

# Генетические аспекты панникулитов в российской популяции (пилотное исследование)

Крылов М.Ю., Егорова О.Н., Белов Б.С.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Михаил Юрьевич Крылов;  
mekry@yandex.ru

**Contact:**  
Mikhail Krylov;  
mekry@yandex.ru

Многочисленные клинические наблюдения показывают, что генетический фон человека играет важную роль в предрасположенности ко многим заболеваниям.

**Цель исследования** – изучить возможную связь полиморфизмов 19A/G гена лептина (*LEP*), VNTR гена антагониста рецептора интерлейкина 1 (*IL1RA*) и -174G/C гена интерлейкина 6 (*IL6*) с риском развития клинических фенотипов панникулита (Пн) и клинико-лабораторными показателями.

**Материал и методы.** В исследование включены 54 пациента (48 женщин и 6 мужчин в возрасте от 15 до 76 лет) с достоверным диагнозом Пн, находившихся на лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Для генетического исследования сформированы две группы: 46 пациентов с узловой эритемой (УЭ) и 8 – с панникулитом Вебера–Крисчена (ПВК). В качестве контроля использованы данные, полученные при генотипировании 197 здоровых неродственных индивидуумов. Для генотипирования полиморфизма 19A/G гена *LEP* клинико-лабораторная информация была доступна от 39 пациентов, для полиморфизма -174G/C гена *IL6* – от 43, для VNTR (вариабельное число tandemных повторов) гена *IL1RA* – от 46. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

**Результаты и обсуждение.** Частота генотипа 19GG и аллели G гена *LEP* в группах пациентов с УЭ и ПВК была достоверно выше, чем в контроле (48,7 и 18,2%,  $p=0,0004$ ; 50,0 и 18,2%,  $p=0,053$ ; 70,5 и 45,4%,  $p=0,0002$  соответственно). Частота генотипа A1A1 и аллели A1 полиморфизма VNTR гена *IL1RA* при УЭ была достоверно выше, чем в контроле (67,4 и 44,2%,  $p=0,011$ ; 80,4 и 61,6%,  $p=0,002$  соответственно). Частота -174GC полиморфизма гена *IL6* в группе УЭ также была выше, чем в контроле (58,1 и 34,7%,  $p=0,008$ ).

Полиморфизм (-174G/C) показал достоверную ассоциацию с локализацией эритемы ( $p=0,028$ ). У пациентов с единичной эритемой на теле частота генотипа (-174) GC была достоверно выше, чем у пациентов с множественными очагами эритемы (72,0 и 31,2% соответственно,  $p=0,025$ ). В группе больных с ПВК дисперсионный анализ показал ассоциацию полиморфизма VNTR гена *IL1RA* с интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале. У носителей генотипа A1A1 была более сильная боль, чем у носителей генотипа A1A2 ( $83,3\pm 11,5$  и  $20,0\pm 18,2$  мм соответственно,  $p=0,008$ ).

**Заключение.** Полученные результаты позволяют говорить о возможности использования генетического тестирования для прогнозирования клинического течения Пн.

**Ключевые слова:** панникулиты; узловая эритема; полиморфизмы; ген лептина; ген антагониста рецептора интерлейкина 1; ген антагониста рецептора интерлейкина 6.

**Для ссылки:** Крылов МЮ, Егорова ОН, Белов БС. Генетические аспекты панникулитов в российской популяции (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):553-556.

## GENETIC ASPECTS OF PANNICULITIS IN A RUSSIAN POPULATION: A PILOT STUDY Krylov M.Yu., Egorova O.N., Belov B.S.

Numerous clinical observations show that the human genetic background plays an important role in predisposition to many diseases.

**Objective:** to investigate a possible relationship of the polymorphisms in 19 A/G leptin (*LEP*) gene, in the interleukin (IL)-1 receptor antagonist (*IL-1RA*) gene VNTR (variable number of tandem repeats), and in the -174G/C *IL-6* gene to the risk of developing the clinical phenotypes of panniculitis (PN), clinical and laboratory parameters.

