

Полиморфизм регуляторных регионов – *C2578A* и *+C936T* гена фактора роста сосудистого эндотелия (*VEGF-A*) у русских женщин с ревматоидным артритом

А.В. ШЕВЧЕНКО, В.Ф. ПРОКОФЬЕВ, М.А. КОРОЛЕВ, Н.Е. БАНШИКОВА, В.И. КОНЕНКОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ полиморфизма регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) у пациенток с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включили 257 пациенток с РА. Группу контроля составили 297 женщин без хронических заболеваний. Исследовали однонуклеотидный полиморфизм *VEGF-A2578C* промоторного региона (rs699947) и *VEGF+C936T* 3'нетранслируемого региона (rs3025039) гена. Генотипирование осуществляли методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Результаты. Выявлено повышение частоты *VEGF+936 CT* и снижение частоты генотипов *VEGF+936CC* у серонегативных пациенток по сравнению со здоровыми. Частота генотипа *VEGF+936CC* повышена у пациенток с серопозитивной формой РА по сравнению с подгруппой серонегативных. В группе пациенток с РА и наличием ревматоидных узелков повышена частота генотипа *VEGF-2578CC* по сравнению со здоровыми женщинами.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют, что наличие в геноме определенных вариантов гена *VEGF*, расположенных в регуляторных регионах, может отражать характер иммунопатологических механизмов при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, полиморфизм гена, фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*).

Polymorphism in the regulatory regions – *C2578A* and *+C936T* of the vascular endothelial growth factor (*VEGF-A*) gene in Russian women with rheumatoid arthritis

A.V. SHEVCHENKO, V.F. PROKOFYEV, M.A. KOROLEV, N.E. BANSHCHIKOVA, V.I. KONENKOV

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia

Aim. To analyze polymorphism in the regulatory regions of the vascular endothelial growth factor (*VEGF*) gene in female patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 257 female patients with RA. A control group consisted of 297 women without chronic diseases. The investigators examined the single-nucleotide polymorphism of *VEGF-A2578C* in the promoter region (rs699947) and that of *VEGF+C936T* 3' in the retranslated region (rs3025039) of the gene. Genotyping was performed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results. There was an increase in the frequency of *VEGF+936 CT* and a reduction in that of the *VEGF+936CC* genotypes in the seronegative patients as compared to the healthy women. The *VEGF+936CC* genotype frequency was higher in the patients with seropositive RA than in the subgroup of seronegative patients. The frequency of the *VEGF-2578CC* genotype was increased in the patients with RA and rheumatoid nodules, as compared to the healthy women.

Conclusion. The data presented suggest that the presence of certain *VEGF* gene variants located in the regulatory regions may reflect the nature of immunopathological mechanisms in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, gene polymorphism, vascular endothelial growth factor (*VEGF*).

РА — ревматоидный артрит
РФ — ревматоидный фактор

VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

Ревматоидный артрит (РА) — системное хроническое аутоиммунное заболевание, затрагивающее граждан трудоспособного возраста, которым страдает от 0,5 до 1% на-

селения планеты. При развитии аутоиммунного процесса на ранней стадии РА достоверно подтверждено состояние постоянной гипоксии в пределах ревматического сустава, способствующее стимулированию ангиогенеза вследствие усиленной экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) [1]. Немаловажным фактором развития сосудистых сетей является способность молекулярных про-

Сведения об авторах:

Прокофьев Виктор Федорович — к.м.н., в.н.с. лаб. клинической иммуногенетики

Королёв Максим Александрович — к.м.н., зав. лаб. патологии соединительной ткани

Баншикова Надежда Евгеньевна — м.н.с. лаб. патологии соединительной ткани

Коненков Владимир Иосифович — д.м.н., проф., акад. РАН, науч. рук. НИИКЭЛ

Контактная информация:

Шевченко Алла Владимировна — д.б.н., в.н.с. лаб. клинической иммуногенетики; 630117 Новосибирск-117, ул. Акад. Тимакова, 2; e-mail: shalla64@mail.ru

дуктов гена *VEGF-A* стимулировать процессы лимфангиогенеза — капиллярной и сосудистой системы, регулирующие процессы транспорта тканевой жидкости и формирование отечности тканей, в свою очередь индуцирующей тканевую гипоксию.

