

# Связь аллельного полиморфизма rs4537545 (C>T) гена *IL6R* с развитием ревматоидного артрита

Топчиева Л.В.<sup>1</sup>, Малышева И.Е.<sup>1</sup>, Балан О.В.<sup>1</sup>, Марусенко И.М.<sup>2</sup>, Барышева О.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук» Минобрнауки России, Петрозаводск, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минобрнауки России, Петрозаводск, Россия  
<sup>1</sup>185910, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11;  
<sup>2</sup>185910, Петрозаводск, просп. Ленина, 33

<sup>1</sup>Institute of Biology (Separate Subdivision), Karelian Research Center, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia;  
<sup>2</sup>Petrozavodsk State University, Ministry of Education and Science of Russia, Petrozavodsk, Russia  
<sup>1</sup>11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk 185910;  
<sup>2</sup>33, Lenin Prospect, Petrozavodsk 185910

**Контакты:**  
Людмила Владимировна Топчиева;  
topchieva67@mail.ru

**Contact:**  
Lyudmila Topchieva;  
topchieva67@mail.ru

Поступила 19.08.2019

**Цель исследования** – анализ ассоциации полиморфного маркера rs4537545 (C>T) гена *IL6R* с развитием ревматоидного артрита (РА) у населения Республики Карелия.

**Материал и методы.** В исследование включено 190 образцов ДНК, выделенной из цельной крови здоровых людей, и 158 образцов от пациентов с РА. Генотипирование проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР). Уровень экспрессии генов *IL6* и *IL6R* в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) здоровых людей оценивали с помощью ПЦР в режиме реального времени. Содержание интерлейкина 6 (ИЛ6) в плазме крови здоровых доноров измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

**Результаты и обсуждение.** Обнаружена ассоциация полиморфного маркера rs4537545 (C>T) гена *IL6R* с развитием РА у населения Республики Карелия. У лиц, имеющих в генотипе аллель Т по rs4537545, риск развития РА в 2,1 раза выше, чем у носителей аллеля С (отношение шансов 2,103; 95% доверительный интервал 1,032–4,287). Обнаружено влияние генотипов по указанному маркеру на уровень экспрессии гена *IL6R* в ЛПК и содержание ИЛ6 в плазме крови здоровых доноров.

**Заключение.** Полиморфный маркер rs4537545 (C>T) гена *IL6R* вовлечен в генетическую предрасположенность людей к развитию РА через модулирование уровня транскрипционной активности гена *IL6R* и содержания ИЛ6.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; аллельный полиморфизм; ген *IL6R*; интерлейкин 6, ген *IL6*.

**Для ссылки:** Топчиева ЛВ, Малышева ИЕ, Балан ОВ и др. Связь аллельного полиморфизма rs4537545 (C>T) гена *IL6R* с развитием ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):281–285.

## ASSOCIATION OF rs4537545 (C>T) ALLELE POLYMORPHISM IN THE *IL6R* GENE WITH THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Topchieva L.V.<sup>1</sup>, Malysheva I.E.<sup>1</sup>, Balan O.V.<sup>1</sup>, Marusenko I.M.<sup>2</sup>, Barysheva O.Yu.<sup>2</sup>

**Objective:** to analyze the association of the polymorphic marker rs4537545 (C>T) in the *IL6R* gene with the development of rheumatoid arthritis (RA) in the population of the Republic of Karelia.

**Subjects and methods.** The investigation included 190 samples of DNA extracted from the whole blood of healthy individuals and 158 samples from patients with RA. Genotyping was performed using a polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism analysis. The expression level of *IL6* and *IL6R* genes in peripheral blood leukocytes (PBLs) from healthy individuals was assessed by real-time PCR. The plasma content of interleukin-6 (IL-6) in healthy donors was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results and discussion.** An association of the polymorphic marker rs4537545 (C>T) in the *IL6R* gene with the development of rheumatoid arthritis was found in the population of the Republic of Karelia. The risk of RA in the persons carrying the T-allele of rs4537545 in the genotypes was 2.1 times higher than that in the C-allele carriers (odds ratio (OR), 2.103; 95% confidence interval, 1.032–4.287). The genotypes were ascertained to have an effect on the level of *IL6R* gene in PBL and on the plasma content of IL-6 in the healthy donors.