**Subjects and methods.** The study enrolled 54 patients (48 women and 6 men) aged 15 to 76 years with a documented diagnosis of PN who had been treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Group 1 of 46 patients with erythema nodosum (EN) and Group 2 of 8 with Weber-Christian panniculitis (WCP) were formed for genetic study. The genotyping data on 197 healthy unrelated individuals were used as a control. Clinical and laboratory information was available from 39 patients for genotyping 19A/G *LEP* gene polymorphism, that from 43 patients for -174G/C *IL-6* gene polymorphism, and that from 46 patients for IL-1RA polymorphism. Genotyping was performed by a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis.

**Results and discussion.** The frequencies of the *LEP* 19 GG genotype and the *LEP* G allele in patients with EN and WCP were significantly higher than those in the controls (48.7 and 18.2%,  $p = 0.0004$ ; 50.0 and 18.2%,  $p = 0.053$ ; and 70.5 and 45.4%,  $p = 0.0002$ , respectively). The frequencies of the A1A1 genotype and A1 allele of *IL-1RA* gene VNTR polymorphism in EN group were significantly higher than those in the controls (67.4 and 44.2%,  $p=0.011$ ; 80.4 and 61.6%,  $p = 0.002$ , respectively). The frequency of *IL-6* -174GC polymorphism was also higher in the EN group than that in the controls (58.1 and 34.7%,  $p = 0.008$ ).

The -174G/C polymorphism showed a significant association with the site of erythema ( $p = 0.028$ ). In patients with a single lesion of erythema on the body, the frequency of the -174 GC genotype was significantly higher than that in those with multiple foci of erythema (72.0 and 31.2%, respectively;  $p = 0.025$ ). In the WCP group, analysis of variance showed an association of *IL-1RA* gene VNTR polymorphism with the intensity of pain, assessed by the visual analogue scale. The carriers of the A1A1 genotype had more severe pain than those of the A1A2 genotype ( $83.3\pm 11.5$  and  $20.0\pm 18.2$  mm, respectively;  $p = 0.008$ ).

**Conclusion.** The findings suggest that genetic testing can be used to predict the clinical course of PN.

**Key words:** panniculitis; erythema nodosum; polymorphisms; leptin gene; interleukin-1 receptor antagonist gene; interleukin-6 receptor antagonist gene.  
**For reference:** Krylov MYu, Egorova ON, Belov BS. Genetic aspects of panniculitis in a Russian population: A pilot study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):553-556 (In Russ.).  
 doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-553-556>

Панникулиты (Пн) представляют собой группу гетерогенных воспалительных заболеваний, протекающих с поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК). Наиболее часто врачи встречаются с клиническим вариантом Пн в виде узловой эритемы (УЭ). Остальные клинические формы, включая панникулит Вебера–Крисчена (ПВК), диагностируются значительно реже. УЭ представляет собой септальный Пн и характеризуется единичными или множественными узловатыми высыпаниями с преимущественной их локализацией на нижних конечностях. Эритема может быть идиопатической или ассоциированной с инфекциями, лекарственными препаратами и системными заболеваниями [1]. Генетические факторы риска при УЭ изучены в ряде исследований. В работе М. Amoli и соавт. [2] исследовалась ассоциация между полиморфизмом гена *ICAM1*, кодирующего белок межклеточной адгезии, и УЭ, подтвержденной биопсией. Молекула адгезии является членом суперсемейства иммуноглобулинов и играет важную роль во взаимодействии «клетка–лейкоцит» при воспалении [3]. Авторы показали отсутствие повышенного риска УЭ в зависимости от полиморфизма *ICAM1* у северных испанцев. Интерлейкин 1 (ИЛ1) относится к семейству белков, играющих главную роль при иммунном ответе. Антагонист рецептора ИЛ1 (*ИЛ1РА*) является противовоспалительным агентом, который связывается с рецептором ИЛ1 и таким образом конкурирует за связывание с ИЛ1 $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$  [4]. Изучение гена *ИЛ1РА* при УЭ не выявило достоверных различий в частоте генотипов и аллелей между больными и контролем [5]. Исследование полиморфизмов генов лимфотоксина  $\alpha$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) показало связь гена *ФНО $\alpha$*  с УЭ среди кавказоидных больных с саркоидозом [6].