Показано, что при РА концентрация VEGF в сыворотке крови выше, чем у здоровых, и коррелирует со стадией болезни и маркерами воспаления, такими как скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок. Высокий уровень м-РНК VEGF и экспрессия белка определены на границе эндотелиальных клеток в синовиальной ткани у больных РА [2–4]. Значительное увеличение синтеза VEGF при РА описано во многих работах, причем его уровни в сыворотке крови связаны с тяжестью и стадией заболевания [5–7]. Показано, что полиморфизм гена *VEGF* ассоциирован с уровнем продукции белков. Так, генотип *VEGF-2578 CC* по сравнению с другими генотипами ассоциирован с более высоким уровнем продукции [8], аллель *VEGF+936 T* — с низким уровнем в плазме [9]. Полиморфизм гена *VEGF* ассоциирован со многими патологическими состояниями, основанными на предполагаемом ангиогенном факторе, однако молекулярные механизмы участия VEGF в патологическом ангиогенезе РА до настоящего времени неясны. Генетические различия VEGF могут быть связаны с риском развития и характером течения РА, но данные анализа полиморфизма регуляторных регионов гена, полученные в разных популяционных группах, не однозначны.

Недостаточное исследование сложных генетических механизмов болезни и острая необходимость в маркерах прогрессирования и особенностях течения болезни на основе генетических факторов обосновали цель нашего исследования — анализ полиморфизма гена *VEGF* у пациенток с РА.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование включили 257 пациенток, больных РА, поскольку половой диморфизм может влиять на степень ассоциированности генетических маркеров с тем или иным признаком [10]. Диагноз РА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов [11]. Серопозитивный и серонегативный РА выделяли в соответствии с рабочей классификацией и номенклатурой РА, принятой на заседании пленума Ассоциации ревматологов России 30 сентября 2007 г. [12]. Клинико-лабораторные характеристики группы пациенток с РА представлены в табл. 1. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациентки давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Контрольная группа. В группу контроля включили 297 женщин без хронических заболеваний, сопоставимых по возрасту с выборкой больных РА, жительниц Новосибирска. Средний возраст женщин составил 52,4 года (30–84 лет).

Генотипирование. Исследовали однонуклеотидный полиморфизм *VEGF-A2578C* промоторного региона (rs699947) гена и *VEGF+C936T* нетранслируемого региона (rs3025039). Генотипирование осуществляли методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Участки регуляторных регионов генов амплифицировали с использованием пары специфических праймеров [13, 14], затем продукты амплификации подвергали гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции («СибЭнзим», Новосибирск). Электрофорез проводили в 2,5% агарозном геле.

Статистическая обработка. При статистическом анализе полученных данных использовали такие показатели, как распространенность (частоты) генотипов, ОШ с расчетом 95% ДИ. Рас-

Таблица 1. Общая характеристика 257 обследованных больных РА

Показатель	Значение
Возраст, годы	54 (45,5; 64)
Длительность заболевания, годы	7 (3; 13)
Стадия заболевания:	
ранняя	6 (2,33)
развернутая	96 (37,36)
поздняя	155 (60,31)
АЦЦП+	236 (91,83)
Ревматоидные узлы	68 (26,46)
Степень активности по DAS28:	
ремиссия (DAS28 <2,6)	11 (4,28)
низкая (2,6 < DAS28 <3,2)	8 (3,11)
средняя (3,2 < DAS28 <5,1)	90 (35,02)
высокая (DAS28 >5,1)	148 (57,59)
Рентгенологическая стадия (по Штейнбрюкеру):	
I	14 (5,45)
II	90 (35,02)
III	91 (35,41)
IV	62 (24,12)
Функциональный класс:	
I	62 (24,12)
II	113 (43,97)
III	82 (31,91)
RF:	
серопозитивные	205 (79,77)
серонегативные	52 (20,23)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). RF — ревматоидный фактор.

