

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОЛОГИИ**

На правах рукописи

ШЕВЧЕНКО
Алла Владимировна

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ФАКТОРА
РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ РЯДЕ
МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора биологических наук

**Научный консультант:
Академик РАН,
профессор В.И.Коненков**

Новосибирск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	9
ВВЕДЕНИЕ	12
Глава 1. ПРОБЛЕМЫ ИММУНОГЕНЕТИКИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	23
1.1. Особенности иммуногенетических взаимодействий при развитии мультифакториальных заболеваний	23
1.2. Современные представления о роли цитокинов в иммунном ответе при воспалительных процессах	28
1.2.1 Цитокины как медиаторы иммунного ответа	28
1.2.2 Структурные основы аллельного полиморфизма генов ключевых про-и-противовоспалительных цитокинов	30
1.2.3. Функциональное значение полиморфизма генов цитокинов	33
1.3. Значение матричных металлопротеиназ в иммунном ответе	36
1.3.1. Особенности участия матричных металлопротеиназ в деструктивных процессах	36
1.3.2 Аллельный полиморфизм генов матричных металлопротеиназ и его функциональная значимость	37
1.4. Фактор роста эндотелия сосудов	39
1.4.1. Общая характеристика семейства фактора роста эндотелия сосудов	39
1.4.2. Функциональная значимость полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов	40
1.5. Функциональный полиморфизм генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов при развитии сердечно-сосудистой патологии	41
1.5.1. Острый коронарный синдром как следствие процесса воспаления	41

1.5.2.	Цитокины и особенности полиморфизма кодирующих их генов, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	44
1.5.3.	Матричные металлопротеиназы и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	51
1.5.4.	Особенности полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	53
1.6.	Функциональный полиморфизм генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с сахарным диабетом второго типа	56
1.6.1.	Факторы воспаления при сахарном диабете второго типа	56
1.6.2.	Цитокины и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов при сахарном диабете второго типа	59
1.6.3.	Матричные металлопротеиназы и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов при сахарном диабете второго типа	61
1.6.4.	Ассоциированность функционального полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов с развитием сахарного диабета второго типа	62
1.7.	Роль медиаторов воспаления в развитии онкопатологии	65
1.7.1.	Функциональный полиморфизм генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов у пациенток с раком молочной железы	65
1.7.2.	Цитокины и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов при раке молочной железы	70
1.7.3.	Матричные металлопротеиназы и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов при раке молочной железы	77
1.7.4.	Ассоциированность функционального полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов с раком молочной железы	81

1.8.	Иммуногенетические механизмы и роль процессов воспаления при развитии ревматоидного артрита	84
1.8.1.	Особенности аллельного полиморфизма генов цитокинов, у пациентов с ревматоидным артритом	89
1.8.2.	Особенности полиморфизма генов матричных металлопротеиназ у пациентов с ревматоидным артритом	92
1.8.3.	Особенности полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ревматоидным артритом	93
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ		95
2.1.	Общая характеристика обследованных групп	95
2.1.1.	Пациенты с ишемической болезнью сердца	95
2.1.2.	Пациенты со стенозирующим коронарным атеросклерозом	96
2.1.3.	Пациенты с диабетом 2 типа.	97
2.1.4.	Пациентки с раком молочной железы	98
2.1.5.	Пациенты с ревматоидным артритом	99
2.1.6.	Группа практически здоровых доноров	100
2.2.	Молекулярно-генетические методы исследований	100
2.2.1.	Выделени ДНК из периферической крови пациентов	100
2.2.2.	Исследование полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов методом рестриктного анализа длин продуктов амплификации	101
2.2.3.	Исследования полиморфизма генов цитокинов в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием красителя SYBR Green.	103
2.2.4.	Исследования полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием методики Tag man	103
2.3	Иммунологические методы исследований	107
2.3.1.	Культивирование моноклеарных клеток периферической крови	107

2.3.2. Оценка сывороточного уровня продукции маркеров инсулинорезистентности методом проточной флюорометрии	107
2.3.3. Определение уровня белковых продуктов методом твердофазного иммуноферментного анализа	108
2.4. Методы статистической обработки	109
ГЛАВА 3. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ	111
3.1. Сравнительный анализ распределения аллельных вариантов и генотипов промоторных регионов генов цитокинов среди здоровых жителей Западной Сибири европеоидного происхождения и здоровых жителей других регионов	111
3.2. Сравнительный анализ распределения аллельных вариантов и генотипов генов матричных металлопротеиназ среди здоровых жителей Западной Сибири европеоидного происхождения и здоровых жителей других регионов	116
3.3. Сравнительный анализ распределения аллельных вариантов и генотипов регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов среди здоровых жителей Западной Сибири европеоидного происхождения и здоровых жителей других регионов	118
3.4. Ассоциированность полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов с половой и возрастной структурой европеоидного населения Сибири	119
3.5. Комплексная оценка уровня спонтанной и ConA стимулированной продукции цитокинов в кондиционной среде мононуклеарных клеток периферической крови здорового человека	129
3.6 Обсуждение	135
ГЛАВА 4. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	140

4.1. Сравнительный анализ распределения генотипов промоторных регионов генов цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца	140
4.2. Сравнительный анализ полиморфизма промоторных регионов генов матричных металлопротеиназ у пациентов с ишемической болезнью сердца	150
4.3. Распределение генотипов регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца	154
4.4. Комплексный анализ полиморфизма исследуемых генов у пациентов с ишемической болезнью сердца	158
4.5. Ассоциированность уровня продукции кардиологических маркеров с полиморфизмом анализируемых генов у пациентов с атеросклерозом, верифицированным ангиографически	164
4.6. Обсуждение	178
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА	185
5.1. Сравнительный анализ распределения генотипов промоторных регионов генов цитокинов у пациенток с сахарным диабетом второго типа	185
Сравнительный анализ полиморфизма промоторных регионов генов матричных металлопротеиназ у пациенток с сахарным диабетом второго типа	192
5.2. Сравнительный анализ распределения генотипов регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов с развитием и особенностями сахарного диабета второго типа	197
5.3. Комплексный анализ полиморфизма исследуемых генов у пациенток с сахарным диабетом второго типа	200

5.5. Анализ ассоциированности комплексных генотипов исследуемых генов с сывороточным уровнем основных лабораторных показателей, анализируемых при сахарном диабете второго типа	211
5.6. Обсуждение	215
ГЛАВА 6. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АССОЦИИРОВАННОСТЬ С ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	218
6.1. Сравнительный анализ распределение аллельных вариантов и генотипов промоторных регионов генов цитокинов у женщин с раком молочной железы	218
6.2. Сравнительный анализ распределение аллельных вариантов и генотипов генов матричных металлопротеиназ у женщин с раком молочной железы	225
6.3. Сравнительный анализ распределения генотипов регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов с развитием и особенностями течения рака молочной железы	229
6.4. Комплексный анализ полиморфизма исследуемых генов у пациенток с раком молочной железы	240
6.5. Обсуждение	248
ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ИХ АССОЦИИРОВАННОСТЬ С ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	252
7.1. Сравнительный анализ распределения генотипов промоторных регионов генов цитокинов у пациентов с ревматоидным артритом	252
7.2. Сравнительный анализ распределения генотипов генов матричных металлопротеиназ у женщин с ревматоидным артритом	261
7.3. Сравнительный анализ распределения генотипов регуляторных	267

регионов гена фактора роста эндотелия сосудов с развитием и особенностями ревматоидного артрита	
7.4. Комплексный анализ полиморфизма исследуемых генов у пациенток с ревматоидным артритом	270
7.5. Ассоциированность уровня продукции ревматоидного фактора и С – реактивного белка с полиморфизмом анализируемых генов у пациентов с ревматоидным артритом	279
7.6. Обсуждение	285
ГЛАВА 8. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩИХ И ЧАСТНЫХ КОМПЛЕКСНЫХ ГЕНОТИПОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНАЛИЗИРУЕМЫМИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	290
8.1. Сравнительный анализ комплексных генотипов, позитивно ассоциированных с анализируемыми мультифакториальными заболеваниями	291
8.2. Сравнительный анализ комплексных генотипов, негативно ассоциированных с анализируемыми мультифакториальными заболеваниями	301
8.3. Обсуждение	306
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	308
ВЫВОДЫ	326
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	329
ПРИЛОЖЕНИЯ	389

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ApoA – аполипопротеин А

ApoB – аполипопротеин В

BMD – минеральная плотность кости

BRCA 1 и BRCA 2 – гены-супрессоры опухолевого роста

CD – кластер дифференцировки

CD40 – костимулирующий белок антигенпредставляющих клеток, рецептор из надсемейства рецептора факторов некроза опухоли.

CYP19 – ген ароматазы (изофермента цитохрома 450 19A1)

DAS28 – индекс активности РА

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

ER – рецептор к эстрогену

GIP – глюкозозависимый пептид

GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1

HER-2 – тирозиновая протеинкиназа (эпидермальный рецептор роста)

HLA – главный комплекс гистосовместимости

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

IL-1RA – антагонист рецептора интерлейкина 1

INF – интерферон

LAK-клетки – лимфокин-активированные киллеры

LD – неравновесное сцепление

LDL – липопротеины низкой плотности

LPL – липопротеинлипаза

LPS – липополисахариды

MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа

MMP – матричная металлопротеиназа

NF-κB – нуклеарный фактор-κB

NO – оксид азота

p53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, выполняющий функции онкосупрессора мРНК

PAI1 – ингибитор активатора плазминогена

PIGF – плацентарный фактор роста

PR – рецептор к прогестерону

RFLP – restriction fragment length polymorphism

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

TGF- β – трансформирующий фактор роста- β

TIMP – тканевой ингибитор металлопротеиназ

TNF- α – фактор некроза опухоли - α

TP53 – тетрамер, состоящий из четырёх идентичных молекул белка p53.

Tx – Т хелперы

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

VEGFR – рецептор к фактору роста эндотелия сосудов

VLDL – липопротеины очень малой плотности

VNTR – переменное число tandemных повторов

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

ВКМ – внеклеточный матрикс

ГМК – гладкомышечные клетки

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КАГ – коронароангиографии

КШ – коронарное шунтирование

ЛВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛПС – липополисахарид

МНК – моноклеарные клетки

МФЗ – мультифакториальные заболевания

НС – нестабильная стенокардия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РА – ревматоидный артрит

РМЖ – рак молочной железы

РНК – рибонуклеиовая кислота

РФ – ревматоидный фактор

СД2 – сахарный диабет второго типа

СРБ – С реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФК – функциональный класс (стенокардии)

ФНО α – фактор некроза опухоли α

ХС – общий холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Мультифакториальные заболевания (МФЗ) представляют собой самую многочисленную и разнообразную группу болезней, составляющую более 90% от всех соматопатологий человека, характеризующихся наиболее высокими темпами роста заболеваемости, смертности и инвалидизации трудоспособного населения в современных популяциях [Бочков Н.П., 2011]. Проблема низкой эффективности лечебно-профилактических мероприятий таких заболеваний связана со сложностью и отсутствием полной ясности в понимании особенностей ключевых механизмов развития процессов [Weiss K.M., 2000]. В развитии таких социально-значимых МФЗ, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2 типа (СД2), рак молочной железы (РМЖ), ревматоидный артрит (РА), лежит сочетание внешнесредовых и генетических факторов, определяющих особенности иммунного ответа организма на процессы воспаления, характерные для анализируемых заболеваний, реализующиеся через сложные взаимодействия клеток различной специфичности. Регулируя иммунный ответ, они продуцируют широкий спектр цитокинов и других медиаторов воспаления, обладающих аутокринной, паракринной и эндокринной активностью, образующих регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием, что влияет на патологический процесс, варианты его течения и исхода [Middleton D., 2003]. Особенности синтеза, сложность сетевых взаимодействий и плейотропных эффектов ключевых медиаторов воспаления - цитокинов у конкретного индивида, может лежать в основе МФЗ [Симбирцев АС, 2004; Lusis AJ, -2004; Sosnoski DM, 2012]. Получены убедительные доказательства участия цитокинов в процессах повреждения коронарной бляшки в результате ее воспаления и разрыва, что является основным механизмом, приводящим на фоне ишемической болезни сердца к развитию острых коронарных событий (ОКС). Выявлена корреляция индивидуальных особенностей уровня секреции цитокинов у больных сахарным

диабетом, одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Получены данные о ключевой роли цитокинов в иммунном ответе на процесс воспаления при ревматологических болезнях и в развитии онкопатологий [Srinivas G 2009; Sosnoski D 2012]. Причем, в каждом конкретном случае именно баланс про- и-противовоспалительных цитокинов определяет характер иммунного ответа на развитии воспалительного процесса в МФЗ [Яременко ОБ , 2005; Dimitrova P, 2002].