ИЛ6 является провоспалительным цитокином, который вызывает активацию и пролиферацию Т-клеток и способствует образованию гранулемы. Полиморфизм (-174G/C) гена *ИЛ6* связан с изменением транскрипционной активности в случае замены основания G на C в положении -174 [7].

Генетические аспекты ПВК практически не изучены. Воспалительная природа Пн определяет актуальность исследования иммунологических механизмов, задействованных при этой патологии.

**Цель исследования** — изучить взаимосвязь полиморфизмов генов *LEP*, *ИЛ6* и *ИЛ1РА* с предрасположенностью к развитию различных вариантов Пн.

### Материал и методы

В исследование включено 54 больных (48 женщин и 6 мужчин в возрасте от 15 до 76 лет, средний возраст  $38,9 \pm 14,8$  года), обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с направительным диагнозом УЭ или Пн и наблюдавшихся с 2011 по 2014 г. Для генетического исследования были сформированы две группы больных. В первую вошли 46 пациентов с диагнозом УЭ независимо от этиологического фактора, во вторую — 8 больных с ПВК. Диагноз ПВК во всех случаях был верифицирован при гистоморфологическом исследовании биоптата кожи и ПЖК.

В качестве контроля были использованы данные, полученные ранее, в результате генотипирования 197 здоровых не родственных индивидуумов.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов.

**Генотипирование.** У всех исследованных пациентов были взяты образцы крови. ДНК была выделена из свежих или замороженных образцов крови солевым методом [8]. Информация по генотипированию полиморфизма 19A/G гена *LEP* была доступна от 39 пациентов, (-174 G/C) гена *ИЛ6* — от 43, VNTR гена *ИЛ1РА* — от 46.

В группе ПВК генотипирование проведено по указанному полиморфизмам у всех 8 пациентов. Исследования выполнены с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестриктных фрагментов (ПДРФ) в электрофорезе и визуализацией полученных фрагментов в ультрафиолетовом свете.

**Статистический анализ.** Различия по частоте генотипов изученных генов между больными и контролем были оценены с использованием четырехпольной таблицы сопряжения. Количественные показатели представлены как средние  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \delta$ ). Дисперсионный анализ проведен с помощью метода ANOVA post hoc с поправкой на множественные сравнения. Уровень  $p < 0,05$  был принят за статистически значимый при использовании точного критерия Фишера для малых выборок.

### Результаты

В табл. 1 представлены средние значения основных клинико-лабораторных показателей пациентов с УЭ и ПВК.

Анализ демографических показателей показал статистически достоверные различия по возрасту между группами УЭ и ПВК ( $p = 0,004$ ). Длительность заболевания у пациентов с ПВК была достоверно выше по сравнению с группой УЭ ( $p = 0,0003$ ). Не обнаружено различий по характеру течения заболевания, месту локализации эритемы, числу узлов, интенсивности боли по ВАШ, что, вероятно, обусловлено малым количеством больных с ПВК. СОЭ в группе пациентов с ПВК была значимо выше, чем у больных УЭ ( $p = 0,005$ ). У больных ПВК отмечена тенденция к более выраженному повышению уровня СРБ, однако различия не достигали статистической значимости ( $p = 0,080$ ).

Частота генотипов изученных полиморфизмов представлена в табл. 2.