чет ОШ проводили по методу Вульфа—Холдейна. Распространенность (частоты) отдельных генотипов определяли как процентное отношение индивидуумов, несущих генотип, к общему числу обследованных в группе по формуле: $f=n/N$, где n — число случаев выявления генотипа, N — число обследованных. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди—Вайнберга. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [15].

Результаты

Частоты генотипов *VEGF- C2578A* и *VEGF +C936T* в группах пациенток с РА и здоровых соответствует равновесию Харди—Вайнберга. Частоты генотипов *VEGF-2578* и *VEGF+936* статистически значимо не различаются в группе пациенток с РА и группе здоровых лиц. Для дальнейшего анализа выделены подгруппы пациенток с серонегативным и серопозитивным РА (по уровню РФ). Нами не выявлено достоверных различий частот генотипов в позиции *VEGF-2578* промоторного региона гена между пациентками с серопозитивной и серонегативной формой РА, а также по сравнению со здоровыми лицами. При анализе другой полиморфной позиции регуляторного региона гена выявлено повышение частоты *VEGF+936 CT* и

снижение частоты генотипов *VEGF+936CC* у серонегативных пациенток по сравнению со здоровыми (ОШ 2,69; $p=0,002$ и ОШ 0,45; $p=0,017$ соответственно). При этом повышена частота генотипа *VEGF+936CC* и снижен уровень гетерозиготности у пациенток с серопозитивной формой РА по сравнению с подгруппой серонегативных пациенток (ОШ 2,31; $p=0,016$ и ОШ 0,38; $p=0,004$ соответственно) (табл. 2).

РА обычно сопровождается множеством внесуставных проявлений, одно из которых наличие ревматоидных узелков, рассматриваемых как один из диагностических критериев, ассоциированных с тяжелым течением заболевания. Нами выявлено повышение частоты генотипа *VEGF-2578CC* у пациенток с РА и наличием ревматоидных узелков по сравнению со здоровыми женщинами (ОШ 2,08; $p=0,013$) (табл. 3).

Обсуждение

Гиперплазия синовиальной оболочки сопровождается формированием большого количества новых кровеносных сосудов, что может быть связано в том числе с полиморфизмом регуляторных регионов гена, влияющих на уровень его белковой продукции. В ряде исследований показано протективное значение генотипа *VEGF-2578AA* в развитии болезни у некурящих, но в группе курящих этот эффект теряется [16]. Кроме того, комбинация курения и носительство *VEGF-2578A* аллельного варианта увеличила риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у пациенток с РА [17]. При анализе только женской группы пациенток с РА в польской популяции показано, что генотип *VEGF-2578CC* ассоциирован с развитием заболевания [18]. Однако преимущественно, по результатам исследований разных групп, не выявлено связи заболевания относительно здоровых с полиморфизмом промоторного региона гена *VEGF* [19, 20], что подтверждается и полученными нами результатами. В нашей группе показано повышение частоты генотипа *VEGF-2578CC*, ответственного за высокий уровень *VEGF*, только в подгруппе больных РА с наличием ревматоидных

