В.Ю., Гончаров А.** Характеристика иммунокомпетентных клеток крови больных дилатационной кардиомиопатией алкогольного генеза и неалкогольной кардиомиопатией ишемического типа – сравнительная роль воспаления Tx1-, Tx2- и Tx17-классов. 251
- Стручко Г.Ю., Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Михайлова М.Н.** Морфологическая картина и иммуногистохимический фенотип тимуса после введения полиоксидония. 260

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА

- Крутецкая И.Ю., Самойлович М.П., Климович В.Б., Климович А.В.** Моноклональные антитела к белку Тамма-Хорсфолла: эпитопная специфичность и применение в иммуноанализе. 264
- Торенков И.Н., Гумилевский Б.Ю., Филина И.С., Самотруева М.А., Бакулин Д.А.** Влияние гидрохлорида бета-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, нейроглутама) на иммунную систему и психоэмоциональное состояние животных. 268

ЦИТОКИНЫ

- Горская Ю.Ф., Семенова Е.Н., Грабко В.И., Суслов А.П., Нестеренко В.Г.** Противовирусный препарат "Кагоцел®" оказывает модулирующее действие на цитокиновый профиль сыворотки крови мышей линии СВА, формирующийся под действием комплекса антигенов S. typhimurium *in vivo*. 272

ИММУНООНКОЛОГИЯ

- Баратова Д.А., Баратова М.А., Нурлыханов Е.Б.** Распространенность редких форм иммунохимического варианта иммуноглобулинов у больных множественной миеломой и доноров гемопоэтических стволовых клеток. 276
- Гривцова Л.Ю., Глухов Е.В., Чулкова С.В., Безнос О.А., Фомина А.В., Неред С.Н., Стилиди И.С., Тупицын Н.Н.** Особенности В-клеточного звена иммунитета у больных раком желудка после спленэктомии. 279

ИНФЕКЦИОННАЯ ИММУНОЛОГИЯ

- Пономарева Т.С., Дерябин П.Н., Каральник Б.В., Тугамбаев Т.И., Атшабар Б.Б., Денисова Т.Г., Закарян С.Б., Мельникова Н.Н.** Влияние полиоксидония на иммуногенную и протективную активность живой чумной вакцины. 286

ОБЗОРЫ

- Фалалеева С.А., Курилин В.В., Шкаруба Н.С., Альшевская А.А., Сенников С.В.** Роль субпопуляций дендритных клеток в патогенезе ревматоидного артрита. 291

ЮБИЛЕЙ

- Черешнев Валерий Александрович (к 70-летию со дня рождения)**. 295

MOLECULAR IMMUNOLOGY AND IMMUNOGENETICS

- Danilko K.V., Nazarova L.Sh., Karimov D.O., Tselousova O.S., Volkova A.T., Kataev V.A., Malievskiy V.A., Viktorova T.V.** Single nucleotide polymorphism -173G>C of macrophage migration inhibitory factor gene and susceptibility to juvenile arthritis. 236
- Sentsova T.B., Kirillova O.O., Tutel'yan V.A., Vorozhko I.V., Revyakina V.A., Gapparova K.M.** Genetic markers of metabolism in evaluation of cytokine status in obese patients. 241
- Baratova D.A., Dzhaparkulova A.D., Nurlyhanov E.B., Baratova M.A.** Immunogenetic characteristics I and class II HLA-alleles major histocompatibility complex among potential donors of hematopoietic stem cells. 244

CELL IMMUNOLOGY

- Malaytsev V.V., Bogdanova I.M.** Tumor cells induced activation of innate immune system in population of splenocytes intact mice *in vitro*. 247
- Panchenko L. F., Moiseev V.S., Pirozhkov S.V., Terebulina N.N., Naumova T.A., Baronets V.Yu., Goncharov A.** Characteristics of immune blood cells in patients with dilated cardiomyopathy: genesis alcohol and non-alcoholic cardiomyopathy, ischemic type. the comparative role of inflammation Tx1 should be-, Tx2 and Tx17 classes. 251
- Struchko G.Yu., Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu., Mikhaylova M.N.** Morphological and immunohistochemical phenotype of the thymus after polyoxidonium introduction. 260

REGULATION OF IMMUNITY

- Krutetskaya I.Yu., Samoylovich M.P., Klimovich V.B., Klimovich A.V.** Monoclonal antibodies against tammarhorskall protein: epitope specificity and immunoanalytic application. 264
- Tiurenkov I.N., Gumilevskiy B.Yu., Filina I.S., Samotruева M.A., Bakulin D.A.** Influence of beta-phenylglutamic acid hydrochloride (RGPU-135, neuroglutam) on immune system and psychoemotional state of animals. 268