**Conclusion.** The polymorphic marker rs4537545 (C>T) in the *IL6R* gene is involved in the genetic predisposition of humans to RA development through modulation of the level of transcriptional activity of the *IL6R* gene and the content of IL-6.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; allelic polymorphism; *IL6R* gene; interleukin-6; *IL-6* gene.

**For reference:** Topchieva LV, Malysheva IE, Balan OV, et al. Association of rs4537545 (C>T) allele polymorphism in the *IL6R* gene with the development of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):281–285 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-281-285

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное аутоиммунное заболевание неясной этиологии, характеризующееся поражением суставов в виде симметричного эрозивного артрита [1].

В патогенезе РА участвуют как генетические факторы, так и факторы среды. По некоторым оценкам, генетическая составляющая РА достигает 60%, что указывает на значительную роль наследственности в развитии данного заболевания [2]. Согласно результатам метаанализа, проведенного на основании полногеномных исследований, общее коли-

чество локусов, ассоциированных с риском развития РА, – более 100 [3], причем 97% из них представляют собой некодирующие области генов.

Выбор генов-кандидатов для оценки вклада наследственных факторов в развитие мультифакторных заболеваний часто основывается на вероятных механизмах их патогенеза. У больных РА изменяется баланс противо- и провоспалительных цитокинов в сторону повышения содержания последних в крови и синовиальной жидкости [4], причем уровень провоспалительных цито-

кинов может коррелировать с тяжестью заболевания. и, что важно, их соотношение может меняться в зависимости от стадии развития патологического процесса [5]. Тем не менее повышение уровней некоторых цитокинов в крови зачастую можно наблюдать на преคลินิกической стадии данного заболевания [6]. Значительная вариабельность в содержании провоспалительных белков может определяться аллельными вариантами кодирующих их генов. В связи с этим среди генов-кандидатов, полиморфные варианты которых вовлечены в этиологию и патогенез РА, могут быть гены, кодирующие провоспалительные белки и рецепторы к ним. Действительно, для ряда полиморфных вариантов этих генов, например *IL6*, установлена ассоциация их носительства с риском развития РА [7].

В патогенезе этого воспалительного заболевания значительную роль играет интерлейкин 6 (ИЛ6), опосредующий синтез некоторых белков острой фазы, таких как С-реактивный белок и сывороточный амилоид А. Доказательства вовлечения ИЛ6 в патогенез РА были получены в исследовании с использованием ИЛ6-дефицитных мышей, у которых наблюдали либо задержку развития коллаген-индуцированного артрита, либо меньшую выраженность его признаков по сравнению с животными дикого типа [8]. При РА ИЛ6 способствует хронизации процесса, стимулируя остеокластогенез, рост и пролиферацию клеток паннуса, деструкцию костной и хрящевой ткани [9]. ИЛ6 регулирует трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора, индуцирует гипергаммаглобулинемию [10]. Данный цитокин проявляет свои эффекты, как только он связывается с рецепторным комплексом, образованным лиганд-связывающей цепью рецептора ИЛ6 (ИЛ6Р)  $\alpha$  (CD126) и  $\beta$ -субъединицей, передающей сигнал, GP130 (CD130) [9]. Важно, что мембраносвязанная форма этого рецептора присутствует только в гепатоцитах, лейкоцитах, мегакариоцитах и опосредует классический тип трансдукции сигнала от ИЛ6. В других типах клеток эффект этого цитокина реализуется через трансигнальный путь, в котором растворимая форма ИЛ6Р (рИЛ6Р) связывается с ИЛ6, а затем с GP130 [9]. Считается, что связывание ИЛ6 с рИЛ6Р продлевает полупериод его жизни, таким образом повышая биодоступность [11]. В условиях воспаления, в том числе и при РА, наблюдается увеличение содержания рИЛ6Р в плазме крови и других тканях, что связано в первую очередь с усилением активности металлопротеиназы и «шеддингом» рецепторов. Таким образом, при воспалении усиливается роль трансигнального пути в реализации биологических функций этого цитокина. На соотношение мембраносвязанных и растворимых форм рецепторов влияют мутации, расположенные как в транслируемой (например, rs2228145), так и в нетранслируемой (rs4537545) части гена *IL6R* [12]. На основании этого можно предположить, что аллельный полиморфизм гена *IL6R* должен вносить значительный вклад в этиологию и патогенез РА. Однако данные о связи носительства полиморфных вариантов этого гена с развитием РА еще малочисленны. Для исследования выбран полиморфный маркер rs4537545. Ранее показано неравновесное сцепление локусов rs2228145 и rs4537545 [12]. Однако выяснилось, что носительство аллеля Т по rs4537545 определяет 20% вариабельности содержания

рИЛ6Р [12]. В связи с этим нами проанализирована связь полиморфного маркера rs4537545 (С>Т) гена *IL6R* с развитием РА у населения Республики Карелия. Для исследования возможных механизмов влияния указанного полиморфного маркера на генетическую предрасположенность людей к РА изучены уровень ИЛ6 и содержание мРНК генов *IL6* и *IL6R* у носителей разных аллельных вариантов по rs4537545.

