

- Friedland J, Daley M, Altman R. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized controlled trial. // J Bone Joint Surg Am. – 2008. – Vol. 90. – P. 970-979.
25. Migliore A, Martin LSM, Alimonti A, Valente C, Tormenta S. Efficacy and safety of viscosupplementation by ultrasound-guided intra-articular injection in osteoarthritis of the hip. // OsteoArthritis and Cartilage. – 2003. – Vol. 11. – P. 305-306
26. Qvistgaard E, Christensen M, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized train of hyaluronic acid, corticosteroids, and isotonic saline. // OsteoArthritis and Cartilage. – 2003. – Vol. 14. – P. 163-170
27. Sun SF, Shu CW, Sun H, Chou YJ, Li HJ, Wang JL. The effect of three weekly intra-articular injections of hyaluronate on pain, function and balance in patients with unilateral ankle arthritis. // J Bone Joint Sur Am. – 2011. – Vol. 93. – P. 1720-1726.
28. Cohen M, Altman R, Hollstrom R, Hollstrom C, Sun C, Gipson B. Safety and efficacy of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in a randomized, double-blind study for osteoarthritis of the ankle. // Foot & Ankle International. – 2008. – Vol 29. – № 7. – P. 657-663.
29. Frizziero A, Maffulli N, Masiero S, Frizziero L. Six-month pain relief and function recovero after intra-articular injections with hyaluronic acid (mw 500-730 KDa) in trapeziometacarpal osteoarthritis. // Muscles, Ligaments and Tendons Journal. – 2014. Vol 4(2). – P. 256-261.
30. Schumacher R, Meador R, Sieck M, Mohammed Y. Pilot investigation of hyaluronate injections for first metacarpal-carpal (MC-C) osteoarthritis. // Journal of Clinical Rheumatology. – 2004. – Vol 10. – № 2. – P. 59-62.
31. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. // Osteoarthritis Cartilage. – 2005. – Vol. 13. – P. 216-224.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР АКТИВНОСТИ И ТЯЖЕСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**М.А.Королев, Н.Е.Банщикова, А.В.Шевченко,  
Е.А.Летягина, В.О.Омельченко, В.И.Коненков**

ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии»,  
г.Новосибирск, Российская Федерация

*Для разработки критериев прогноза различных вариантов тяжести течения ревматоидного артрита (РА) у пациентов, страдающих РА, был проведен анализ однонуклеотидного полиморфизма определенных промоторных регионов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-A). Был определен ряд аллельных вариантов гена VEGF-A связанных с высоким уровнем продукции высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и интерлейкина 1β (ИЛ1β).*

*Ключевые слова: ревматоидный артрит, VEGF-A, однонуклеотидный полиморфизм, продукция С-реактивного белка (вчСРБ), ИЛ1β, ИЛ6.*

**Актуальность.** Ревматоидный артрит (РА) – распространенное хроническое аутоиммунное заболевание, характерными проявлениями которого являются: формирование необратимых деформаций суставов вследствие потери артикулярного хряща, прогрессирующая костная деструкция, ранняя инвалидизация.

Доминирующий в синовиальной оболочке больных РА паттерн провоспалительных цитокинов обеспечивает реализацию и других сценари-

ев хронического ревматоидного синовита, в том числе новообразование сосудов (неоангиогенез), ведущим медиатором которого является фактора роста сосудистого эндотелия. Молекулярные механизмы участия VEGF в патологическом ангиогенезе РА до настоящего времени не до конца выяснены. Экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор. Обсуждается корреляция уров-

ня продукции VEGF с активностью РА, темпами эрозивного процесса.

Доминирующий в синовиальной оболочке потенциал провоспалительных цитокинов обеспечивает реализацию и других звеньев хронического ревматоидного синовита, в том числе новообразование сосудов (неоангиогенез), ведущим фактором которого является VEGF [1–3]. Процессы, связанные с образованием новых кровеносных сосудов, наблюдаемые при воспалительных процессах в костных тканях, коррелирует с уровнем фактора роста сосудистого эндотелия определяемого в тканях [4] и взаиморегулируются и цитокинами, и матричными металлопротеиназами [Ferrara N., 2003; Lynn K., 2010].

Непосредственно деструктивное действие на внутрисуставные ткани оказывает паннус, где в основном и синтезируется VEGF синовиальными фибробластами, которые активируются такими провоспалительными цитокинами, как TNF- $\alpha$  и ИЛ1 [5].

В последнее время накапливается все больше данных о значении функционального полиморфизма гена VEGF в индивидуальных колебаниях уровней продукции различных белков воспаления и цитокинов [6].

Наличие полиморфных участков в регуляторных регионах гена VEGF свидетельствует об их влиянии на уровень экспрессии мРНК гена и уровень продукции самого белкового продукта. Исходя из этого, наличие у пациентов с РА различных комбинаций генотипов полиморфных участков гена VEGF может оказывать существенное воздействие на базовый уровень продукции и концентрации этого регуляторного фактора и в значительной мере влиять на течение и активность воспалительного процесса в синовиальной ткани и вместе с тем на уровень провоспалительных цитокинов [7].

**Цель исследования** – анализ ассоциированности полиморфизма гена VEGF-A (-C2578A и

+C936T) с сывороточной продукцией биологических маркеров воспаления, а именно: вчСРБ, ИЛ1 и ИЛ6.

**Материалы и методы.** В исследование включено 96 пациентов с подтвержденным диагнозом РА, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1987) [8]. Распределение по полу: 80 женщин и 16 мужчин. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл.