Секреция цитокинов в месте формирования атеросклеротической бляшки, в области деструктивных процессов при ревматических болезнях, в процессах ангиогенеза и метастазирования стимулирует большинство клеток к образованию матричных металлопротеиназ - протеолитических ферментов, которые, во-первых, разрушают окружающий внеклеточный матрикс, создавая тем самым «дороги» для миграции клеток, а во-вторых, обеспечивают конверсию неактивных форм цитокинов, депонированных на матриксе, в активные формы [Shah PK,2000; Jezierska A, 2009]. Активность матричных металлопротеиназ в иммунном ответе рассматривается как значимый маркер прогрессии мультифакториальных заболеваний [Rybakowski J, 2009; Chen Y,2012].

При прогрессивном росте опухоли происходит образование новых кровеносных сосудов. Ключевая роль в этом процессе принадлежит семейству факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). Процессы, связанные с образованием новых кровеносных сосудов, аналогичные происходящим в опухолевых тканях, наблюдаются и при острых коронарных синдромах и при воспалительных процессах в костных тканях, причем, активность процессов коррелирует с уровнем определяемого в тканях белка [Angelo LS, 2007] и взаиморегулируется и цитокинами, и матричными металлопротеиназами [Ferrara N, 2003; Lynn K, 2010].

Индивидуальные особенности иммунной системы конкретного индивида определяются генетическими особенностями организма и опосредованы генетическим полиморфизмом ответственных за формирование иммунного ответа генов. Регуляция экспрессии генов осуществляется, прежде всего на транскрипционном уровне, в промоторных или 3' фланкирующих регуляторных

регионах генов, причем определенные аллельные варианты, а чаще особенности генотипов, включающие несколько полиморфных позиций регуляторной последовательности ответственны за уровень и функциональную активность кодирующих их белков [Bidwell J, 2001]. Чрезвычайно высокая степень полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и факторов роста эндотелия сосудов, в том числе и в регуляторных регионах, обосновывает возможность их использования в качестве генетических предикторов предрасположенности к развитию МФЗ. Однако, несмотря на достигнутые успехи мирового научного сообщества в области изучения генома человека и в разработке новых методов анализа ДНК, по-прежнему только частично можно объяснить отдельные звенья иммунопатогенеза некоторых МФЗ. При этом, данные проводимых мета-анализов по результатам исследований ассоциаций иммуногенетических маркеров с предрасположенностью к МФЗ, зачастую противоречивы в различных популяциях мира. Поэтому не стоит забывать, что распределение определенных полиморфных вариантов генов среди больных МФЗ имеет свои этногеографические особенности [Пузырев ВП, 2007; Meenagh A. 2002]. Кроме того, нельзя не учитывать сложные сетевые взаимодействия медиаторов воспаления.

Исследование роли иммуногенетических факторов при МФЗ является одним из наиболее перспективных направлений современной иммунологии и приоритетной областью современного здравоохранения. В настоящее время накоплено достаточно данных о вовлеченности различных полиморфных генов, продукты которых принимают непосредственное участие в процессах регуляции иммунного ответа при воспалении, в формирование предрасположенности к МФЗ [Hollegaard MV, 2006]. При этом, механизм их развития чрезвычайно сложен, так как в его основе лежит куммулятивный полигенный компонент и полиморфность сети медиаторов воспаления. Анализ ассоциаций МФЗ с сочетанной встречаемостью генотипов различных генов иммунного ответа в настоящее время остается неразработанным направлением исследований. Во многом это связано с тем, что увеличение числа рассматриваемых генов ведет к

экспоненциальному росту числа сочетаний их аллельных вариантов, что делает анализ стандартными методами перебора практически невозможным [Lvoys D,2012].

Предложенный в работе полилокусный анализ генов, продукты которых принимают активное участие в иммунном ответе при развитии воспаления, деструкции и ангиогенеза в решении этой проблемы представляется современным, перспективным и позволяющим наиболее глубоко и четко выявлять ассоциации иммуногенетических комплексов с МФЗ. Обращает на себя внимание и то, что при неоспоримом наличии общих закономерностей иммунных реакций на воспалительный процесс при различных МФЗ, не выявлено общих генетических детерминант предрасположенности к развитию коморбидных заболеваний. Предлагаемый в работе методический подход, основанный на полилокусном анализе генетических особенностей пациента, позволяет подойти к решению принципиально нового класса задач клинической иммуногенетики, связанных, во-первых, с проблемами выявления индивидуальных специфических иммуногенетических комплексов для определенного МФЗ, и, во-вторых, выявлению общих генетических детерминант, синтропных одновременно для нескольких МФЗ, в патогенезе которых ответ на воспаление играет немаловажную роль. Это позволит, во-первых, более точно прогнозировать степень риска развития определенного МФЗ и его осложнений у конкретного индивида и на основе прогноза проводить ранние профилактические мероприятия, т.е. вплотную подойти к решению задач «персонализированной медицины». Во-вторых, выявить сложные синтропные генетические компоненты, общие для разных МФЗ, предрасполагающие к определенному типу реагирования иммунной системы на воспаление, что даст новые знания в развитии концепции синтропных генов [Пузырев ВП 2006; 2009]. Таким образом, использование технологий индивидуального анализа генных сетей регуляции воспаления может помочь в создании систем прогнозирования, основанных на персонализированных предикторах предрасположенности/резистентности к развитию социально значимых

заболеваний человека, что является актуальной научной и практической задачей. Исходя из этого, сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: проведение комплексного сравнительного анализа полиморфизма генов ключевых цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста сосудистого эндотелия при таких мультифакториальных заболеваниях человека, как ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит, сахарный диабет второго типа и рак молочной железы.

Ставились следующие задачи исследования:

1. Оценить особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов *TNF α* (позиции -863,-308,- 238), *IL1 β* (позиция -511, -31), *IL 4* (позиция-590), *IL6* (позиция -174) и *IL10* (позиция -1082, -592), матричных металлопротеиназ *MMP2(-1562)*, *MMP3(-1171)*, *MMP9(-1309)*, регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF(-2578,+936)* у практически здоровых жителей Западной Сибири в сопоставлении с данными по другим этническим группам.
2. Оценить особенности комплексных генотипов генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, гена фактора роста эндотелия сосудов в половой и возрастной структуре популяции.
3. Провести анализ ассоциированности полиморфизма генов ключевых цитокинов с уровнем их спонтанной и стимулированной ConA продукции в культурах МНК.
4. Проанализировать характер ассоциированности генотипов генов цитокинов *TNF α* (позиции -863,-308,- 238), *IL1 β* (позиция -511, -31), *IL 4* (позиция-590), *IL6* (позиция -174) и *IL10* (позиция -1082, -592), матричных металлопротеиназ *MMP2(-1562)*, *MMP3(-1171)*, *MMP9(-1309)*, регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF(-2578,+936)* с риском развития ишемической болезни сердца и ее осложнений и оценить комплексные генотипы, как прогностические критерии риска развития патологии и ее осложнений.

5. Провести анализ ассоциированности комбинаций генотипов промоторных регионов генов цитокинов *TNF α* (позиции -863, -308, -238), *IL1 β* (позиция -31), *IL2* (позиция -330), *IL4* (позиция -590), *IL6* (позиция -174), *IL10* (позиции -1082, -592), матричных металлопротеиназ *MMP2*(-1562), *MMP3*(-1171), *MMP9*(-1309), регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*(-2578,+936) с сывороточным уровнем таких лабораторных показателей, как TNF- α , IL-1B, IL-1RA, IL6, IL-8, СРБ, CD40, MMP3, MMP9 у пациентов с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом.
6. Оценить особенности полиморфизма генов цитокинов *TNF α* (позиции -863, -308, -238), *IL1 β* (позиция -31), *IL4*(позиция -590), *IL6* (позиция -174), *IL10* (позиции -1082, -592), матричных металлопротеиназ *MMP2*(-1562), *MMP3*(-1171), *MMP9*(-1309), регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*(-2578,+936) и их комплексных генотипов в развитии сахарного диабета второго типа; их ассоциированность с уровнем сывороточной продукции основных маркеров инсулинорезистентности у пациенток с СД2.
7. Проанализировать особенности распределения генотипов генов цитокинов *TNF α* (позиции -863, -308, -238), *IL1 β* (позиция -31), *IL4* (позиция -590), *IL6* (позиция -174), *IL10* (позиции -1082, -592), матричных металлопротеиназ *MMP2*(-1562), *MMP3*(-1171), *MMP9*(-1309), регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*(-2578,+936) у пациенток с раком молочной железы; оценить их ассоциированность с фактором наследственности, сопутствующими заболеваниями, тяжестью течения, метастазированием; выявить комплексные генотипы, ассоциированные с предрасположенностью и резистентностью к заболеванию.
8. Провести анализ ассоциированности генотипов генов цитокинов *TNF α* (позиции -863, -308, -238), *IL1 β* (позиция -31), *IL4* (позиция -590), *IL6* (позиция -174), *IL10* (позиции -1082, -592), матричных металлопротеиназ

MMP2(-1562), *MMP3(-1171)*, *MMP9(-1309)*, регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF(-2578,+936)* у пациенток с ревматоидным артритом, выявить ассоциированные с заболеванием комплексные генотипы и их ассоциированность с уровнем сывороточной продукции РФ и СРБ у пациенток с РА.

9. Выявить общие комплексные генотипы, позитивно или негативно ассоциированные с несколькими из проанализированных МФЗ.

Научная новизна:

Впервые выявлены половые различия комплексных генотипов и показано значительное снижение, либо полное отсутствие ряда комплексных генотипов в возрастных группах старше 55 лет по сравнению с группой до 55 лет у практически здоровых жителей Западной Сибири.

Впервые выявлены общие и частные закономерности развития некоторых клинических проявлений таких социально-значимых заболеваний, как ИБС, РМЖ, СД2 типа, РА при проведении сравнительного анализа ассоциированности полиморфизма регуляторных регионов генов *TNF α* (позиции -863, -308, -238), *IL1 β* (позиция -511, -31), *IL4* (позиция -590), *IL6* (позиция -174), *IL10* (позиции -1082, -592), матричных металлопротеиназ *MMP2(-1562)*, *MMP3(-1171)*, *MMP9(-1309)*, регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF(-2578,+936)*.

Впервые получены данные ассоциированности полиморфизма ансамбля генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов, находящихся в сложных сетевых внутренних взаимодействиях при реализации иммунного ответа при развитии СД2, РА, РМЖ, ИБС.