#### Материал и методы

Для генотипирования доноров русской национальности использовано 348 образцов ДНК, включая 190 образцов из контрольной группы (средний возраст –  $48,0 \pm 1,0$  года) и 158 образцов из группы пациентов с РА (средний возраст –  $50,15 \pm 1,27$  года). Диагноз РА устанавливался в ревматологическом отделении Республиканской больницы им. В.А. Баранова на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Для оценки активности заболевания использовали индекс DAS28 (Disease Activity Score). Среди испытуемых с диагнозом РА были пациенты до назначения лекарственной терапии, а также получающие метотрексат в сочетании с фолиевой кислотой, нестероидными противовоспалительными препаратами или глюкокортикоидами. Все больные РА до назначения терапии имели умеренную активность РА (DAS28 –  $3,2-5,1$ ). У больных, получающих терапию, была умеренная (DAS28 –  $3,2-5,1$ ) или высокая активность (DAS28  $>5,1$ ). Средняя длительность заболевания –  $8,4 \pm 4,3$  года. Обследование доноров, включенных в дальнейшем в контрольную группу, также проводилось врачами Республиканской больницы им. В.А. Баранова.

*Критерии включения*, общие для доноров изучаемых групп: наличие информированного согласия, проживание в Республике Карелия.

*Критерии исключения*, общие для доноров изучаемых групп: перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, беременность и лактация, курение, сахарный диабет, индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

ДНК выделяли из периферической крови на микролонках с помощью набора «К-Сорб» («Синтол», Россия). Качество и количество ДНК определяли спектрофотометрически на приборе SmartSpec (Bio-Rad, США). Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции – полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ; табл. 1). После рестрикции фрагменты ДНК разделяли в 1,5% агарозном геле, используя трис-ацетатный буфер. Для определения уровня транскриптов генов *IL6* и *IL6R* использованы 34 образца крови здоровых доноров, подобранных по принципу случайной выборки (средний возраст –  $35,7 \pm 5,3$  года). Тотальную РНК выделяли из лейкоцитов периферической крови (ЛПК) с помощью набора Extract RNA («Евроген», Россия). Количество тотальной РНК определяли спектрофотометрически на приборе SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). Качество тотальной РНК определяли с помощью электрофореза в 1% агарозном геле. Тотальную РНК обрабатывали ДНКазой (1 ед. а.) («СибЭнзим», Россия). Для синтеза первой цепи использовали набор MMLV RT kit («Евроген», Россия). Количество и качество выделенной кДНК определяли спектрофотометрически на приборе

SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). Уровень экспрессии гена *IL6R* оценивали с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе iCycler с оптической приставкой iQ5 (Bio-Rad, США), используя набор Screen-Mix SYBRGreen («Евроген», Россия). В качестве референсных генов использовали гены *18S rRNA* и *GAPDH*. Характеристика праймеров и длина ПЦР продукта представлены в табл. 1. Праймеры синтезированы в фирме «Синтол» (Россия). Для дизайна праймеров использована программа Beacon Designer 5.0. Специфичность продуктов амплификации проверяли плавлением ПЦР фрагментов. Эффективность ПЦР (98%) оценивали по стандартной кривой.

Уровень транскриптов генов вычисляли по формуле:

$$2^{\Delta Ct},$$

где  $\Delta Ct = \Delta Ct$  тестового гена –  $Ct$  референсного гена.

Каждую ПЦР проводили не менее трех раз.