CYTOKINES

- Gorskaya Yu.F., Semyonova E. N., Grabco V.I., Suslov A.P., Nesterenko V.G.** Antivirus preparation kagocel® exerts modulating multidirectional influence on blood serum cytokines profile forming by S. typhimurium antigen complex injection in CBA mice. 272

IMMUNOONCOLOGY

- Baratova D.A., Baratova M.A., Nurlyhanov E.B.** Prevalence of rare forms of immunochemical option immunoglobulins in multiple myeloma patients and donors of hematopoietic stem cells. 276
- Gritsova L.Yu., Glukhov E.V., Chulkova S.V., Beznos O.A., Fomina A.V., Nered S.N., Stilidy I.S., Tupitsyn N.N.** Role of splenectomy in peculiarities of peripheral blood B-cell subpopulations in patients with gastric cancer. 279

INFECTIOUS IMMUNOLOGY

- Ponomareva T.S., Deryabin p.N., Karalnik B.V., Tugambaev T.I., Atshabar B.B., Denisova T.G., Zakaryan S.B., Mel'nikova N.N.** The impact of polyoxidonium on immunogenic and protective activity alive plague vaccine. 286

REVIEWS

- Falaleeva S.A., Kurilin V.V., Shkaruba N.S., Alshevskaya A.A., Sennikov S.V.** Role subpopulation of dendritic cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. 291

JUBILEE

- Chereshnev Valeriy Aleksandrovich (to the 70th anniversary of birthday)**. 295

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.72-002-053.5-092:612.6.05.017.1]-07

Данилко К.В.¹, Назарова Л.Ш.¹, Каримов Д.О.¹, Целоусова О.С.¹, Волкова А.Т.¹, Катаев В.А., Малиевский В.А.¹, Викторова Т.В.^{1,2}**ОДНОНУКЛЕОТИДНАЯ ЗАМЕНА -173G>C ГЕНА ФАКТОРА ИНГИБИРОВАНИЯ МИГРАЦИИ МАКРОФАГОВ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ**¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450000, г. Уфа;²ФГБУН РАН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, 450054, г. Уфа, Российская Федерация

Методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени изучен однонуклеотидный полиморфизм -173G>C (rs755622) гена фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF) у детей с ювенильными артритом (ЮА) и здоровых лиц, жителей Республики Башкортостан. Показано, что генетическими маркерами повышенного риска развития ЮА являются генотип GG ($p = 0,02$; OR = 1,74; CI 1,12–2,72) и аллель G ($p = 0,03$; OR = 1,55; CI 1,06–2,28). Генотип GG маркирует также более ранний (до 6 лет) возраст дебюта ЮА ($p = 0,003$). III степень активности ЮА ассоциирована с наличием у пациента генотипов GC или CC ($p = 0,04$). Таким образом, в нашей работе выявлена ассоциация полиморфного локуса MIF*-173G>C с формированием ЮА и клинических вариантов течения заболевания.

Ключевые слова: полиморфизм -173G>C гена MIF; фактор ингибирования миграции макрофагов; ювенильный артрит; предрасположенность; ассоциация.

Danilko K.V.¹, Nazarova L.Sh.¹, Karimov D.O.¹, Tselousova O.S.¹, Volkova A.T.¹, Kataev V.A.¹, Malievskiy V.A.¹, Viktorova T.V.^{1,2}**SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM -173G>C OF MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTOR GENE AND SUSCEPTIBILITY TO JUVENILE ARTHRITIS**

Bashkortostan State Medical University, 450000, Ufa; Institute of Biochemistry and Genetics, 450054, Ufa, Russian Federation

The -173G>C (rs755622) SNP of the macrophage migration inhibitory (MIF) gene was studied in children with juvenile arthritis (JA) and healthy individuals, citizens of the Bashkortostan, using real time PCR. It was shown, that the genetic markers of increased JA risk were the genotype GG ($p = 0,02$; OR = 1,74; CI (1,12–2,72)) and allele G ($p = 0,03$; OR = 1,55; CI (1,06–2,28)). GG genotype also mark the earlier age debut of JA (0–6 years) ($p = 0,003$). III stage of JA activity associated with the presence in patients GC or CC genotype ($p = 0,04$). Thus, our research revealed the association of the polymorphic locus MIF*-173G>C with the JA formation and clinical variants of the disease.

Key words: MIF*-173G>C polymorphism; macrophage migration inhibitory factor; juvenile arthritis; predisposition; association.

Введение. Согласно современным представлениям, ювенильные артриты (ЮА) являются неоднородной группой заболеваний иммуногенетического происхождения, включающей различные нозологические формы, которые проявляются в возрасте до 16 лет. Для ЮА характерны сложный этиопатогенез, вариабельность течения заболевания, неоднозначный прогноз и исход патологического процесса. По данным В.А. Малиевского, первичная заболеваемость ЮА на территории Республики Башкортостан составляет 17,2, распространенность – 83,8 на 100 000 детей до 16 лет [1].