Впервые выявлена ассоциированность комплексных полиморфных маркеров воспаления, деструкции и ангиогенеза с сывороточными уровнями кардиологических маркеров *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-1RA*, *IL6*, *IL-8*, СРБ, *MMP3*, *MMP9* на примере пациентов с атеросклерозом, верифицированным ангиографически.

Впервые среди жителей Западной Сибири выявлены ассоциативные связи между сывороточным уровнем факторов инсулинорезистентности и

комплексными генотипами, в состав которых входят полиморфные позиции генов *TNF- 863,-308,-238; IL1B-31; IL6-174; IL10-592; VEGF2578*.

Впервые среди жителей Западной Сибири показана ассоциированность РФ и СРБ с полиморфными комплексами генов цитокинов *TNF- 863,-308,-238; IL1B-31; IL4-590; IL6-174; IL10-592*, гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*.

Впервые на основе многомерного анализа выявлены индивидуально ассоциированные с заболеванием комплексные генотипы предрасположенности и резистентности к определенным анализируемым МФЗ.

Впервые выявлены комплексные генотипы, синтропные для развития ИБС, СД2, РМЖ, РА.

Теоретическая и практическая значимость исследования: На основе современных молекулярно- генетических технологий получены новые данные об ассоциированности генов, продукты которых принимают непосредственное участие в иммунном ответе, с развитием ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа, рака молочной железы, ревматоидного артрита. Выявлены полиморфные маркеры, ассоциированные с клиническими характеристиками анализируемых МФЗ, способствующие лучшему пониманию их иммунопатогенеза. Разработан новый методологический подход к анализу: сопряженный индивидуальный анализ определенных позиций генома человека, при котором несколько полиморфных позиций анализируются как единый генетический признак, что является шагом к персонифицированной медицине. Выявлены индивидуальные для конкретного МФЗ комплексные генотипы, позволяющие более точно выявлять группы повышенного риска их развития. Выявлены комплексные генотипы, позитивно или негативно ассоциированные одновременно с несколькими из анализируемых МФЗ, что свидетельствует об их синтропности в отношении этих МФЗ. Результаты исследования внедрены в научный процесс лабораторий эндокринологии и патологии соединительной ткани НИИ клинической экспериментальной лимфологии «НИИКЭЛ», в работу терапевтического и консультативного отделений клиники «НИИКЭЛ», научный и

лечебный процесс НИИ терапии и профилактической медицины «НИИТПМ» как дополнительный критерий выявления РА, СД2, ИБС и вариантов их течения.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Полиморфизм регуляторных регионов исследованных генов ключевых цитокинов, матричных металлопротеинах, фактора роста эндотелия сосудов ассоциирован с развитием и клиническими проявлениями таких мультифакториальных заболеваний, как ИБС, РА, СД 2 типа и РМЖ.
2. Важная роль комплекса анализируемых генов в процессах поддержания жизнедеятельности человека и состояния его здоровья проявляется в таких основополагающих характеристиках демографической структуры населения Сибири, как продолжительность жизни и ассоциированность с развитием мультифакториальных заболеваний различной природы.
3. Полиморфизм исследованных генов в регуляторных областях носит функциональный характер и проявляет свое влияние на течение МФЗ через детерминированность уровня синтеза белковых продуктов с высокой регуляторной активностью.
4. Анализ комплексных генотипов всех исследуемых генов, в качестве единых генетических признаков, существенно повышает степень их ассоциированности с наличием исследованных МФЗ, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных дополнительных лабораторных признаков в клинической практике.
5. Определенные комплексные генотипы анализируемых генов ассоциированы одновременно с несколькими из анализируемых МФЗ.

Апробация работы: основные положения диссертации представлены на межлабораторных семинарах и ежегодных отчетах ФГБУ НИИ Клинической и Экспериментальной лимфологии (2008-2014гг., Новосибирск), научных советах Межрегионального центра эндэкологической реабилитации (ЦЭЭР), (2010-2012 гг, Новосибирск), а также на российских и международных конференциях: «Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии». I Сибирский съезд лимфологов с

международным участием (2006 г., Новосибирск); «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии» Международная конференция (2008г., 2011г., 2013г., Новосибирск); «Профилактика сердечно сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения» Российская научно-практическая конференция (2008г., Новосибирск); «Опыт и перспективы развития сотрудничества между российскими и тайваньскими учеными в области изучения молекулярно-генетических механизмов развития злокачественных новообразований», Международный симпозиум (2009 г., Томск); «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней внутренних органов», городская научно-практическая конференция (2009 г., Новосибирск); V Съезд ревматологов России (2009г., Москва); IV Российский конгресс по остеопорозу (2010 г., Санкт-Петербург); «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии», Всероссийская научно-практическая конференция (2010 г., Кемерово); УШ Всероссийская конференция по патологии клетки (2010 г, Москва); Всероссийский диабетологический конгресс (2013г., Москва); «Фундаментальные науки - медицине: Актуальные проблемы молекулярной медицины», научная конференция (2013г., Новосибирск); «Инновационные технологии в эндокринологии», Всесоюзный конгресс с участием стран СНГ (2014 г., Москва); VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в 21 веке – время объединения усилий» (2015 г.,)Москва

Публикации: по теме диссертации опубликовано 76 работ, в том числе 42 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 28 тезисов в материалах отечественных и зарубежных конференций, 6 статей в сборниках.

Структура и объем работы: диссертационная работа изложена на 388 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, заключения и выводов, списка литературы и приложения. Работа содержит 112 таблиц. Библиографический список включает 594 источников, из них 74 работы отечественных авторов.

Личный вклад автора: автором лично или при непосредственном его участии выполнено генотипирование полиморфных позиций генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов в группах пациентов с ИБС, РА, РМЖ, СД2 и в контрольной группе; определение концентрации воспалительных и провоспалительных цитокинов в спонтанной и стимулированной культуре МНК методом ИФА; проведен учет результатов генетического анализа, статистическая обработка, анализ полученных данных и обобщение результатов исследований. Большая часть материала, представленного в работе оформлена в виде статей лично автором.

Глава 1. ПРОБЛЕМЫ ИММУНОГЕНЕТИКИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

1.1. Особенности иммуногенетических взаимодействий при развитии мультифакториальных заболеваний

Результаты современных исследований генома человека и идентификации генов, полиморфизм которых предрасполагает к наиболее частым мультифакториальным заболеваниям, позволяют определять с большой степенью вероятности предрасположенность человека к тому или иному заболеванию. Наибольшее практическое значение имеет анализ полиморфизмов генов-кандидатов, влияющие на функцию кодируемых белков и способствующих развитию патологического процесса, под воздействием внешних факторов. Составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания на основании знаний о его этиологии и патогенезе, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, исследование межгенных и ген-средовых взаимодействий, разработка на этой основе комплекса профилактических и лечебных мероприятий для каждого пациента составляют стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления - предиктивной медицины [6].

В зависимости от участия в метаболических цепях и ассоциации с МФЗ гены предрасположенности условно подразделяют на несколько групп, среди которых выделяют гены «внешней среды», гены «метаболические шунты», гены клеточных рецепторов, гены воспаления и иммунной защиты. Неблагоприятные аллельные варианты этих генов могут быть причиной таких МФЗ, как атеросклероз, ИБС, остеопороз, диабет, бронхиальная астма, опухоли и пр. [8].

На сегодняшний день выявлено огромное разнообразие полиморфных генов, ассоциированных с той или иной патологией. Причем при разных патологиях выявляются закономерности распределения ряда генотипов одних и тех же полиморфных генов и их ассоциированность с различными заболеваниями.

Это связано с тем, что продукт фактически каждого гена участвует, как правило, в нескольких, а иногда и в очень многих процессах, образующих метаболическую сеть организма, реализуя плейотропные свойства генов. Другими словами, каждый индивидуальный полиморфизм гена может быть ассоциирован с несколькими различными патологиями, что доказано при крупномасштабном анализе SNP генов, ассоциированных с рядом мультифакториальных заболеваний [518]. Ассоциация с сочетанием может быть обусловлена взаимозависимостью влияний входящих в сочетание аллелей на фенотип, т.е. нелинейным (эпистатическим) взаимодействием между генами. Альтернативно, аллельное сочетание, значимо влияющее на развитие признака, может возникать в результате суммирования малых независимых подпороговых вкладов аллелей, входящих в сочетание [360]. Эффект плейотропности выявлен для 16.9 % ассоциированных с той или иной патологией генов и для ряда SNP. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что плейотропность является закономерной для генов и ассоциирована с особенностями болезни. Анализ плейотропности генов – важный шаг к пониманию механизмов развития патологий, классификации болезней и идентификации молекулярных мишеней для разработки новых лекарственных препаратов [496]. Однако помимо плейотропности при анализе генетической ассоциированности с заболеванием необходимо учитывать и понятие полигенности – сочетанности влияния продуктов разных генов и их сетевые взаимодействия на развитие болезни. Индивидуальные генетические полиморфизмы являются слабым фактором риска развития болезни и не могут быть использованы в качестве прогностической модели развития МФЗ, особенно в случаях редких аллелей. Но хорошо известно, что опасным для возникновения многих МФЗ является сочетание неблагоприятных аллелей нескольких генов с аддитивным эффектом, поэтому идентификации таких полиморфизмов придается большое значение [360]. Любой отдельный полиморфизм гена объясняет 1–8% от общего риска заболевания в популяции, что может показаться незначительным, но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять до 20–70% общего

риска, обусловленного генетическими факторами. Это важно учитывать на этапе оценки комплексного влияния продуктов полиморфных генов на патологии с целью создания панели молекулярных маркеров прогнозирования, ранней диагностики и клинического течения заболеваний, особенно мультифакториальной природы [7,266]. Кроме того, при анализе МФЗ нельзя не учитывать внешние факторы. С точки зрения генетического анализа, большая часть наиболее распространенных заболеваний человека и признаков, имеющих медицинскую значимость, крайне неудобны, поскольку они не следуют простому менделевскому принципу моногенного наследования. Наиболее частые болезни человека являются результатом действия многих генетических факторов в сочетании с факторами среды и случайными причинами, т.е. имеют мультифакториальную природу. В категорию мультифакториальных признаков попадают все основные причины заболеваемости и смертности в современных популяциях человека: атеросклероз, гипертония, многие формы рака, психические заболевания, диабет, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, наследственная составляющая подверженности к инфекционным заболеваниям и, вероятно, значительная компонента общего процесса старения [51,53]. Именно в этом аспекте в настоящее время разными исследовательскими коллективами как в нашей стране, так и за рубежом, реализуется комплекс молекулярно-генетических исследований, направленных на идентификацию панели специфических генотипов, ассоциированных с различными МФЗ, а также с характером их течения и риском развития осложнений. Одной из первых форм патологий, исследованных с точки зрения полигенности, были аутоиммунные заболевания. Ассоциированность с несколькими полиморфными локусами была показана для диабета 1 типа, ревматоидного артрита, болезни Крона и псориаза [231]. Выявлена генетическая предрасположенность к атеросклерозу [358], к рассеянному склерозу, как к полигенному мультифакториальному аутоиммунному заболеванию, в развитии которого участвуют продукты более 50 полиморфных генов [11, 233,413 ,452]. Предполагается, что большинство (около 65 %) положительно ассоциированных локусов у человека группируется