У тех же индивидов, у которых определяли уровень транскриптов генов *IL6* и *IL6R*, измеряли содержание ИЛ6 в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «ИЛ-6-ИФА-Бест» («Вектор-Бест», Россия). Забор крови для ИФА проводился натощак. На проведение исследований полу-

чено согласие Комитета по медицинской этике Минздрава Республики Карелия и Петрозаводского государственного университета (протокол №39 от 15 ноября 2017 г.).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statgraphics 2.1. Достоверность различий частот аллелей и генотипов в группах оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Для проверки гипотезы о принадлежности анализируемых значений закону нормального распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова (Dn). Распределение изучаемых показателей не соответствует нормальному (Dn=0,46, p=0,000001; Dn=0,27, p=0,0018; Dn=0,243, p=0,0011 соответственно для содержания ИЛ6, мРНК *IL6* и *IL6R*). Для анализа достоверности различий показателей между группами был использован непараметрический критерий U Уилкоксона–Манна–Уитни. Для оценки влияния генотипов на содержание ИЛ6 и уровень мРНК генов *IL6* и *IL6R* использован дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Для оценки риска развития РА рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследования выполнены в рамках госзадания (тема 0218-2019-0077) на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

**Таблица 1** Праймеры для проведения анализа ПЦР-ПДРФ и ПЦР в режиме реального времени

Ген, SNV	Нуклеотидная последовательность праймера 5'...3', рестриктаза	Аллели, длина фрагментов, п. о.	Источник
<i>IL6R</i> rs4537545 (интрон)	F: TGCTGGGCTGGGAAGAAC R: GCTAAGTATCCAAGCGAAA BstAC1 (37 °C, 3 ч)	T – 451, C – 242, 209	Собственный дизайн
<i>18S rRNA</i>	F: AGAACCGGTACCACATCCA R: CACCAGACTTGCCTCCA	169	[14]
<i>GAPDH</i>	F: GAAGGTGAAGGTCTGGAGTC R: GAAGATGGTGATGGGATTTTC	226	Собственный дизайн
<i>IL6</i>	F: AACCTGAACCTTCCAAGATGG R: TCTGGCTTGTTCCTCACTACT	159	[15]
<i>IL6R</i>	F: CCCATCCCTGACGACAAAG R: CACTACTGGCGACGCACAT	176	Собственный дизайн

**Примечание.** F (forward) – прямой праймер, R (reverse) – обратный праймер.

**Таблица 2** Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs4537545 (C>T) гена *IL6R* в группе больных РА и в контрольной группе, n (%)

Аллели и генотипы	Больные РА (n=158)	Контрольная группа (n=190)	p
C	106 (33,5)	159 (41,8)	0,025
T	210 (66,5)	221 (58,2)	0,025
CC	12 (7,6)	28 (14,7)	0,048
TC	82 (51,9)	103 (54,2)	0,048
TT	64 (40,5)	59 (31,1)	0,048

**Таблица 3** Доминантная и рецессивная модели распределения генотипов по rs4537545 (C>T) гена *IL6R*, n

Модель	Генотип	Больные РА	Контрольная группа	p	ОШ (95% ДИ)
Доминантная	CC	12	28	0,038	2,103 (1,032–4,287)
	CT+TT	146	162		
Рецессивная	CT+CC	94	132	0,062	1,523 (0,979–2,369)
	TT	64	59		

## Результаты

В исследуемых группах проводился тест на соответствие распределения равновесию Харди–Вайнберга. В контрольной группе и группе пациентов с РА отклонения частот генотипов по rs4537545 (C>T) от равновесия Харди–Вайнберга не выявлено.

Распределение частот аллелей и генотипов по rs4537545 (C>T) гена *IL6R* различалось в группах здоровых людей и больных РА (табл. 2). Встречаемость аллеля T и генотипа TT при РА выше, чем в контрольной группе. У лиц, имеющих в генотипе аллель T по rs4537545, в 2,1 раза повышен риск развития РА (ОШ 2,103; 95% ДИ 1,032–4,287; табл. 3).

Содержание ИЛ6 в плазме крови здоровых доноров значимо выше у носителей генотипа TT по сравнению с носителями генотипов CT и CC (табл. 4). Обнаружено влияние генотипов на уровень ИЛ6 в плазме крови здоровых доноров (Test statistic = 6,63764; p=0,010).

Уровень экспрессии гена *IL6* в ЛПК здоровых доноров не различался у носителей разных генотипов по rs4537545 гена *IL6R* (см. табл. 4).

Уровень экспрессии гена *IL6R* в ЛПК выше у носителей генотипа ТТ по сравнению с лицами, имеющими генотипы СТ и СС по rs4537545 гена *IL6R* (см. табл. 4). Обнаружено влияние генотипов по данному маркеру на уровень мРНК гена *IL6R* (Test statistic = 4,24747;  $p=0,039$ ).