Как показали результаты исследований многих авторов, развитие ЮА обусловлено взаимодействием генетических и средовых факторов. Так, наследственная предрасположенность к этому заболеванию подтверждается результатами близнецовых исследований, семейным анализом сцепления, данными иммуногенетического и полногеномного анализа [2, 3]. Наиболее часто в качестве маркеров риска развития ЮА рассматривают антигены главного комплекса гистосов-

местимости (локусы HLA-A, HLA-B, HLA-DR) [2]. Однако доля их участия в формировании наследственной предрасположенности к ЮА не превышает 18% [2], что говорит о существовании иных генетических вариантов, ответственных за развитие ЮА.

Известно, что в основе артрита у детей лежит активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета, возможно, в ответ на чужеродные или измененные собственные антигены. В результате сложных взаимодействий активированные Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, синовиоциты вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей α (TNF α), интерлейкин (IL)-1, IL-6, фактор ингибирования миграции макрофагов (macrophage migration inhibitory factor, MIF; MIM 153620), вызывающие каскад патологических изменений с развитием прогрессирующего воспаления в полости сустава. Неконтролируемые реакции иммунной системы приводят к развитию хронического воспаления, необратимых изменений в суставах и экстраартикулярных проявлений [4, 5].

Одним из самых древних провоспалительных цитокинов животных является MIF. Для MIF характерно присутствие практически во всех органах и тканях организма (в том числе в синовиоцитах и фибробластах), исключительно широкое разнообразие функций (провоспалительный цитокин, фермент,

Для корреспонденции: Данилко Ксения Владимировна, e-mail: kse-danilko@yandex.ru

For correspondence: Danilko Kseniya Vladimirovna, e-mail: kse-danilko@yandex.ru

гормон), способность индуцироваться глюкокортикоидами и оказывать контррегулирующее действие на их иммуносупрессивные эффекты [6, 7]. В преформированном состоянии MIF выделяется лимфоцитами, макрофагами и клетками эндотелия, но его уровень значительно повышается уже в первые минуты чужеродного воздействия. MIF вовлечен в механизм самой ранней стресс-мобилизации организма, что обеспечивает выход моноцитов и макрофагов из циркуляции, их накопление в очаге воспаления, активацию макрофагов и Т-лимфоцитов и запуск продукции других провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , интерферон- γ , IL-1 β , IL-8 [8]. Предполагается, что MIF может функционировать как ключевой фактор естественной устойчивости клетки и организма. Еще одной функцией MIF является индукция продукции металлопротеиназ 9 и 13, играющих важную роль в процессах деструкции суставного хряща при ЮА и формировании паннуса [8].

В исследованиях разных авторов показано участие MIF в развитии таких заболеваний, как идиопатический ЮА (ЮИА) [9] и ревматоидный артрит (РА) [7, 10]. Согласно данным ряда исследований, уровень MIF повышен в сыворотке и синовиальной жидкости у пациентов с активным течением олигоартритического, полиартритического и системного вариантов ЮА, его максимальный уровень выявляют при системном варианте [9, 11]. Кроме того, повышение содержания MIF в сыворотке крови коррелирует с тяжестью течения системного ЮА, а также с высоким уровнем СОЭ, С-реактивного белка, ревматоидного фактора (РФ), АЦЦП и более значительным поражением суставов при РА [9, 12, 13].

Важная роль MIF в развитии артрита показана также на животных моделях. В частности, установлено, что лечение мышей с помощью анти-MIF-антител в одних случаях подавляет развитие заболевания, в других отодвигает сроки манифестации, снижает частоту и активность индуцированного артрита, а применение ДНК-вакцины ведет к значительному облегчению симптомов заболевания [14, 15].

Кроме того, у пациентов с олигоартритом, полиартритом и системным вариантом ЮА не обнаружено взаимосвязи между уровнем MIF в сыворотке крови и эффективностью системной терапии метотрексатом и глюкокортикостероидами [9]. В то же время, по данным М. Llamas-Covarrubias и соавт., уровень MIF у пациентов из Мексики находится в обратной зависимости от давности развития РА, но не ассоциирует с активностью заболевания [12]. Вышеприведенные данные указывают на важную роль MIF в патогенезе ЮА.