неслучайным образом и имеет место перекрывание локусов подверженности для различных аутоиммунных заболеваний. Сходная закономерность отмечена и для экспериментальных моделей аутоиммунных/иммунных заболеваний. Те кандидатные локусы, которые не попали в идентифицированные кластеры, возможно, могут быть независимыми и вносить свой вклад в подверженность к заболеванию, тканевой или органной тропизм, хотя и высоко вероятна их ложноположительная ассоциация с болезнью [52]. Большой объем исследований полигенности проведен по полиморфизму генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексному влиянию на предрасположенность к различным мультифакториальным заболеваниям [199,325]. Эффект полигенности показан и для инфекционных заболеваний. Мультилокусный комбинированный эффект однонуклеотидных полиморфизмов (3-6 SNP), существенно увеличивающий риск развития и прогрессирования фиброза печени выявлен при хронической HCV-инфекции [458]. На примере генов системы интерферона было показано, что комплексное включение генов в прогнозную модель улучшает ее качество и увеличивает вероятность верных прогнозов развития хронического вирусного гепатита С до 88,8% [16]. Систематизация результатов изучения генетической основы широко распространенных заболеваний все убедительнее приближает исследователей к обоснованности предположения о том, что нередко клинически различные заболевания, могут контролироваться общим набором генов подверженности. Такие общие гены, определяющие подверженность к конкретным синдромам, были названы синтропными (гены синтропий) [55]. В случаях наличия патогенов, именно их способность затрагивать большое количество разнообразных процессов которые могут быть позитивными либо негативными для различных связанных с болезнью сетей может быть центром стимуляции таких взаимодействий [148]. В большинстве случаев при синтропном влиянии сигнальные сети под влиянием генов восприимчивости каждый индивидуально либо совместно провоцируют развитие не одной, а нескольких болезней. Болезни могут быть связаны между собой как положительно, так и обратно пропорционально [444]. Так, например,

дегенеративные процессы могут быть обратно пропорционально ассоциированы с онкопатологией, что может быть связано со спецификой сигнальных сетей [214,494]. Для астмы проведено несколько полногеномных исследований, которые согласованно идентифицировали несколько локусов, содержащих гены подверженности к заболеванию. Было показано, что локусы астмы и атопического дерматита, идентифицированные геномным сканированием, практически не перекрываются. В то же время, анализ 12000 транскриптов показал, что большинство из исследованных генов сходно экспрессируются при атопическом дерматите и псориазе [54,72]. Положительно связаны ряд аллергических болезней [49]. Аналогичные исследования выполняются для генов, ассоциированных с факторами риска развития сердечно сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой патологией, предлагаются варианты генетического тестирования для выявления риска ССЗ [18,54,165]. Проводятся работы по выявлению генных сетей сахарного диабета 2-го типа, включающие несколько самостоятельных групп: связанные с нарушениями функционирования и развития поджелудочной железы; связанные с нарушениями функций β -клеток и ассоциированные с повышенной деструкцией самих β -клеток; ферментов и транспортеров цикла метаболизма глюкозы, инсулина, липидов, белков калиевых каналов и др. [12, 362,469]. Аналогичные исследования начали проводиться для РА [576] и онкопатологий [97]. В ряде случаев, как для ССЗ и СД2 эти анализируемые полиморфные позиции могут совпадать в силу аналогичности ряда механизмов развития болезни, в других случаях исследуемые гены строго индивидуальны для патологии. Однако существуют группы генов, кодируемые белки которых принимают непосредственное участие практически во всех МФЗ, например гены воспаления и иммунной защиты, выделенные В. Барановым в отдельную группу генов МФЗ [8].

Таким образом, за последнее десятилетие многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями было накоплено значительное число данных о вовлеченности различных полиморфных генов в формирование предрасположенности к мультифакториальной патологии, показано, что в основе

возникновения МФЗ лежат сложные взаимодействия генетических и средовых факторов [353]. Однако, эти данные только частично объясняют отдельные звенья патогенеза некоторых мультифакториальных заболеваний и зачастую не воспроизводимы в различных популяциях мира. Низкая продуктивность генетических исследований обусловлена сложностью межгенных взаимодействий [13], генетической гетерогенностью, в том числе и популяционной [377] и выраженным клиническим полиморфизмом мультифакториальных заболеваний [13]. Необходимо учитывать, что большую роль играют не столько отдельные полиморфные генов, сколько их сетевые взаимодействия. Поэтому, перспективными направлениями молекулярно-генетических исследований являются изучение оценки плеiotропных эффектов функционально- значимых для заболевания генов с учетом их сетевых взаимодействий. На основе выделения функциональных продуктов, участвующих в воспалительном процессе и генетических профилей кодирующих их полиморфных генов возможно выделение индивидов, предрасположенных к определенному характеру течения воспалительного ответа и как следствие к индивидуальной восприимчивости и характеру течения целого ряда заболеваний.

1.2 Современные представления о роли цитокинов в иммунном ответе при воспалительных процессах

1.2.1 Цитокины как медиаторы иммунного ответа

Цитокины - продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Именно нарушение подобной регуляции является условием развития патологии [590]. К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ [59, 60]. Именно цитокинами

регулируются большинство иммунных реакций организма, формируется характер иммунологического ответа. Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов “первого поколения” – IL-1 и IL-6, TNF- α , которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а также IL-3, 4, 5, INF γ и др. В свою очередь, цитокины “второго поколения” влияют на биосинтез ранних цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток. Основными клетками-продуцентами цитокинов являются Т-хелперы и макрофаги, которые выполняют главные функции в поддержке приобретенного и врожденного иммунитета. Т-хелперы 1 типа (Тх1) продуцируют IL-2 и INF- γ , тогда как Т-хелперы 2 типа (Тх2) - IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13. Тх1 осуществляет хелперную функцию в формировании клеточного иммунитета, а Тх2 - гуморального. Нарушение баланса цитокинпродуцирующей активности Тх1 и Тх2 типа играет значительную роль в развитии аутоиммунных состояний, хронизации, прогрессировании заболеваний. Усиление продукции определённых цитокинов воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов, может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда цитокинов также способно провоцировать заболевание. Чрезмерное воспаление, сопровождающееся избыточной продукцией и секрецией агрессивных радикалов и молекул, может превратиться в патологический процесс, приводящий к массивным повреждениям клеток и тканей организма. В этих случаях цитокины играют роль патогенетических факторов развивающихся заболеваний. В связи с этим система противовоспалительных (деактивирующих и ингибирующих) цитокинов также необходима и физиологически оправдана для жесткого контроля и в случае необходимости для негативной регуляции воспалительного процесса, не допускающей гиперпродукции провоспалительных цитокинов [58]. Дефицит противовоспалительных цитокинов и/или их рецепторов приводит к развитию иммунодефицита, способствующего формированию очага хронического воспаления, аутоиммунных процессов, истощению функциональной активности фагоцитов. В патологических условиях они могут или обеспечивать

недостаточный контроль провоспалительной активности при иммуноопосредованных болезнях, или чрезмерно компенсировать и подавлять иммунный ответ и воспаление, подвергая организм риску системной инфекции. Гиперпродукция цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции, вовлечению отдаленных органов, дальнейшее нарастание концентрации может служить причиной ряда патологических состояний [30,58]. При неосложненном течении воспалительного процесса про- и противовоспалительные цитокины как бы уравнивают друг друга, действуя на благо организма. Смещение же этого баланса в любую сторону может привести только к разрастанию патологии: мощной альтерации тканей или же к длительному, вяло текущему хроническому воспалению, зачастую осложняющемуся аутоиммунными процессами [73].

1.2.2 Структурные основы аллельного полиморфизма генов ключевых про-и-противовоспалительных цитокинов

На сегодняшний день проведены многочисленные исследования, доказывающие наличие полиморфной структуры системы генов цитокинов. В настоящее время обнаружено огромное количество полиморфных сайтов на различных участках генов цитокинов и их рецепторов, и эти данные всё еще пополняются вновь найденными полиморфизмами [127,251,260]. Аллельный полиморфизм чаще всего является следствием точечных мутаций и может быть связан как с кодирующими, так и с некодирующими районами генов. Несмотря на прогресс в технологиях секвенирования и постгеномных технологиях, точечное генотипирование SNP остается самым востребованным подходом в генетике человека и медицинской генетике. Анализ варибельности SNP используется в генетическом картировании болезней человека, в ассоциативных исследованиях (в том числе полногеномных) распространенных болезней, в популяционной и эволюционной генетике человека [62]. Предполагается, что около половины всех SNP (5 млн) приходится на смысловую (экспрессирующуюся) часть генома.

Именно они особенно важны для молекулярной диагностики болезней [51]. Мутации внутри кодирующих регионов (экзонов) генов достаточно редки, т.к. гены цитокинов и их рецепторов являются достаточно высококонсервативными структурами. Следствием подобных мутаций может являться изменение функций конечного экспрессируемого белкового продукта, либо ее нарушение. Консервативные (молчащие) мутации не затрагивают аминокислотную последовательность, но они также могут влиять на экспрессию белка - изменять сплайсинг мРНК, стабильность мРНК, уровень транскрипции исследуемого гена [33]. Наиболее широко встречающиеся аллельные варианты образуются в результате полиморфизма некодирующих (интронных) областей генов. Они не изменяют аминокислотную последовательность, встречаются гораздо чаще, могут иметь влияние на продукцию и функциональную активность белков [406]. Это влияние может быть опосредовано через изменение функциональных сайтов, контролирующих транскрипцию, созревание и транспортировку соответствующих мРНК. Например, полиморфизм внутри 5'- и 3'-фланкирующих регуляторных районов или внутри интронов может оказывать существенное влияние на уровни трансляции, стабильность РНК и механизмы сплайсинга про-мРНК. Известно, что практически все гены цитокинов человека являются индуцибельными, часто их индукция определяется воздействием транскрипционных факторов на усиливающую (энхансерную) последовательность промоторного участка гена. Структура промоторных участков, изученная к настоящему времени довольно детально, различна, хотя и содержит общие элементы [33]. Наибольшее количество аллельных вариантов генов цитокинов установлено в области промоторных регионов генов, ответственных за связывание РНК-полимеразы с ДНК, которые влияют на интенсивности экспрессии генов, при этом не изменяя структуру кодируемых генами продуктов. Влияние подобных полиморфизмов на транскрипцию осуществляется путем изменения структуры сайтов связывания транскрипционных факторов внутри промоторов генов (или структур энхансеров и сайленсеров внутри интронов). Наконец, подобный полиморфизм может изменять сайты

связывания пространственных факторов транскрипции в ядерном матриксе, что может изменить саму геометрию промоторов [33]. Большинство полиморфных вариантов представлено в виде однонуклеотидных замен SNP (Single Nucleotide Polymorphism), которые связаны с точечными заменами в геноме. На данный момент SNP являются наиболее широко изучаемыми полиморфизмами промоторных регионов генов цитокинов, исследуемых при популяционном анализе и при исследованиях ассоциативных связей с заболеваниями человека [33,64,558].

К распространенным полиморфизмам генов также относят переменное число тандемных повторов (VNTR – Variable Number of Tandem Repeats), неравновесных по сцеплению с влияющими на транскрипционную активность участками. Их аллельные варианты отличны по числу повторов длиной более пяти пар нуклеотидов. Сюда же можно отнести STR (микросателлиты) – регионы, расположенные в некодирующих последовательностях ДНК, состоящие из переменного числа повторяющихся ди-, три- или тетра-нуклеотидов [392].

Таким образом, благодаря современным высокоспецифичным молекулярно-генетическим методам исследований, к настоящему времени выявлено и описано множество аллельных вариантов генов практически всех цитокинов человека. Аллельный полиморфизм характерен как для кодирующей части, так и для интронных и промоторных участков генов цитокинов, что часто ведет за собой изменение уровня продуцируемого белка. Вполне закономерным может являться факт, что иммунный ответ на различные воздействия, опосредованный цитокинами, у отдельных индивидов может отличаться в зависимости от присутствия в гене цитокина того или иного аллельного варианта. Важность иммуногенетических исследований заключается в поиске генотипов, определяющих высокую или низкую продукцию цитокина с тем, чтобы предсказать тип функционирования иммунной системы при контакте с патогеном или при развитии заболевания, к которому индивид предрасположен.