Исследовали однонуклеотидный полиморфизм (SNP – single nucleotide polymorphism) промоторного региона гена VEGF-A -C2578A (rs699947) и VEGF-A +C936T (rs3025039) 3'нетранслируемого региона гена. Амплификацию проводили с использованием пары специфичных праймеров, затем продукты амплификации подвергали гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции («СибЭнзим», Новосибирск) [9, с.10].

Количественное определение высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), ИЛ-1, ИЛ-6 в сыворотке крови осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов непараметрической статистики, квантильного анализа, при котором сравнивались распределения комплекса генотипов регуляторных регионов анализируемого гена в группах с максимальными значениями концентрации лабораторных показателей вч-СРБ, ИЛ1, ИЛ6 (перцентиль от 75% и выше), с их минимальными значениями (перцентиль от 25% ниже). Различия частот аллелей и генотипов устанавливалось с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера.

**Результаты.** Генотипы в полиморфной позиции VEGF-C2578A распределились следующим образом: AA – 21 человек (21,87%), СА – 50 человек (52,08%), СС – 25 человек (26,05%). Распределение генотипов полиморфной позиции

**Характеристика больных (n=96)**

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	55 [39; 64]
Женщины, n (%)	80 (83,33)
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 15]
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	83 (86,45)
Серопозитивность по РФ, n (%)	86 (89,58)
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,96 [4,06; 5,73]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,14 [3,87; 19,12]
Рентгенологическая стадия, n (%)	
I	4 (4,17)
II	36 (37,50)
III	30 (31,25)
IV	26 (27,08)

VEGF+C936T: СС – 66 человек (68,75%), СТ – 30 человек (31,25%), ТТ генотип – в исследуемой группе не выявлялся (0%).

У пациентов с VEGF-2578CC и VEGF-2578AC генотипами уровень вСРБ был достоверно выше, чем у пациентов с генотипом VEGF-2578AA (медианы соответственно 16 и 10,2 против 6,1 г/л,  $p=0,018$ ). Также выявлено, что продукция вСРБ в 2 раза выше в группе гетерозиготных пациентов VEGF+936CT в сравнении с носителями генотипа VEGF+936CC (медианы соответственно 15,9 против 7,3,  $p=0,008$ ). Продукция ИЛ1 повышена у носителей VEGF-2578CA в сравнении с гомозиготными вариантами генотипа СС и АА (медианы 1,01 против 0,47, и 0,02 соответственно,  $p=0,005$ ). Анализ данных не выявил ассоциации уровня сывороточной продукции ИЛ6 с полиморфизмом промоторных регионов генов VEGF-2578 и VEGF+936.

**Заключение:** Результаты исследования свидетельствуют о том, что полиморфизм регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов ассоциирован с уровнем продукции таких медиаторов хронического воспаления, как вСРБ и ИЛ1). Таким образом, генотипы полиморфной позиции VEGF-C2578A и VEGF+C936T могут рассматриваться как потенциальные маркеры активности и тяжести ревматоидного артрита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ozgonenel L. The relation of serum vascular endothelial growth factor level with disease duration and activity in patients with rheumatoid arthritis / Ozgonenel L., Cetin E., Tutun S., et al // Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol.29, № 5. – P.473-477.
2. Seung-Ah Yoo. Proinflammatory Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Prospects for Therapeutic Intervention. Review Article. [Electronic resource] / Seung-Ah Yoo, Seung-Ki Kwok, Wan-Uk Kim. // Mediators of Inflammation. – 2008. – Mode of access: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2008/129873>.
3. Szekanecz Z. VEGF as an activity marker in rheumatoid arthritis / Szekanecz Z., Koch A.E. // Int. J. Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol.5, № 3. – P.287-289.
4. Angelo L. S. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators / L. S. Angelo, R. Kurzrock // Clin. Cancer. Res. – 2007. – Vol. 13, №10. – P.2825-2830.
5. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis / Shibuya M. // BMB Rep. – 2008. – Vol.41, № 4. – P.278-286.
6. Pages G. Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene – a concert of activating factors. Review / Pages G., Pouyssegur J. // Cardiovascular Research. – 2005. – Vol.65, № 3. – P.564-573.
7. Убшаева Ю.Б. Комплексный анализ уровня сывороточных цитокинов и полиморфизма их генов в прогнозе течения и эффективности терапии ревматоидного артрита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22 / Ю.Б. Убшаева; Ин-т клинической и экспериментальной лимфологии. – Новосибирск, 2015. – 24 с.
8. Arnett F.C. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / Arnett FC1, Edworthy SM, Bloch DA et al // Arthritis Rheum. – 1988. – Vol. 31, № 3. – P.315-24.
9. Прокофьев В.Ф. 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-5926 в прогнозе эффекта от лечения ревматоидного артрита / В.Ф. Прокофьев, А.В.Шевченко, О.В. Голованова, Е.В.Зонова, М.А.Королев, Ю.Б.Леонова, В.И.Коненков // Медицинская иммунология – 2010. – Т. 12. № 4-5. – С.361-374.
10. Зонова Е.В. Зависимость эффективности терапии от уровня сывороточных цитокинов у больных ревматоидным артритом / Е.В. Зонова, О.В. Голованова, Ю.Б. Леонова, Е.А. Летягина, М.А. Королев, В.И. Коненков // Сибирский научный медицинский журнал. – 2008. – Т. 28, № 5. – С.72-77.