Обнаружена связь носительства аллельных вариантов по rs4537545 гена *IL6R* с развитием РА у жителей Карелии. Выявлено влияние генотипов по rs4537545 гена *IL6R* на уровень его мРНК и содержание ИЛ6 в плазме крови здоровых людей.

### Обсуждение

Обнаруженное нами повышение риска развития РА у носителей генотипа ТТ по rs4537545 гена *IL6R* свидетельствует о том, что указанный полиморфный маркер вовлечен в генетическую предрасположенность жителей Карелии к данному заболеванию. Полученные нами результаты сложно подтвердить данными литературы из-за малочисленности последних. В настоящее время имеются сведения об отсутствии связи развития РА с носительством аллельных вариаций по изучаемому rs4537545 в пакистанской популяции [16]. Однако стоит отметить, что в указанное исследование были включены только 60 пациентов с соответствующим диагнозом. Данная мутация представляет собой однонуклеотидную замену в интроне. Такого рода мутации, как известно, могут влиять на уровень транскрипции гена, а также способствовать формированию сплайсосомных вариантов мРНК, приводя к синтезу функционально разных белковых продуктов. Как показано в нашем исследовании, у носителей генотипа ТТ, ассоциированного с повышенным риском развития РА, уровень транскриптов гена *IL6R* в ЛПК выше, чем у лиц, имеющих альтернативные генотипы по указанному полиморфному маркеру. Повышение уровня мРНК гена *IL6R*, вероятно, будет способствовать и увеличению синтеза кодируемого им белка. Действительно, как показано в работе S. Rafiq и соавт. [12], у носителей аллеля Т по rs4537545 содержание ИЛ6Р выше, чем у лиц, имеющих в генотипе аллель С. Следовательно, указанная мутация может влиять на уровень рецепторов в клетках через модулирование транскрипционной активности гена *IL6R*. По данным литературы, носительство аллеля Т способствует повышению содержания ИЛ6 у здоровых индивидов [12]. В нашей работе получены аналогичные данные. У лиц, гомозиготных по аллелю Т, концентрация этого цитокина в плазме крови выше, чем у гетерозигот или гомозигот по аллелю С. В литературе имеются также пока немногочисленные данные о том, что повышение экспрессии гена *IL6R* сопровождается увеличением концентрации рИЛ6Р в плазме крови больных РА [17]. Известно, что продукция ИЛ6 в основном регулируется на уровне транскрипции факторами NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и C/EBPα (CCAAT-enhancer-binding protein α). Их активность в свою очередь регулируется через запуск сигнальных путей при воспалении и, вероятно, может за-

**Таблица 4** Содержание ИЛ6 в плазме крови и уровень экспрессии генов *IL6*, *IL6R* в ЛПК здоровых людей, носителей разных генотипов по rs4537545 (C>T) гена *IL6R*, M±m (медиана)

Показатель	Генотип		p
	ТТ (n=17)	ТС+СС (n=17)	
Содержание ИЛ6, пг/мл	14,804±2,200 (13,440)	4,830±0,620 (5,150)	0,003
Уровень экспрессии гена <i>IL6</i> , отн. ед.	0,00018±0,00006 (0,00015)	0,00014±0,00002 (0,00014)	0,705
Уровень экспрессии гена <i>IL6R</i> , отн. ед.	0,0023±0,00017 (0,0010)	0,0082±0,0003 (0,0076)	0,0428

висеть от соотношения мембраносвязанных и растворимых рецепторов цитокинов. Действительно, комплекс ИЛ6/рИЛ6Р активирует p65 NF-κB и STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription3) транскрипционные факторы и способствует увеличению содержания мРНК генов *IL6*, *GP130*, *STAT3* [18]. В связи с этим можно было бы ожидать, что носительство аллельных вариантов по rs4537545 влияет на уровень экспрессии гена *IL6*. Однако мы не обнаружили различий данного показателя у лиц, имеющих разные генотипы по исследуемому полиморфному маркеру.