1.2.3. Функциональное значение полиморфизма генов цитокинов

Известно, что существуют значительные индивидуальные различия в продукции цитокинов. Различия между максимальным и минимальным уровнями продукции некоторых цитокинов часто достигают десятикратных величин, и эти показатели постоянны в разные промежутки времени [33]. Анализ действия цитокинов, как участников сложных сетевых взаимодействий, усложняют функции отдельно взятых цитокинов и влияние полиморфизма их генов на развитие иммунного ответа [318,457]. Исследование аллельного полиморфизма направлено на определение генетической основы межиндивидуальных различий в иммунном ответе путем определения взаимосвязи между индивидуальными полиморфными генотипами генов цитокинов и продукцией белкового продукта *in vitro*. Результатом таких работ является выявление отдельных аллелей генов, генотипов, ассоциированных с повышенной, либо пониженной продукцией того или иного белкового продукта [586].

TNF α обладает широчайшим спектром биологической активности, стимулирует иммунную систему во многих ее звеньях, изменяет экспрессию многих цитокинов и ростовых факторов, обладает множеством других функций. В независимо проведенных исследованиях анализа SNP полиморфизма в позициях -238,-308,-863 выявлена корреляция с уровнем транскрипционной активности промотора гена *TNF α* , и, следовательно с уровнем продукции фактора некроза опухолей. Причем показано повышение транскрипционной активности промотора с *TNF α* -308A аллелем как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro* за счет изменения способности связывания с факторами транскрипции [260]. Относительно зависимости уровня экспрессии от полиморфизма в позициях -238 и -863 данные неоднозначны в работах разных исследователей и, вероятно зависят от популяционных особенностей исследуемых групп [119,252,543]. Показано, что сывороточный уровень слегка повышен при наличии гаплотипа -511T/+3953C у здоровых, в культуре моноцитов этот гаплотип ассоциирован со

значительным повышением экспрессии, а *-511C/+3953T* гаплотип с существенным снижением экспрессии гена [145]. Для гаплотипа *-511T/-31C* показано 2-3 кратное повышение продукции [246]. Интерлейкин 2 (IL-2), как продукт Th1, индуцирует клеточный иммунитет, являясь фактором роста для всех субпопуляций Т-лимфоцитов, его действие приводит к развитию плейотропного ответа с участием нескольких субпопуляций клеток иммунной системы. IL-2 участвует в усилении пролиферации активированных В-клеток в присутствии IL-4 [474]. Показана ассоциированность *-330G* аллельного варианта гена со снижением продукции ИЛ-2 *in vivo* [371,483]. Данные относительно функционального полиморфизма гена *IL6* в позиции *-174* диаметрально противоположны. Показана корреляция между *C* аллельным вариантом и более высокой сывороточной продукцией, чем у *G* аллельного варианта (4.5 +/-3.7 pg/ml против 1.8 +/-2.1 pg/ml, $p = 0.01$) [134]. По другим данным, аллель *G* ассоциирована с высоким уровнем экспрессии гена. Так, в культуре клеток *IL-6 -174CC* генотип показывал более низкий уровень экспрессии на 62 %, чем *IL-6-174 GG* генотип. Причем в ответ на стимуляцию липополисахаридами (LPS) или IL-1, уровень экспрессии *IL-6 -174CC* значительно не увеличивался, по сравнению с нестимулируемым уровнем, в отличие от *IL-6-174 GG*, где стимуляция значительно повышала уровень продукции [453]. В дополнение к этому, аллель *A5* микросателлитного полиморфного 3'-фланкирующего региона гена *IL6* также ассоциирована с низкопродуцирующим фенотипом IL-6. Низкопродуцирующий генотип приводит к недостатку IL-6, вследствие чего наблюдается снижение синтеза антивирусных антител в 5-10 раз, а также дефект образования секреторного IgA, значительно страдают острофазовые реакции воспаления [546].

Изучение транскрипционного контроля гена интерлейкина *10 (IL-10)* представляет особенный интерес в связи с тем, этот цитокин играет основную роль в регуляции воспалительного и иммунного ответов, являясь продуктом Th2 клеток. IL-10 ингибирует синтез ряда цитокинов, продуцируемых Th1, таких как IFN γ , IL-2, TNF β , а также IL-1, IL-6 и TNF α [457]. Сопоставляя результаты

продукции IL-10 с данными аллельных вариантов гена, выявлено, что из трех точечных мутаций в промоторном регионе (*G-1082A*, *C-819T*, *C-592A*) в позиции -1082 обнаруживается корреляция с продукцией белкового продукта IL10, - аллель *G* ассоциирован с высокой, а аллель *A* - с низкой продукцией этого интерлейкина *in vitro* [592]. Позиция -1082 промоторного региона гена лежит внутри ETS-подобного сайта узнавания, т.е. полиморфизм может влиять на транскрипционный фактор, который к тому же является негативным регулятором продукции IL-2. Аналогично, *-592A* аллельный вариант гена ассоциирован с уменьшением продукции IL-10 [487].

Наиболее часто выделяют гаплотип *-1082*, *-819* and *-592*, определяющий уровень продукции IL-10. Принимая во внимание свойство IL-10 ингибировать продукцию цитокинов, продуцируемых Th1 клеток, можно предположить, что присутствие в гене низкопродуцирующего гаплотипа или одного из аллельных вариантов этого гаплотипа может привести к повышению продукции таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-2, IL-6, TNF α и IFN γ [592]. Интерлейкин 4 (IL-4), цитокин Th2, является главным фактором регуляции пролиферативного ответа В-лимфоцитов и регулирует переключение изотипов иммуноглобулинов в них, индуцируя экспрессию IgG и IgE. Его часто называют критическим цитокином воспаления. IL-4 выступает, наряду с IL-2, также как фактор роста Т-лимфоцитов и тучных клеток и является ключевым сигналом дифференцировки CD4⁺ Т-клеток в хелперы 2 типа. Точечная замена *C-590T* обуславливает повышенную у носителей *-590 TT* генотипа активность промотора, и, как результат этого, увеличенную экспрессию и продукцию интерлейкина IL-4 [271]. Исключительная роль IL-4 как стимулятора продукции IgE подтверждается тем, что, например, у больных астмой и атопическим дерматитом наличие аллеля *-590T* ассоциировано с высоким уровнем общего IgE [448].

Существующие на сегодняшний день данные позволяют предположить, что полиморфные гены цитокинов способны принимать активное участие в формировании специфического иммунного ответа на патологические состояния человека. При этом отдельные аллельные варианты могут быть ассоциированы с

уровнем продукции соответствующего белкового продукта, что непосредственно оказывает влияние на характер течения и исход заболевания.

1.3. Матричные металлопротеиназы в иммунном ответе

1.3.1. Особенности участия матричных металлопротеиназ в деструктивных процессах

Матриксные металлопротеиназы (ММП) - семейство внеклеточных цинк-зависимых кальций-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса регулируя тем самым характер его структурно-функциональных свойств в норме и при патологии [92,319]. ММП играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей и процессах метастазирования. Большинство ММП секретируется клетками в виде неактивных ферментов, в обычных условиях в тканях обнаруживаются незначительные количества ММП, при этом их активация приводит к протеолитическому разложению окружающих клетку белков. Активацию большинства ММП осуществляют протеазы типа плазмина и активатора плазминогена урокиназного типа. Некоторые ММП могут активизировать друг друга. В норме существует точная биологическая регуляция механизма протеолиза тканей на уровне транскрипции, активации предшественника зимогена, взаимодействия с определенными компонентами внеклеточного матрикса и эндогенными ингибиторами [517,549].

Некоторые из металлопротеиназ, такие как ММП-1, ММП-13, ММП-2, ММП-10, ММП-11, ММП-9 практически не экспрессируются в нормальных (физиологических) условиях, но при развитии патологического процесса (воспаление, опухолевый процесс, повреждение ткани и т. д.) наблюдается увеличение уровня экспрессии ММПs, и они начинают активно участвовать в процессах ремоделирования биологических структур. Ряд других металлопротеиназ, таких как матрилизин, лейколизин, МТ5-ММП и ММП-19

экспрессируются и в нормальных (физиологических) условиях, участвуя тем самым в регуляции структурно-функционального гомеостаза организма в целом.

Семейство MMP состоит из секретлируемых или связанных с поверхностью клетки цинк-зависимых эндопептидаз, субстратами которых, помимо большинства компонентов внеклеточного матрикса, могут быть также другие протеазы, хемотаксические молекулы, латентные формы факторов роста, растворимые и мембранно-ассоциированные белки, связывающие факторы роста. На сегодняшний день идентифицированы 23 различных MMP, их структура у человека гомологична и включает продомен, каталитическую область, содержащую три гистидина, связывающего цинк, шарнирный регион и гемопексин. В хвостовой части пропептида содержится цистеиновый мотив PRCGXPD, который поддерживает MMP в неактивной форме (proMMP), а в каталитическом домене обязательный цинк-связывающий мотив HEXGHXXGXXH, необходимый для связывания протеиназы. Исключение составляет MMP-23, у которой цистеиновый мотив отсутствует [395, 549].

1.3.2. Аллельный полиморфизм генов матричных металлопротеиназ и его функциональная значимость

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) – наиболее распространенная форма генетических изменений. Больше всего функционально – значимых SNP расположено в промоторных регионах и именно они влияют на уровень экспрессии генов и могут влиять на развитие тех или иных патологий [332,451,572]. MMP-1 (коллагеназа -1) – экспрессируется в нормальных клетках, таких, как фибробласты, макрофаги, эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также в различных опухолевых клетках [137]. Уровень экспрессии этого гена может быть связан с однонуклеотидной вставкой в области промотора в позиции -16071G/2G (rs1799750), причем наличие 2G генотипа усиливает до 4 раз уровень транскрипции и обеспечивает механизм более агрессивной матричной деградации [153]. Показано, что усиление экспрессии при наличии 2G аллельного

варианта происходит потому, что инсерция гуанина обеспечивает наличие связывающего сайта 5'-GGA-3' для Ets транскрипционного фактора [539]. Известны несколько функционально значимых SNPs в промоторном регионе *MMP2* гена. Показано, что замена цитозина (C) на тимидин (T) в позиции -1306 (*rs243865*) прерывает Sp1-связывающий сайт и приводит к снижению транскрипционной деятельности [443]. Поэтому, MMP-2 экспрессия белка выше в индивидуумах, с генотипом CC относительно тех, в чьем генотипе выявляется TT или CT. При этом, частота минорного аллельного варианта (T) - значительно ниже в Азиатских популяциях (13.6 %), чем в Европейских (23.3 %) [432]. *MMP2* - 735 C/T полиморфизм (*rs2285053*) менее исследован. Замена C на T также затрагивает Sp-1 связывающий сайт. Показано, что T аллельный вариант ассоциирован с низкой транскрипционной активностью гена. Эти два SNPs находятся в неравновесном сцеплении (LD) и обладают взаимосвязанным эффектом на *MMP-2* транскрипцию [582]. Выявлен ряд полиморфизмов в интронных областях гена *MMP-2* (9082A>G, 9152A>G, 105330C>T, 14931T>C, 15918T>C, 18796G>A, 19033G>A, 19218A>G, 25190A>G, 28542C>T) и рассматривается ассоциированность этих полиморфизмов с риском развития эндометриоза [158]. Полиморфные варианты *MMP-2* могут рассматриваться как важные медиаторы функциональных последствий курения [366]. Промоторный полиморфизм гена *MMP-3*, характеризуется инсерцией аденозина в позиции -1171 (5A/6A) (*rs3025058*) (эта же полиморфная позиция по некоторым источникам указана как -1612 5A6A), причем 6A аллельный вариант гена имеет более низкий уровень экспрессии (до 2 раз), чем 5A аллельный вариант. Этот транскрипционный супрессор связывают с высокой афинностью 6A аллельного варианта гена [572]. *MMP-3* играет значительную роль в процессах воспаления и тромбообразования [414].