Генотип GG полиморфизма 19A/G гена *LEP* у пациентов с УЭ и ПВК встречался достоверно чаще, чем в контроле [48,7 и 18,2% соответственно, отношение шансов (ОШ) 4,28 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,8–10,1;  $p = 0,0004$  и 50,0 и 18,2% соответственно, ОШ=4,50; 95% ДИ 0,8–25,9;  $p = 0,053$ ]. Частота объединенного генотипа GG+AG в группе пациентов с УЭ была достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно 92,3 и 66,7%, ОШ=4,5; 95% ДИ 1,3–24,3;  $p = 0,021$ ). Частота аллели G в группе УЭ также была выше, чем в контроле

(70,5 и 45,4% соответственно, ОШ=2,87; 95% ДИ 1,6–5,2;  $p=0,0002$ ).

При анализе частоты генотипов VNTR гена *ИЛ1РА* было обнаружено, что генотип А1А1 значительно чаще встречался среди пациентов с УЭ, чем в контроле (соответственно 67,4 и 44,2%, ОШ=2,61; 95% ДИ 1,2–5,7;  $p=0,011$ ). Частота аллели А1 при УЭ также была выше, чем в контроле (80,4 и 61,6% соответственно;  $p=0,002$ ).

Анализ полиморфизма (-174) G/C гена *ИЛ6* показал достоверно более высокую частоту генотипа GC у пациентов с УЭ по сравнению с контролем (58,1 и 34,7% соответ-

ственно; ОШ=2,61; 95% ДИ 1,3–5,5;  $p=0,008$ ). Частота объединенного генотипа GC+CC в группе пациентов с УЭ также была выше, чем в контроле (соответственно 72,0 и 34,7%; ОШ=2,35; 95% ДИ 1,1–5,3;  $p=0,032$ ). Не выявлено различий частоты изучавшихся генотипов и аллелей между группой с ПВК и контролем.

В группе больных с УЭ дисперсионный анализ ANOVA показал отсутствие ассоциации полиморфизмов 19A/G и VNTR генов *LEP* и *ИЛ1РА* с клиническими симптомами Пн (числом эритематозных узлов, локализацией эритемы, течением, интенсивностью боли по ВАШ, длительностью заболевания, СОЭ и уровнем СРБ). Только полиморфизм (-174G/C) гена *ИЛ6* показал достоверную ассоциацию с распространенностью эритемы ( $p=0,028$ ). Установлено, что у пациентов с единичным очагом эритемы на теле (голень или бедро и т. д., рис. 1), частота генотипа GG была значимо выше, чем у пациентов со множественными очагами эритемы (рис. 2; соответственно 72,0 и 31,2%; ОШ=5,66; 95% ДИ 1,2–28,2;  $p=0,025$ ).

В группе больных с ПВК дисперсионный анализ показал ассоциацию полиморфизма VNTR гена *ИЛ1РА* с интенсивностью боли по ВАШ. У носителей генотипа А1А1 боль была значимо более сильной, чем у носителей генотипа А1А2 (соответственно  $83,3 \pm 11,5$  и  $20,0 \pm 18,2$  мм;  $p=0,008$ ).

### Обсуждение

В настоящем пилотном исследовании мы изучили генетическую детерминацию двух клинических форм

**Таблица 1** Основные клиничко-лабораторные параметры больных УЭ и ПВК

Характеристики	УЭ (n=46)	ПВК (n=8)	p
Возраст, годы, М±δ	36,5±13,7	52,6±14,2	0,004
Длительность заболевания, мес, М±δ	14,5±28,1	181,8±255,8	0,0003
Пол, м/ж	5/41	1/7	>0,05
Течение заболевания, n (%):			
острое/подострое	21 (47,7)	3 (37,5)	>0,05
хроническое	23 (52,3)	5 (62,5)	>0,05
Эритема, n (%):			
единичная	27 (62,8)	3 (37,5)	>0,05
множественные	16 (37,2)	5 (62,5)	>0,05
Число узлов, n (%):			
от 1 до 5	24 (55,8)	7 (87,5)	>0,05
>5	16 (44,2)	1 (12,5)	>0,05
Интенсивность боли по ВАШ, мм, М±δ	47,5±32,3	43,7±35,4	>0,05
СОЭ, мм/ч, М±δ	16,6±14,3	32,1±9,8	0,005
СРБ, мг/л, М±δ	13,4±25,2	32,9±42,1	0,080