Повышенная продукция ИЛ6 и его растворимых рецепторов в условиях воспаления приводит к усилению трансигнального пути и, соответственно, биологических эффектов этого цитокина. Среди многочисленных патофизиологических процессов, которые регулирует ИЛ6 при развитии РА (некоторые уже были обозначены во введении), особое внимание исследователей в последнее время привлекает его роль в поляризации макрофагов (M1 или M2) в синовии и дифференцировке CD4+ Т-лимфоцитов в Т-регуляторные клетки, продуцирующие противовоспалительный цитокин ИЛ10, и Т-хелперы 17 (Th17), секретирующие провоспалительный ИЛ17 [19, 20]. Высказывается мнение, что уровень ИЛ6 может влиять на баланс между этими типами клеток, определяя активность воспаления и степень деструкции хрящевой ткани [19]. Возможно, неодинаковая восприимчивость к развитию РА у лиц, имеющих аллельные вариации по rs4537545, основана на особенностях «тонкой» настройки баланса этих иммунных клеток в организме. Однако пока это предположение трудно подтвердить или опровергнуть из-за отсутствия такого рода данных в литературе.

Таким образом, обнаруженные нами различия в распределении частот аллелей и генотипов по rs4537545 гена *IL6R* свидетельствуют о вовлечении данного полиморфного маркера в генетическую предрасположенность русского населения Карелии к развитию РА.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43:30-7. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B
- Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506:376-81. doi: 10.1038/nature12873
- Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3537-45. doi: 10.1172/JCI36389
- Мещерина НС, Князева ЛИ. Изменения уровня провоспалительных цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ритуксимабом. *Фундаментальные исследования.* 2012;(2):315-7. [Meshcherina NS, Knyazeva LI. The influence of rituximab therapy on the proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients. *Fundamental'nye Issledovaniya.* 2012;(2):315-7 (In Russ.)].
- Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2009;30(3):641-52. doi: 10.1002/art.24350
- Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. The association between interleukin-6 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2012;61:665-71. doi: 10.1007/s00011-012-0459-1
- Sasai M, Saeki Y, Ohshima S, et al. Delayed onset and reduced severity of collagen-induced arthritis in interleukin-6-deficient mice. *Arthritis Rheum.* 1999;42(8):1635-43. doi: 10.1002/1529-0131(199908)42:8<1635::AID-ANR11>3.0.CO;2-Q
- Scheller J, Ohnesorge N, Rose-John S. Interleukin-6 trans-signalling in chronic inflammation and cancer. *Scand J Immunol.* 2006;63:321-9. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01750.x
- Кевра МК, Сорока НФ, Дубовик БВ и др. Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита. *Медицинские новости.* 2002;(5):30-5. [Kevra MK, Soroka NF, Dubovik BV, et al. Anticytokin therapy of rheumatic arthritis. *Medicinskie Novosti.* 2002;(5):30-5 (In Russ.)].
- Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trend Immunol.* 2012;33(11):571-7. doi: 10.1016/j.it.2012.07.003
- Rafiq S, Frayling TM, Murray A, et al. A common variant of the interleukin 6 receptor (IL-6R) gene increases IL-6R and IL-6 levels, without other inflammatory effects. *Genes Immun.* 2007;8(7):552-9. doi: 10.1038/sj.gene.6364414
- Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, et al. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Genet.* 2013;9(4):e1003444. doi: 10.1371/journal.pgen.1003444
- De Fraia Pinto L, Compri CM, Fornari JV, et al. The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice. *Liver Int.* 2010;30:603-10. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02200.x
- Wang F, Xu L, Feng X, et al. Interleukin 29 modulates proinflammatory cytokine production in synovial inflammation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R228. doi: 10.1186/ar4067
- Ahmed S, Hussain S, Ammar A, et al. Interleukin 6 receptor (IL6-R) gene polymorphisms underlie susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* 2017;63(9):1365-9. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170216
- Polgar A, Brozik M, Toth S, et al. Soluble interleukin-6 receptor in plasma and in lymphocyte culture supernatants of healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit.* 2000;6:13-8.
- Kim SK, Park KY, Yoon WC, et al. Mellitin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-induced NF- $\kappa$ B and STAT3 activation and Bcl-2 expression for human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:471-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.004
- Schinnerling K, Aguillon JC, Catalan D, Soto L. The role of interleukin-6 signalling and its therapeutic blockage in skewing the T cell balance in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2017;189:12-20. doi: 10.1111/cei.12966
- Degboe Y, Rauwel B, Baron M, et al. Polarization of rheumatoid macrophages by TNF targeting through an IL-10/STAT3 mechanism. *Front Immunol.* 2019;10:3. doi: 10.3389/fimmu.2019.00003

Топчиева Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-8697-2086>

Мальшева И.Е. <https://orcid.org/0000-0003-3583-0218>

Балан О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4721-1089>

Марусенко И.М. <https://orcid.org/0000-0001-5407-2622>

Барышева О.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6317-1243>