Наиболее полиморфен ген *MMP9* кодирующий MMP-9 (желатиназу-B). Максимально исследован -1562 C> T полиморфизм в промоторном регионе (*rs3918242*), связанный с разным уровнем транскрипции и ассоциированный с

неопластическими и сосудистыми процессами. Замена *цитозина* на *тимидин* нарушает сайт связывания с ядерными белками [587].

Таким образом, полиморфизм показан для кодирующих, интронных и промоторных регионов генов матричных металлопротеиназ. Не вызывает сомнений, что особенности полиморфизма влияют на уровни белкового продукта и индивидуальную предрасположенность человека к развитию большого спектра патологий, влияя на характер течения заболевания.

1.4. Фактор роста эндотелия сосудов

1.4.1. Общая характеристика семейства фактора роста эндотелия сосудов

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) - семейство структурно близких между собой белков, которые, совместно с рецепторами (VEGFR) играют ведущую роль в развитии и регуляции деятельности кровеносных и лимфатических сосудов. VEGF подразделяют на VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, плацентарные факторы роста (PlGF 1 и PlGF 2) и их лиганды : VEGFR-1,-2, и-3. VEGF А влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) и активируя их. Связывание VEGF с рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосудов, их выживание и пролиферацию [296]. Кроме того, данные последних лет свидетельствуют в пользу того, что VEGFA является не только главным стимулятором ангиогенеза, но и лимфангиогенным фактором [192,561].

Экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фибробластный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и интерлейкин-1 β . Кроме того, уровни VEGF непосредственно регулируются такими факторами внешней среды, как pH, давление и концентрация кислорода. Подобное влияние заключается в

опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза и лимфангиогенеза факторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы (MMP) [569]. Однако, неоспорим тот факт, что продукция VEGF в ответ на стандартные стимулы варьирует между людьми, причем в популяции встречаются стабильные низкопродуцирующие или высокопродуцирующие фенотипы, при неизменной структуре синтезируемого белка. В последнее время накапливается все больше данных о значении функционального полиморфизма гена VEGF в индивидуальных колебаниях уровней продукции соответствующего белка.

1.4.2. Функциональная значимость полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов

Данные по анализу SNP полиморфизма *VEGF A* гена довольно разрозненны и причинно-следственная связь носит предположительный характер. Для нескольких полиморфизмов, в частности в позициях -2578C/A (*rs699947*), -1154G/A (*rs1570360*), -634G/C (*rs2010963*) промоторного региона *VEGFA* установлено влияние на экспрессию гена. Аллели -2578C, -1154G и -634C ассоциированы с высоким уровнем экспрессии *VEGF A*. *VEGFA* SNP полиморфизм в позициях - 2578 и -1154, расположенных в пределах промоторного региона влияет на синтез VEGF стимулированными периферийными мононуклеарами (PBMC) [480]. *VEGFA* -634CC генотип связан с более высокой сывороточной концентрацией VEGF у здоровых и с повышенной VEGF продукцией мононуклеаров, стимулированных LPS по сравнению с CG и GG генотипами [103,247]. Аллель *VEGFA* + 813 T связан со значительным снижением плазменных уровней VEGF у здоровых мужчин. Было предположено, что полиморфный участок *VEGFA* + 813 находится в пределах сайта сцепления фактора транскрипции, активизирующего энхансеры (специфическую последовательность нуклеотидов, многократно усиливающую транскрипцию генов) [456]. Индивидуумы, с T аллелем, возможно, имеют уменьшенный приток

моноцитов, что является одной из ключевых патофизиологических особенностей, например саркоидоза [390]. В 3'-нетранслируемом регионе гена выявлена еще одна полиморфная позиция в положении +936, влияющая на уровень VEGF в плазме крови. Плазменные уровни VEGF у носителей *VEGF A+936 T* снижены [321,456]. Поиск возможного транскрипционного механизма регулирования гена *VEGF*, связанного с 3'-UTR в положении +936, показал, сходство с одной из основных последовательностей потенциального сайта транскрипции папилломавирусного регулятора E2. Замена C на T в позиции +936 *VEGF* приводит к потере одного из обязательных участков последовательности для этого фактора транскрипции [336]. В дополнение к транскрипционному регулированию, предложен посттранскрипционный механизм, регулирующий VEGF экспрессию. В отличие от 5'-UTR последовательности, которая является сходной у растительных и животных организмов, включая человека, 3'-UTR подверглась эволюционной экспансии, что дало возможность транскрипционного регулирования у человека. 3'-UTR-связывающие белки могут взаимодействовать с 5'-UTR-связывающими белками, формировать круговую структуру mRNA, и регулировать трансляцию mRNA. Белки, которые имеют потенциальный сайт связывания, включающий позицию +936, могут взаимодействовать с 5'-UTR-связывающими белками. Вторичная структура mRNA может также затрагивать секрецию VEGF, однако при замене C на T в позиции +936 не происходит изменения вторичной структуры [373].

1.5. Функциональный полиморфизм генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов при сердечно-сосудистой патологии

1.5.1. Острый коронарный синдром как следствие процесса воспаления

Сегодня становится очевидным, что большинство хронических заболеваний связано с дисрегуляцией воспалительного ответа. Роль воспаления отчетливо прослеживается при многих сердечно-сосудистых, метаболических,

неврологических, психиатрических, онкологических заболеваниях [81, 218,357,416,459]. Все большее значение в последние годы приобретает воспалительная теория атерогенеза, сводящаяся к тому, что с самых ранних стадий развития поражения стенки сосуда и до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки прослеживаются признаки локального неспецифического воспаления [40,179,301,369]. Еще в 1976 году Росс и Харкер предложили модификацию гипотезы "реакции на повреждение", в которой повреждение эндотелия считалось начальным этапом атерогенеза [465]. Авторы предположили, что любая причина вызывает повреждение и прилипание тромбоцитов к артериальной стенке. Далее следует пролиферация и миграция в интиму гладкомышечных клеток меди. Повреждение эндотелия играет пусковую роль в цепи событий, приводящих к гуморальному ускорению роста гладкомышечных клеток и фибробластов. Иницирующее повреждение может произойти по нескольким причинам, включая износ, разрушение, токсическое влияние под действием курения (окись углерода), иммунных комплексов, вирусов, свободного цистеина и самим по себе повышенным уровнем ЛПНП (липопротеидов низкой плотности) [40]. Истончение фиброзной покрышки (менее 65 мкм) и увеличение липидного ядра (более 30 % объема бляшки) считаются важными факторами дестабилизации, приводящими к разрыву и развитию тромботических осложнений. В пенистых клетках, перегруженных избыточным количеством окисленных ЛПНП, запускаются механизмы апоптоза. Это приводит к программированной гибели клеток и высвобождению их содержимого в экстрацеллюлярное пространство, тем самым увеличиваются размеры липидного ядра. Было показано, что липидное ядро содержит наибольшее количество тканевого фактора и является одним из основных стимуляторов тромбообразования. Прочность покрышки атеросклеротической бляшки определяется в основном скоростью синтеза и разрушения коллагена. Синтез коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса осуществляется ГМК (гладкомышечными клетками), тогда как за его разрушение отвечают макрофаги. Привлечение и проникновение моноцитов в

субинтимальное пространство связано с гуморальной активностью Т-лимфоцитов [301,369]. Воспалительные клетки, инфильтрирующие бляшку (макрофаги, Т-лимфоциты, тучные клетки и другие), участвуют в процессах деградации экстрацеллюлярного матрикса путем фагоцитоза и секреции протеолитических ферментов, таких, как активаторы плазминогена, матричные металлопротеиназы [288]. Эти клетки в основном обнаруживаются в местах повреждения атеросклеротической бляшки, причем их количество коррелирует с клиническим состоянием. В наиболее уязвимой области атеросклеротической бляшки обнаруживается наибольшая активность MMP [186,344]. Из всех MMP в нормальном участке сосудистой стенки можно обнаружить только MMP-2, тогда как в атероме определяется не менее пяти ферментов, которые экспрессируются макрофагами: MMP-1, -2, -7, -9 и -12. Имеются данные о различиях в экспрессии MMP эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Показано, что под влиянием IL-1 β и TNF- α гладкомышечные клетки секретируют MMP-1 и -3. Источником образования этих цитокинов в атероме являются макрофаги. Пенистые клетки сохраняют способность активно образовывать различные MMP. В наибольшей степени нестабильность атером определяется активностями MMP-1, -3 и -9 [139,504,533]. Увеличенные плазменные уровни MMP-3 считаются независимым предсказателем неблагоприятных событий у пациентов с патологией коронарных артерии, предполагая потенциальную роль MMP-3 в стратификации риска у этих пациентов [567].

Цитокины также увеличивают продукцию коллагеназы и стромолизина ГМК. Перечисленные факторы могут вызвать истончение фиброзного покрытия и явиться причиной разрыва атеросклеротической бляшки. Избыток цитокинов приводит к активации тромбоцитов и подавлению факторов фибринолиза в месте атеросклеротического поражения, увеличивая вероятность развития тромбоза [40].

В процессах развития атеросклеротической бляшки значительное место занимает процесс ангиогенеза, в результате чего образуется сеть мелких вновь образованных микрососудов, пронизывающих атеросклеротическую бляшку. В

содержимом атеромы идентифицирован целый ряд соединений, которые потенциально являются стимуляторами неоангиогенеза. Образование новых сосудов увеличивает доступ к ядру атеромы большого количества лейкоцитов, которые, выделяя медиаторы воспаления и другие активные вещества, усиливают процесс атерогенеза. Неоангиогенез в атеросклеротической бляшке способствует созданию условий для непрерывного роста атеромы. Кроме того, микроваскуляризация атеромы способствует росту последней за счет улучшения питания и снабжения кислородом, в результате этого усиливаются функциональные возможности гладкомышечных клеток по выработке межклеточного матрикса, что также способствует увеличению размеров атеросклеротической бляшки [186,473].