узелков. По одной из наиболее распространенных теорий — ревматоидные узелки представляют собой не что иное, как омертвление тканей вокруг воспаленных мелких кровеносных сосудов с накоплением в них иммунных комплексов и РФ. Это может быть следствием, в том числе высокой транскрипционной активности *VEGF*, предшествующей формированию узелковых образований [21]. Что касается второй полиморфной позиции, расположенной в 3'нетранслируемом регионе гена, то данные по связи РА с полиморфизмом и здесь не однозначны по результатам разных исследовательских групп. Так, при анализе нескольких полиморфных позиций гена *VEGF* показано, что *T*-аллельный вариант *rs3025039* ассоциирован с увеличенным риском раннего начала заболевания (в возрасте моложе 40 лет). Эта ассоциация не зависит от других факторов риска, таких как пол, курение [22]. В другом крупном исследовании частота *CT rs3025039* увеличена, а частота генотипа *CC rs3025039* уменьшена у пациентов с РА по сравнению со здоровыми. При этом не выявлено различий частот генотипов при стратификации пациентов по степени осложнений, сывороточным маркерам или возрастом манифестации заболевания [23]. В нашей группе именно такая зависимость выявлена у серонегативных относительно здоровых женщин. По данным ряда исследователей, у пациентов с продолжительностью болезни больше 12 лет частота генотипа *+936CC* выше, чем *+936CT* и *+936TT*. Предположительно продолжительность жизни у носителей аллеля *T* может быть меньше из-за возможных осложнений РА. Альтернативная гипотеза — неравновесная селекция [19, 22]. В нашей группе частота именно генотипа *VEGF+936CC*, ответственного за более высокий уровень продукции [9], выше в группе серопозитивных пациенток, чем у серонегативных. Ранее показано, что при серопозитивном РА по сравнению с серонегативным имеется достоверное увеличение *VEGF* в сыворотке крови. Авторы предполагают, что чем выше активность РА, тем выше уровень цитокинового ответа, более выражены ангиогенез и пролиферирующие изменения [24]. Можно предполагать, что ишемия суставных тканей стимулирует выработку *VEGF*, повышенная продукция кото-

Таблица 2. Распределение частот генотипов *VEGFA* у пациенток с серопозитивной и серонегативной формами РА

VEGF	Генотип	Серопозитив-	Серонегатив-	Здоровые,	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95%
		ный РА, %	ный РА, %							
		1	2	3						
-C2578A		<i>n</i> =184	<i>n</i> =48	<i>n</i> =293						
	AA	37 (20,11)	14 (29,17)	82 (27,99)	0,61	От 0,28 до 1,34	0,65	От 0,41 до 1,03	1,06	От 0,51 до 2,17
	AC	106 (57,61)	25 (52,08)	161 (54,95)	1,25	От 0,63 до 2,48	1,11	От 0,75 до 1,64	0,89	От 0,46 до 1,71
	CC	41 (22,28)	9 (18,75)	50 (17,06)	1,24	От 0,52 до 3,01	1,39	От 0,86 до 2,27	1,12	От 0,47 до 2,60
+C936T		<i>n</i> =192	<i>n</i> =49	<i>n</i> =297						
	CC	142 (73,96)	27 (55,10)	217 (73,06)	2,31*	От 1,15 до 4,65	1,05	От 0,68 до 1,61	0,45***	От 0,23 до 0,88
	CT	45 (23,44)	22 (44,90)	69 (23,23)	0,38**	От 0,19 до 0,76	1,01	От 0,64 до 1,59	2,69#	От 1,38 до 5,25
	TT	5 (2,60)	0	11 (3,71)	Н.д.		0,70	0,21 до 2,21		

Примечание. * — $\chi^2=5,76$; $p=0,016$; ** — $\chi^2=7,92$; $p=0,004$; *** — $\chi^2=5,69$; $p=0,017$; # — $\chi^2=9,10$; $p=0,002$. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; н.д. — недостоверно.

Таблица 3. Распределение частот генотипов VEGFA у пациенток с РА с наличием и отсутствием ревматоидных узлов