**Примечание.** ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СРБ – С-реактивный белок.

**Таблица 2** Распределение частот генотипов полиморфизмов генов *LEP*, *ИЛ1РА*, *ИЛ6* среди больных УЭ, ПВК и в контрольной группе

Генотип	Контроль	УЭ	p	ПВК	p
<i>LEP</i>	110	39		8	
AA, n (%)	30 (27,3)	3 (7,7)		1 (12,5)	
AG, n (%)	60 (54,5)	17 (43,6)		3 (37,5)	
GG, n (%)	20 (18,2)	19 (48,7)*	0,0002	4 (50,0)**	0,053
Аллель 2п:	20	78		16	
A, n (%)	120 (54,6)	23 (29,5)		5 (31,3)	
G, n (%)	100 (45,4)	55 (70,5)*	0,0002	11 (68,7)	
<i>ИЛ1РА</i> :	129	46		8	
A1A1, n (%)	57 (44,2)	31 (67,4)*	0,011	3 (37,5)	
A1A1, n (%)	45 (34,9)	12 (26,1)		4 (50,0)	
A2A2, n (%)	27 (20,9)	3 (6,5)		1 (12,5)	
Аллель 2п:	258	92		16	
A1, n (%)	159 (61,6)	74 (80,4)*	0,002	10 (62,5)	
A2, n (%)	99 (38,4)	18 (19,6)		6 (37,5)	
<i>ИЛ6</i> :	n=187	n=43		n=8	
GG, n (%)	89 (47,6)	12 (27,9)		2 (25,0)	
GC, n (%)	65 (34,7)	25 (58,1)*	0,008	5 (62,5)	
CC, n (%)	33 (17,6)	6 (13,9)		1 (12,5)	
Аллель 2п:	374	86		16	
G, n (%)	243 (65,0)	40 (57,0)		9 (56,2)	
C, n (%)	131 (35,0)	37 (43,0)		7 (43,8)	

**Примечание.** \* – различия между группой больных УЭ и контролем; \*\* – различия между группой больных ПВК и контролем.



**Рис. 1.** Больная О. – единичные эритематозные узлы на голени



**Рис. 2.** Больная Г. – множественные распространенные эритематозные узлы на голени, бедрах и предплечьях



Пациенты с УЭ были моложе больных ПВК и имели меньшую длительность заболевания. Не обнаружено значимых различий между этими группами по характеру течения заболевания, локализации эритемы, числу узлов. Вместе с тем выявлены значимые различия СОЭ и тенденция к более высокому уровню СРБ у больных ПВК по сравнению с группой УЭ.

В группах пациентов с УЭ и ПВК нами впервые была выявлена статистически значимо повышенная частота генотипа GG гена *LEP* по сравнению с контролем. В доступной литературе нам не встретилось исследований по ассоциации полиморфизма 19A/G гена *LEP* с УЭ или ПВК, а также с Пн.

Повышенная частота генотипа 19GG гена *LEP* была обнаружена нами у женщин с постменопаузальным остеопорозом [9]. Пациентки с GG-генотипом имели средний показатель минеральной плотности кости шейки бедра на 4% ниже, чем у носителей генотипа AA. Данный полиморфизм не был связан ни с одним из антропометрических показателей.

Проведенные ранее исследования [10] показали, что аллель G в гомозиготном состоянии (19GG) была ассоциирована с более низкими уровнями лептина по сравнению с генотипами AA и AG.

В настоящем исследовании установлено, что частота генотипа A1A1 полиморфизма VNTR гена *IL1RA* среди пациентов с УЭ была достоверно выше, чем в контроле. В то же время M. Amoli и соавт. [5] в своей работе подобных ассоциаций не выявили. Эти различия можно объяснить клинической гетерогенностью заболеваний, ассоциирующихся с УЭ.