1.5.2. Цитокины и особенности полиморфизма кодирующих их генов, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1 и ИЛ-6. Предполагаемым условием выброса ИЛ-1 моноцитами и макрофагами является их активация липополисахаридами, некоторыми экзотоксинами, митогенами, а также вследствие адгезии и фагоцитоза. ИЛ-1 может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе вследствие усиления адгезивности эндотелия сосудов к клеткам крови и увеличение прокоагулянтной активности крови. ИЛ-1 повышает подвижность нейтрофилов, для ряда клеток является хемоаттрактантом, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции [513]. В норме в сыворотке обнаруживается низкий уровень ИЛ-1 β . Предположительно ген *IL-1* активируется при повреждении тканей и инфекции. Наряду с TNF- α и IFN- γ , ИЛ-1

участвует в процессе разрушения атеросклеротической бляшки, тем самым, повышая угрозу ИМ и ишемического инфаркта [460]. Функциональные полиморфные варианты генов, кодирующие белки IL1, могут оказывать влияние не только на предрасположенность к развитию болезни, но и на характер ее течения. SNP полиморфизм *IL1 β* в позициях $-511C/T$ и $-31T/C$ неоднократно связывали с рядом патологий, включая ССЗ [277], а также с различиями в уровнях IL1 β *in vivo* [154,267]. Предполагается, что именно полиморфизм *IL1 β* (-31), расположенный в пределах *TATA box* промоторного региона, связан с регуляцией экспрессией гена и индукцией белка [154,310]. По данным ряда исследований наличие *IL-1 β -511TT* генотипа свидетельствует о пониженном риске ИМ у лиц моложе 45 лет при прочих равных факторах риска заболевания, что объясняется сниженной провоспалительной активностью IL-1 β у носителей *TT* генотипа. Авторы ссылаются на результаты эксперимента, где секреция IL-1 β мононуклеарами здоровых доноров несущих *T* аллель в позиции -511 после стимуляции LPS снижена по сравнению с *CC* гомозиготными клетками [277]. Однако, превалирующее значение в регуляции экспрессии IL1 β отводится именно функциональному полиморфизму *IL1 β -31T → C* в районе *TATA box*, и, по мнению ряда исследователей, на сегодняшний день все таки нет однозначного ответа на вопрос относительно того, *IL1 β -31T* или *IL1 β -31C* ответственен за повышенный уровень экспрессии белка [246,560], возможно из-за тесного взаимодействия с другими *SNP*, типа *IL1 β -511C → T* [154]. Выявлена ассоциированность полиморфных вариантов *IL1 β* с некоторыми факторами риска развития ССЗ. Так, выявлена ассоциация полиморфизма *IL1 β -31* с увеличенным индексом массы тела, и, несмотря на то, что механизм подобной ассоциации не известен, предполагают, что скорее *IL1 β -31 T* аллель связан с высоким индексом массы тела [519]. Генетически обусловленный уровень продукции IL-1 β влияет на уровень экспрессии и активность липопротеинлипазы (LPL), которая в свою очередь гидролизует триглицерид – богатые липопротеины. Показано, что IL-1 β супрессирует инсулин-зависимый транспорт глюкозы в адипоциты и стимулирует инсулин-резистентность в адипоцитах. Поскольку инсулин-резистентность также

подавляет LPL активность и является препятствием к катаболизму липопротеинов очень малой плотности (ЛПОНП), продукция ЛПОНП в печени повышается, что приводит к гиперлипидемии и ожирению [284]. Показано, что у носителей *IL1 β -31 TT* генотипа уровни сывороточного общего холестерина и триглицеридов выше, а ЛВП -холестерина ниже, чем у носителей *IL1 β -31 CC* генотипа [525]. В свою очередь, подобное влияние на метаболизм липидов может вносить свой вклад в развитие ИМ.

Фактор некроза опухоли α (TNF- α) TNF- α , также известный как кахектин, является цитокином, продуцируемым моноцитами и макрофагами. Он действует как мультипотентный модулятор иммунного ответа. TNF- α по спектру клеточных мишеней и биологических эффектов напоминает ИЛ-1 и ИЛ-6. Цитотоксическое действие TNF- α имеет комплексную природу. Обладая способностью индуцировать апоптоз, TNF- α вызывает также генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота. TNF- α влияет на эндотелий, усиливая экспрессию на нем молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления. Было показано, что постишемическая реперфузия миокарда сопровождается выделением цитокинов (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6). Кроме того, уровень TNF- α повышался как у больных с нестабильной, так и у пациентов со стабильной стенокардией III–IV функционального класса (ФК) ($P < 0,01$) [40]. Повышенные уровни этого цитокина обнаруживаются у пациентов с миокардитом [84]. Показан повышенный уровень TNF- α в крови у пациентов с ангиографическими признаками дестабилизации атеросклеротической бляшки, а высокий уровень сывороточного TNF- α расценивается как маркер риска ИМ, причем после инфаркта концентрация TNF- α коррелирует с его тяжестью. С одной стороны, TNF- α является фактором нестабильности атеросклеротической бляшки, с другой стороны, в период постреперфузионной регенерации сосудов TNF- α наряду с ИЛ-1 β стимулирует экспрессию молекул адгезии, что способствует восстановлению сосудистой

стенки [460]. В промоторной зоне гена $TNF-\alpha$ определяется несколько полиморфных позиций, наиболее изучены из которых $-863C \rightarrow A$, $-308G \rightarrow A$, $-238 G \rightarrow A$. Предшествующие исследования показали, что повышенная продукция $TNF-\alpha$ ассоциирована с полиморфизмом именно в $TNF-\alpha G-308A$ полиморфном сайте и наличие $-308A$ аллельного варианта связано с повышенным уровнем экспрессии гена [260]. Однако в более поздних публикациях в азиатских популяциях показано снижение уровня продукции у носителей $TNF\alpha -308A$ аллельного варианта и при сравнении генотипов $TNF\alpha -308AA+GA$ относительно GG [175]. Подобные противоречия связи единичного SNP промоторного региона гена с уровнем кодируемой им белковой продукции возможны за счет множественности SNP регуляторного региона гена и потенциальной возможности других полиморфных позиций прямо либо опосредованно определять уровень экспрессии гена. Этот же полиморфизм связывают с развитием артериальной гипертензии (АГ), атерогенной дислипидемии и нарушениями углеводного обмена [178,337,497]. Кроме того, данный полиморфизм способствует формированию гиперинсулинемии и ожирения [178,312]. Ряд полиморфных позиций $TNF-\alpha$ исследовались при коронарных болезнях. Большинство авторов не выявлено прямых ассоциаций между $TNF-\alpha -308 G \rightarrow A$ полиморфизмом и ИМ, коронарным атеросклерозом, стенозами [94]. Показано, что наиболее исследованный полиморфизм промоторного региона гена $TNF-\alpha -308$ может влиять на развитие сердечно-сосудистых патологий, но скорее косвенно, и связан скорее с такими факторами риска, как избыточная масса тела или диабет 2 типа [547].

Изучение цитокинового статуса у 194 практически здоровых лиц с разным уровнем артериального давления (АД) и у больных гипертонической болезнью показало, что уровень провоспалительных цитокинов IL-1, IL-8, $TNF-\alpha$ увеличивается по мере повышения АД. Наличие латентного воспалительного процесса у лиц с высоким нормальным АД и у гипертоников может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия и

быть патогенетическим механизмом артериальной гипертензии и повышать риск развития острого коронарного случая [66].

IL-6 имеет значение в развитии атеросклеротического процесса как провоспалительный, гепатоцитактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Биологические эффекты IL-6 сходны с таковыми IL-1 и TNF- α . Прежде всего, это участие в реализации иммунной воспалительной реакции. По-видимому, IL-6, более чем два других цитокина, влияет на синтез белков острой фазы воспаления гепатоцитами (С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А, гаптоглобина А, ингибитора протеиназ, фибриногена, липопротеина А). Его действие на местные проявления воспаления аналогично действию IL-1. Известно, что IL-6 способствует как обострению хронических, так и переходу острых воспалительных процессов в хронические. Выделяясь несколько позже, чем IL-1 и TNF- α , IL-6 подавляет их образование (они наоборот стимулируют его выделение) и поэтому относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции. Показано, что концентрация IL-6 в плазме крови коррелирует с уровнем СРБ и повышена в крови у пациентов с ангиографическими признаками дестабилизации атеросклеротической бляшки [40,566]. Повышенный уровень IL-6 является свидетельством сердечной недостаточности. Уровень IL-6, наряду с уровнем IL-1 β , резко увеличивается сразу после ОИМ [460]. Рядом авторов выявлены ассоциации функционального полиморфизма гена *IL6(-174G/C)* как с классическими факторами риска ССЗ, так и с риском развития ИМ [269]. Другие источники указывают на то, что функциональный полиморфизм промоторного региона исследуемого гена не только не связан с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, но и уровни IL-6 не связаны с полиморфизмом в данном регионе, а распределение генотипов не различается у ИМ пациентов и здоровых лиц [345]. Детально охарактеризовано влияние IL-6 на продукцию фибриногена и других белков острой фазы воспаления, концентрация которых коррелирует со степенью вязкости крови и уровнем АД. Нельзя исключать и вероятное влияние

высокого плазменного уровня ИЛ-6 на усиление синтеза коллагена и уменьшение его деградации в сосудистой стенке с атеросклеротическим повреждением, приводящее к повышению (местному или системному) АД [490]. К числу наиболее значимых регулируемых факторов риска ИМ относят ожирение. Выявлена определенная зависимость смертности от ССЗ и избыточной массы тела. По некоторым данным, именно наличие *IL-6-174G* коррелирует с развитием ожирения и инсулинорезистентностью [234]. Показана взаимосвязь между полиморфизмами *IL-6* гена (*-597 G→A* и *-174 G→C*) и концентрацией СРБ, артериальной гипертензией, атеросклерозом, левой вентрикулярной гипертрофией, смертностью от острого коронарного случая [352], ассоциированность низкопродуцирующего *-174C* аллельного варианта с риском ИМ [365].

При атерогенезе определенную роль играет также ИЛ-4 и ИЛ-10. Подавляя функцию макрофагов и секрецию ими ИЛ-1, TNF- α и ИЛ-6, ИЛ-4 оказывает противовоспалительное действие. В то же время он повышает цитокинетическую активность макрофагов, способствует миграции в очаг воспаления нейтрофилов, усиливает выработку колониестимулирующих факторов. ИЛ-10, является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов и подавляет активность макрофагов. ИЛ-10 подавляет стимуляцию эндотелия модифицированными (окисленными) липопротеинами и высвобождение MMP из макрофагов, а также стимулирует синтез тканевого ингибитора MMP-1 моноцитами. Выявлена обратная зависимость между уровнем ИЛ-10 и тяжестью стенокардии напряжения, оцениваемой согласно функциональным классам [40].

Несколько полиморфизмов *IL-10* гена могут влиять на уровни транскрипции mRNA ИЛ10. У европеоидов наиболее хорошо изучены SNP промоторного региона *IL10-1082 G→A*, *-819C→T*, и *-592C→A* [88,188,457,464]. *GCC* гаплотип этих полиморфных позиций связан с более высокой экспрессией ИЛ-10 клетками периферийной крови и *ATA* гаплотип с более низким уровнем экспрессии. *IL-10 -1082G* показан как наиболее важный генетический фактор в регулировании ИЛ-10 mRNA уровня [520]. Есть

свидетельства причастности IL-10 к развитию атеросклероза [535]. IL-10 имеет несколько антиатерогенных эффектов, включая снижение прилипания липопротеинов низкой плотности (LDL) активизированных моноцитами к эндотелию и снижение синтеза фибриногена. Прогностическая ценность IL-10 также заключается в существенной ассоциированности с уровнем СРБ [253]. Низкоэкспрессирующий *IL-10 -1082AA* генотип ассоциирован с высокими сывороточными уровнями СРБ и является прогнозирующим фактором высокой сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов, находящихся на диализе, по сравнению с аналогичными пациентам, несущими *-1082GG* генотип [225].

IL-4 тормозит экспрессию тканевого фактора, вызывая гипокоагуляцию и усиление секреции активатора пламиногена и подавляет действие IL-1 β , IL-6 и TNF α на эндотелиальные клетки и макрофаги, являющиеся основными триггерами гиперкоагуляции. В то же время он повышает цитокинетическую активность макрофагов, способствует миграции в очаг воспаления нейтрофилов, усиливает выработку колониестимулирующих факторов. Вместе с другими факторами иммунного ответа он участвует во множестве иммунных реакций. Установлено статистически значимое повышение плазменных уровней IL-4 у больных ИМ, что позволяет предположить положительное влияние роста концентрации IL-4 при ИМ на восстановление баланса между про- и противовоспалительными медиаторами [421]. Однако в большинстве исследований ни плазменный уровень IL-4, ни полиморфизм промоторного региона гена не ассоциированы ни с окклюзией венозных сосудов [516], ни с прогрессией атеросклероза [410], не играют роли в процессе восстановления после коронарного шунтирования [129]. Тем не менее, показано, что у пациентов моложе 50 лет при наличии в генотипе - *590T* аллельного варианта снижался риск развития ИМ, в то время как в общей группе пациентов или у пациентов старше 50 лет такой эффект не наблюдался. При этом ни курение, ни метаболический риск никак не влияли на ассоциированность с полиморфизмом [419].