VEGF	Генотип	Пациентки с наличием узлов, %	Пациентки без узлов, %	Здоровые, %	ОШ 1–2	95% ДИ	ОШ 1–3	95% ДИ	ОШ 2–3	95% ДИ
		1 n=60	2 n=167	3 n=293						
–C2578A	AA	13 (21,66)	40 (23,95)	82 (27,99)	0,88	От 0,41 до 1,88	0,71	От 0,35 до 1,44	0,81	От 0,51 до 1,28
	AC	29 (48,34)	91 (54,49)	161 (54,95)	0,78	От 0,41 до 1,47	0,77	От 0,42 до 1,39	0,98	От 0,46 до 1,66
	CC	18 (30,00)	36 (21,56)	50 (17,06)	1,56	От 0,76 до 3,18	2,08*	От 1,06 до 4,09	1,34	От 0,81 до 2,21
+C936T	CC	43 (71,66)	124 (73,81)	217 (73,06)	0,90	От 0,44 до 1,83	0,93	От 0,48 до 1,81	1,04	От 0,66 до 1,63
	CT	15 (25,00)	41 (24,40)	69 (23,23)	1,03	От 0,49 до 2,15	1,10	От 0,55 до 2,18	1,07	От 0,67 до 1,70
	TT	2 (3,34)	3 (1,79)	11 (3,71)	1,90	От 0,22 до 14,40	0,90	От 0,20 до 3,96	0,47	От 0,10 до 1,86

Примечание. * — $\chi^2=4,56$; $p=0,0327$ с учетом поправки Йетса.

рого индуцирует неоваскулогенез и неоангиогенез, интенсивность которого во многом определяется генотипом пациента с РА, что в свою очередь соотносится с вариантом клинического течения заболевания.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что наличие в геноме определенных вариантов гена VEGF, расположенных в регуляторных регионах могут отражать характер иммунопатологических механизмов при РА. Это обосновывает их дальнейшее исследование в качестве маркеров характера течения заболевания и свидетельствуют, что развитие идеологии персонализированной медицины должно быть тесно связано с изучением ассо-

циированных вариантов клинического течения мультифакторных болезней с индивидуальными характеристиками генома пациента, особенно в областях генов, продукты которых непосредственно вовлечены в механизмы развития патологического процесса, контролируя ключевые процессы воспаления, ангиогенеза, тканевой гипоксии, склерогенеза и остеогенеза. Прогрессивное развитие принципов так называемой таргетной терапии также должно быть в русле представлений об уникальном генотипе пациента, кардинальным образом влияющем на «ответ» пациента на проводимую схему лекарственной терапии и будущую терапию биомедицинскими продуктами [25, 26].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4(3):81-90. doi:10.1186/ar575
- Ballara S, Taylor PC, Reusch P, Marmé D, Feldmann M, Maini RN, Paleolog EM. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;4:2055-2064. doi:10.1002/1529-0131(200109)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2
- Lee SS, Joo YS, Kim WU Min DJ, Min JK, Park SH, Cho CS, Kim HY. Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;9:321-324.
- Sone H, Sakauchi M, Takahashi A, Suzuki H, Inoue N, Iida K, Shimano H, Toyoshima H, Kawakami Y, Okuda Y, Matsuo K, Yamada N. Elevated levels of vascular endothelial growth factor in the sera of patients with rheumatoid arthritis correlation with disease activity. *Life Sci.* 2001;69:1861-1869. doi:10.1016/S0024-3205(01)01264-4
- Ozgonenel L, Cetin E, Tutun S, Tonbaklar P, Aral H, Guvenen G. The relation of serum vascular endothelial growth factor level with disease duration and activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(5):473-477. doi:10.1007/s10067-009-1343-4
- Pinheiro GR, Andrade CA, Gayer CR, Coelho MS, Freire SM, Scheinberg MA. Serum vascular endothelial growth factor in late rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:721-723. doi:10.3748/wjg.v11.i8.1167
- Taylor PC. VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;(3):99-107. doi:10.1186/ar582
- Watson CJ, Webb NJA, Bottomley MJ, Brenchley PEC. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: Correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine* 2000;12:1232-1235. doi:10.1006/cyto.2000.0692
- Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, Obermayer-Pietsch B, Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endo-

- thelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res.* 2000;37:443-448.
doi:10.1159/000054076
10. Korman B, Seldin M, Taylor K, Le J, Lee A, Plenge R, Amos C, Criswell L, Gregersen K, Kastner D, Remmers E. Chromosome 7q Region Associated with Female Rheumatoid Arthritis in a British Population Fails to Replicate in a North American Case-Control Series. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):47-52.
doi:10.1002/art.24180
 11. Arnett FC, Edworthy S M, Bloch D Mchane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr and Rheum.* 1988;31:315-324.
doi:10.1002/art.1780310302
 12. Каратеев Д.Е., Олонин Ю.Л. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2008; 46(1):5-16.
doi:10.14412/1995-4484-2008-848
 13. Banyasz I, Szabo S, Bokodi G, Vannay A, Vásárhelyi B, Szabó A, Tulassay T, Rigó J Jr. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe preeclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006;12:233-236.
doi:10.1093/molehr/gal024
 14. Kim JK, Oh D, Kwak SY, Han JH, Chung YS, Kim NK. Genetic Polymorphism of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF C936T) in the Korean Population. *Korean J Biol Sci.* 2003;7:261-264.
doi:10.1080/12265071.2003.9647713
 15. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятия, вычисление и интерпретация. *Украинский мед ж* 2005;2(46):113-119.
 16. Chen Y, Dawes PT, Matthey DL. Polymorphism in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene is associated with serum VEGF-A level and disease activity in rheumatoid arthritis: differential effect of cigarette smoking. *Cytokine.* 2012;58:390-397.
doi:10.1016/j.cyto.2012.02.018.
 17. Chen Y, Dawes PT, Packham JC, Matthey DL. Interaction between smoking and polymorphism in the promoter region of the VEGFA gene is associated with ischemic heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:802-809.
doi:10.3899/jrheum.101095
 18. Paradowska-Gorycka A, Pawlik A, Malinowski D, Romanowska-Prochnicka K, Haladyj E, Manczak M, Olesinska M. Relationship between vegfa gene polymorphisms and serum vegf protein levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):892;ab0003.
doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.3274
 19. Han SW, KimGW, Seo JS, Kim SJ, Sa KH, Park JY, Lee J, Kim SY, Goronzy JJ, Weyand CM, Kang Y. M. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2004;43:1173-1177.
doi:10.1093/rheumatology/keh281
 20. Rueda B, González-Gay MA, López-Nevot MA, GarcíaA, Fernández-Arquero M, Balsa A, Pablos JL, Pascual-Salcedo D, de la Concha EG, González-Escribano M, Martín J. Analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) functional variants in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol.* 2005;66(8):864-868.
doi:10.1016/j.humimm.2005.05.004
 21. Chen Y, Dawes PT, Matthey DL. Polymorphism in the Promoter Region of the Vascular Endothelial Growth Factor Gene is Associated with Serum Vegf Level and Disease Activity in RA. *Oxford j rheum.* 2011;50(3):iii60-iii61.
doi:10.1093/rheumatology/ker039
 22. Chen Y, Matthey DL. Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A(VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6):894-898.
 23. Lv HZ, Lin T, Xia LP, Shen H, Zhu XY, Zhang JT, Xiao WG, Lu J. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and rheumatoid arthritis. *J Investig Med.* 2011;59(3):593-598.
doi:10.231/JIM.0b013e31820c9e21
 24. Феофанова Е.В., Коршунов Н.И., Данилова Т.Г., Цыганова Л.А., Пачкунова М.В. Состояние васкулоэндотелиального фактора роста при ревматоидном артрите. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2013;2:13-19.
 25. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Голованова О.В., Зонина Е.В., Королев М.А., Леонова Ю.Б. 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;12(4-5):361-374.
doi:10.15789/1563-0625-2010-4-5-361-374
 26. Коненков В.И., Зонина Е.В., Леонова Ю.Б., Королев М.А., Прокофьев В.Ф., Голованова О.В., Шевченко А.В. Возможности использования генотипирования цитокинов с регулирующей воспалительной активностью в качестве биологических маркеров прогноза эффективности терапии ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2010;48(5):19-26.
doi:10.14412/1995-4484-2010-726

Поступила 16.05.16