Анализ полиморфизма (-174) G/C гена *IL6* показал достоверно более высокую частоту GC-генотипа у пациентов группы УЭ по сравнению с контролем. В исследовании A. Maver и соавт. [11] изучались полиморфизмы генов каскада ИЛ и их эффект на предрасположенность к саркоидозу в Словении, при котором наблюдается вторичная УЭ. Исследование показало, что носители аллели (-174C) гена

*IL6* имели повышенный риск развития саркоидоза. В работе K. McDougal и соавт. [6] были изучены 25 полиморфизмов 19 генов 659 пациентов с саркоидозом и аналогичной по численности контрольной группы. Авторы не нашли значимых различий между больными европейцами или афроамериканцами и здоровым контролем. Белок ИЛ6 является провоспалительным цитокином, который вызывает активацию и пролиферацию Т-клеток и принимает участие в образовании гранулемы. Повышенная концентрация этого цитокина обнаружена в образцах легких от пациентов с саркоидозом [12].

Таким образом, в настоящем исследовании впервые в России проведен анализ роли полиморфизмов ряда генов медиаторов воспаления, ассоциированных с предрасположенностью к Пн. К сожалению, в группе больных ПВК статистический анализ был осложнен из-за малого объема выборки. В то же время надо принять во внимание низкую частоту этой нозологии практически во всех популяциях. Необходимы дальнейшие исследования этой малоизученной нозологической формы с использованием увеличенных размеров выборок пациентов и включением других популяционных когорт. Представляется также целесообразным изучение всех функциональных вариантов генов разных локусов одновременно с целью подтверждения полученных результатов. Такой подход поможет уточнить механизмы, лежащие в основе генетической детерминированности Пн разной этиологии.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написания рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pujol RM, Salvarani C. Erythema nodosum: a clinical approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4):365-8.
- Amoli MM, Ollier WER, Lueiro M, et al. Lack of association between ICAM-1 gene polymorphisms and biopsy-proven erythema nodosum. *J Rheumatol*. 2004;31(2):403-5.
- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*. 1994;76:301-14. doi: 10.1016/0092-8674(94)90337-9
- Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin 1 family. *J Clin Invest*. 1991;88(5):1445-51. doi: 10.1172/JCI115453
- Amoli MM, Miranda-Fillooy JA, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with biopsy-proven erythema nodosum. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan-Feb;28(1 Suppl 57):115-6.
- McDougal KE, Fallin MD, Moller DR, et al. ACCESS Research Group. Variation in the lymphotoxin-a/tumor necrosis factor locus modifies risk of erythema nodosum in sarcoidosis. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug;129(8):1921-6. doi: 10.1038/jid.2008.456
- Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998;102:1369-76. doi: 10.1172/JCI2629
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HA. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16:12-5. doi: 10.1093/nar/16.3.1215
- Крылов МЮ, Беневоленская ЛИ, Мякоткин ВА. Полиморфизм A19g гена лептина и полиморфизмы Gln223arg и Lys109arg гена рецептора лептина при постменопаузальном остеопорозе. Научно-практическая ревматология. 2010;48(5):27-31 [Krylov MY, Benevolenskaya LI, Myakotkin VA. Leptin A19G polymorphism and leptin receptor Gln223Arg and Lys109Arg polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):27-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-727
- Hager J, Clement K, Francke S, et al. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels. *Int J Obes*. 1998;22:200-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0800567
- Maver A, Medica I, Salobir M, et al. Polymorphisms in genes coding for mediators in the interleukin cascade and their effect on susceptibility to sarcoidosis in the Slovenian population. *Intern J Mol Med*. 2007;20:385-90. doi: 10.3892/ijmm.20.3.385
- Minshall EM, Tscopoulos A, Yasruel Z, et al. Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1997;10:2034-9. doi: 10.1183/09031936.97.10092034