Ген MIF расположен на длинном плече хромосомы 22 (локус 22q11.2). Одним из наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов гена является замена в промоторной области (-173G>C, rs755622) [16]. В исследовании R. Donn и соавт. выявлена ассоциация аллеля MIF*-173C с развитием ЮИА, а также показано, что данный генетический вариант связан со снижением уровня экспрессии белка в культуре эпителиальных клеток и, напротив, с повышением в культуре Т-лимфобластов и сыворотке крови у здоровых лиц [17]. В то же время в работе B. Miterski и соавт. не продемонстрировано различий в частоте аллеля С у здоровых лиц и больных ЮА, а у пациентов с РА его частота оказалась значительно ниже, чем в контрольной группе [18].

Цель нашего исследования заключалась в выяснении роли полиморфного варианта -173G>C (rs755622) гена MIF в развитии ЮА у жителей Республики Башкортостан.

Материал и методы. Для выявления ассоциации полиморфизма -173G>C гена MIF с развитием ЮА провели исследование типа случай – контроль. Сравнили частоту генотипов и аллелей локуса MIF*-173G>C у больных ЮА и у здоровых лиц (контроль), жителей Республики Башкортостан. Анализ результатов проводили с учетом полового состава и этнической структуры больных и здоровых лиц, а также с учетом клинических форм ЮА по ILAR (International League of Associations for Rheumatology), активности заболевания, рентгенологической стадии, функционального класса, возраста дебюта заболевания и ответа на лечение метотрексатом у пациентов с ЮА.

Образцы крови 155 пациентов с ЮА получены в Республиканской детской клинической больнице Уфы в 2011–2013 гг. после информированного письменного согласия родителей – участников исследования. Средний возраст больных ЮА (53 мальчика и 102 девочки) составил 9,32 \pm 0,35 года. Клиническое обследование, постановку диагноза и распределение пациентов в зависимости от типа артрита в соответствии с критериями ILAR провели врачи отделения кардиоревматологии.

Образцы крови 208 здоровых лиц получены от добровольцев, отрицающих наличие в анамнезе ЮА и иных аутоиммунных или аллергических заболеваний, после подписания ими информированного согласия. Средний возраст здоровых лиц (80 мальчиков и 128 девочек) составил 18,23 \pm 0,07 года. Данное распределение по половому составу было статистически неотличимо от такового среди пациентов с ЮА ($\chi^2 = 0,525$; $p = 0,469$).

Геномную ДНК выделяли стандартным методом последовательной фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов свежей или замороженной консервированной крови. Генотипирование полученных образцов ДНК по изучаемому локусу проводили методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов, разработанных фирмой «ДНК-Синтез», Россия.

Оценку соответствия распределения частоты генотипов равновесию Харди–Вайнберга (HWE) (χ^2), анализ ассоциации с использованием расчета показателя отношения шансов (OR) для каждого анализируемого фактора, оценку статистической значимости различий между группами по частоте аллелей и генотипов (χ^2 с поправкой Йетса либо точный двухсторонний критерий Фишера при суммарном количестве лиц в группе менее 100) проводили в программах Microsoft Excel, Statistica v. 6.0, BioStat версия 4.03, а также SNPStats [19].

Результаты. Среди больных ЮА и здоровых лиц провели проверку распределения частоты генотипов полиморфного локуса MIF*-173G>C на соответствие HWE. Отклонения не обнаружили (табл. 1).

При сравнении частоты генотипов и аллелей у больных ЮА и здоровых лиц выявили статистически значимую ассоциацию локуса MIF*-173G>C с возникновением ЮА (см. табл. 1). Показано, что генетическими маркерами повышенного риска развития ЮА являются генотип GG ($OR = 1,74$) и аллель G ($OR = 1,55$). Снижение частоты генотипа GC (59,1% у больных ЮА и 71,6% у здоровых лиц; $OR = 0,58$) и аллеля С (14,5% против 22,1% соответственно; $OR = 0,65$), напротив, указывает на протективное значение данных генетических вариантов. Результаты статистического анализа в программе SNPStats продемонстрировали, что наиболее удачной моделью наследования является доминантная: GG против GC+CC ($p = 0,014$; $OR = 0,57$; CI 0,37–0,90).

Таблица 1
Частота генотипов и аллелей полиморфизма MIF*-173G>C у больных ЮА и здоровых лиц

Генотип MIF	Здоровые лица	ЮА	OR (95% CI)	χ^2	p
GG	123 (59,1)	111 (71,6)	1,74 (1,12–2,72)	5,50	0,019*
GC	78 (37,5)	40 (25,8)	0,58 (0,37–0,92)	5,02	0,025*
CC	7 (3,4)	4 (2,6)	0,76 (0,22–2,65)	0,01	0,903
Аллель MIF					
G	324 (77,9)	262 (84,5)	1,55 (1,06–2,28)	4,60	0,032*
C	92 (22,1)	48 (14,5)	0,65 (0,44–0,95)	4,60	0,032*
HWE (p)	0,23	0,76			

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: в скобках указан процент; * – статистически достоверные различия.