1.5.3. Матричные металлопротеиназы и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Во многих работах показано, что уровень экспрессии MMP-1 (интерстиальная коллагеназа), MMP-3 (стромелизин-1) и MMP-9 (92-kD желатиназа) в атероме повышен относительно нормальной сосудистой стенки [291,403]. Предполагается, что MMP-1 и MMP-9 играют про-атеротромботическую роль, в то время как MMP-3, возможно, участвует в процессах стабилизации/дестабилизации атеросклеротической бляшки и в формировании фиброзной бляшки [273,303]. Согласно важной роли MMP в атерогенезе, показано значение функционального полиморфизма кодирующих их генов в предрасположенности к развитию и/или прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний [315,572]. MMP3 оказывает деструктивное действие на коллаген, может регулировать активность других MMP, влияет на процесс ремоделирования стенок артерий. У здоровых индивидов 5A/6A полиморфизм, расположенный в промоторном регионе *MMP3* гена связан с нормальными процессами ремоделирования сонной артерии, 6A/6A гомозиготный вариант ассоциирован с увеличением артериального диаметра, уменьшением толщины стенки интимы-медиа [280]. Исследования показали, что 6A аллельный вариант связан с двукратным понижением транскрипционной деятельности MMP3 и 6A гомозиготный генотип ассоциирован с большей прогрессией атеросклероза у Корейцев [308], европейцев [125], японцев [257], в тайванской, британской и финской популяции [78], у Индусов [481]. Эти данные могут свидетельствовать о непосредственном участии MMP3 в дестабилизации атеросклеротической бляшки [315]. *MMP3* 5A/6A полиморфизм связывают не только с риском инфаркта миокарда [125,270], но с рядом других сердечно-сосудистых патологий, включая сердечную смертность у пациентов с остановкой сердца [383], аневризмой [330], рестенозами после коронарной ангиопластики [261,268]. Показано, что носители генотипа 6A/6A могут быть предрасположены к

развитию атеросклеротических бляшек с существенным стенозом, тогда как носители аллеля *5A* - к развитию нестабильных бляшек [125].

Установлено, что уровень MMP 9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла. При анализе образцов крови, взятых из аорты и большой вены сердца в пределах 12 часов от начала ИМ и 48 часов от начала НС, показано достоверное повышение уровня MMP 9 по сравнению с больными стенокардией напряжения и здоровыми [35,279]. Ген *MMP9* обладает функциональным транскрипционным эффектом, который напрямую связывают с развитием атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Высокий уровень экспрессии MMP9 выявлен в сосудах, пораженных атеросклеротическими бляшками. В результате изучения аминокислотной последовательности MMP9 были определены 10 переменных участков, часть из которых обладала способностью оказывать функциональное влияние на степень ферментативной активности протеиназ [213,587]. Выявлено достоверное увеличение *MMP9-1562CT+TT* генотипов в группе пациентов с атеросклеротическим повреждением сосудов и показано, что у пациентов, имеющих в генотипе *MMP9 -1562T* минорный аллельный вариант риск развития коронарного стеноза в 1,5 раза выше чем у пациентов с *MMP9-1562CC* генотипом, который является потенциальным генетическим протективным фактором развития атеросклероза [159,389]. Показано, что минорный *MMP9 -1562T* аллельный вариант способствует более скорой прогрессии атеросклеротического процесса и ускоряет процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки [21,159,438]. В ряде исследований не выявлено прямых различий *MMP9-1562C→T* полиморфизма у пациентов с атеросклерозом, однако показано, что при высоком уровне аполипопротеина В (АpoВ), аполипопротеина А (АpoА) и/или фибриногена риск развития патологии выше у пациентов с генотипом *MMP9 -1562TT* [244], что подтверждает вовлечение полиморфизма *MMP9* в сложный процесс атерогенеза и его взаимосвязь с другими факторами, влияющими на развитие атеросклероза. При аутопсийных исследованиях показано, что при отсутствии ассоциации полиморфизма *MMP9-1562* с ОИМ,

прослеживаются ассоциации с наличием шрамов от предшествующих случаев ИМ, возможно проходящих бессимптомно. Кроме того, отсутствие ассоциации между *MMP9-1562* генотипом и ИМ можно отнести к тому факту, что многие случаи внезапной сердечной смерти вызваны не острым коронарным тромбозом, а фатальной аритмией, являющейся результатом шрамов после перенесенных ранее ИМ [21].

Динамика уровня MMP 2 у больных с сердечно-сосудистой патологией требует дальнейшего изучения. Тем не менее, в ряде исследований показано достоверное повышение уровня MMP-2 у больных НС и ИМ по сравнению со здоровыми [35,279]. По данным ряда публикаций, частота *MMP2-1306CC* генотипа и *MMP2-1306C* аллельного варианта в группе с патологиями коронарных артерий имеет тенденцию к увеличению [330,511, 473].

1.5.4. Особенности полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ряд исследователей оценивают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF A) как основной стимулятор клеток эндотелия сосудов, играющий двоякую роль в развитии атеросклероза. С одной стороны, VEGF может выступать определенным фактором защиты, активирующим неоваскуляризацию при ишемии тканей атеросклерозированных сосудов, с другой стороны, ангиогенез, активированный VEGF может приводить к росту атеросклеротических бляшек, которые могут быть нестабильны и способствовать развитию острых коронарных событий [296,466]. Показано, что инъекции ДНК, содержащего ген *VEGF*, в миокард приводили к нормализации общего состояния при стенокардии и способствовали улучшению сокращающей функции миокарда [243]. С другой стороны, есть данные о том, что неоваскуляризация атеросклеротических повреждений аорты может коррелировать с риском их разрыва [388]. Об этом свидетельствует то, что в эндотелиальных клетках, полученных из зоны сильного атеросклеротического повреждения уровень

экспрессии VEGF выше, в сравнении с уровнем экспрессии VEGF эндотелиальными клетками при слабом атеросклеротическом поражении. Причем, эндотелиальные клетки нормальных артерий, по некоторым данным, не экспрессируют VEGF [391]. Плазменные уровни VEGF не только увеличены у пациентов с множественными поражениями сосудов [396], но и независимо ассоциированы с риском смерти при ССЗ, как показал проспективный популяционный анализ в когортных исследованиях [193]. Низкий уровень VEGF, напротив, обеспечивает стабилизацию атеросклеротических бляшек у пациентов с ССЗ [285]. При исследовании уровня VEGF у больных с ОИМ показано, что сывороточный VEGF у таких больных постепенно растет после приступа и достигает максимума на 14-й день, а VEGF, секретируемый мононуклеарами периферической крови – на 7-й день после приступа. Максимальный уровень сывороточного VEGF показал высокую корреляционную связь с максимальным уровнем креатинфосфокиназы. Уровень VEGF в мононуклеарах увеличивался у больных, у которых отмечено улучшение левожелудочковой систолической функции, в отличие от больных, у которых такого улучшения не наблюдали. Авторы считают, что VEGF, продуцируемый при ИМ, способствует ангиогенезу и реэндотелизации [226]. Предполагается, что плазменные уровни VEGF, ассоциированные с тяжестью протекания ССЗ и риском острого коронарного случая, опосредованы полиморфизмом *VEGF* гена [128,240,262]. В немногочисленных исследованиях полиморфизма гена чаще не выявляется различий между пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими, как атеросклероз, инфаркт миокарда, стенокардия относительно здоровых по единичным полиморфным позициям [347]. Тем не менее, при анализе частоты *VEGF C-2578A* полиморфизма у пациентов с коронарной болезнью артерий и в группе без ангиографических признаков болезни, показана более высокая частота *VEGF-2578AA* генотипа в группе с патологиями трех сосудов. Кроме того, *VEGF-2578CA* генотип наблюдался более часто среди пациентов с < 95 % стенозом. Вероятно, однако, что эта ассоциированность зависима и от обычных сердечно-сосудистых факторов риска, поскольку

положительная ассоциация *VEGF C-2578A* полиморфизма терялась при учете других факторов – возраста, курения и т.п. в мультивариантной модели [240]. Есть данные, что полиморфизм *-634 G/C* ассоциирован с вентрикулярными дефектами и инфарктом миокарда [433,568]. Анализ полиморфных позиций *VEGF* гена у пациентов после ОИМ показал, что пациенты с *-634 CC* генотипом имели в 7 раз выше риск развития остановки сердца, и данная полиморфная особенность может считаться значимой в исходе острого инфаркта миокарда [190]. Основываясь на том, что *VEGF -634C* аллельный вариант ответственен за повышенный уровень экспрессии, и ассоциируется с высокими значениями аэробной выносливости, исследователи предположили, что *VEGF C* аллель является протективным в отношении риска развития выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), ограничивающей кардиореспираторную выносливость [3]. Непосредственно генотип *-2578 AA* - фактор риска развития ИМ [262]. Определенные закономерности в распределении частот между больными и здоровыми выявляются при анализе нескольких полиморфных позиций гена. Так, у пациентов с гаплотипом *AGT(-2578/-634 / + 936)* показан сниженный риск острого инфаркта миокарда [299]. Авторы объясняют это тем, что гаплотип *-2578A/-634G* ассоциирован с более низким уровнем *VEGF* [331]. Метаанализ обследования 900 человек из Швеции и более чем 1000 человек из Бельгии и Англии, показал, что гомозиготные гаплотипы *-2578A/-1154A/-634G* или *-2578A/-1154G/-634G* в промоторной последовательности *VEGF* имели в 1.8 раза больший риск амиотрофического латерального склероза. Эти гаплотипы были связаны с пониженным уровнем секреции *VEGF* и сниженным уровнем транскрипция гена *VEGF* [331]. Для ряда полиморфных позиций гена выявлена ассоциированность с характером течения патологии. Ряд классических факторов риска сердечно-сосудистой патологии, таких, как диабет и ожирение стойко ассоциированы с *VEGF* полиморфизмом [103].

1.6. Функциональный полиморфизм генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с сахарным диабетом второго типа как одного из факторов развития острых коронарных событий

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СД 2 типа более чем в 4 раза превышает таковую у лиц без данного заболевания. Большинство авторов отмечают некоторые отличия атеросклеротического процесса при СД: частую встречаемость, поражение людей в более молодом возрасте; отсутствие зависимости от половой принадлежности; преобладание дистального типа поражения [37]. Атеросклеротические изменения сосудов у больных диабетом возникают на 8–10 лет раньше, чем в общей популяции. Поэтому воспалительная реакция происходит на фоне нарушенного метаболизма с изначально значительным нарушением кровообращения [57,185,367]. В течение последних лет было признано, что сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной увеличения преждевременной смертности у пациентов с типом 2 диабета [79,114,341]. Несмотря на значительный прогресс исследования механизмов, ведущих к развитию диабетической ангиопатии, понимание точных событий, вовлеченных в этот процесс, включая особенности сосудистого ремоделирования, являются далеко не полными.

1.6.1. Факторы воспаления при сахарном диабете второго типа

СД является хроническим аутоиммунным заболеванием, при котором происходит селективная органоспецифическая деструкция инсулинпродуцирующих бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [57,61,161]. Низкая физическая активность и переизбыток являются факторами образа жизни, связанные с увеличенным риском СД 2 типа [264]. В ряде исследований продемонстрировано увеличение концентрации маркеров острой фазы воспаления (СРБ, сывороточного амелоида-А и др.) у пациентов с

СД 2 типа [117, 205, 208,442]. Именно поэтому в последние годы в патогенезе СД 2 типа и его сосудистых осложнений широко обсуждается роль хронического воспаления [150,217,489,537] и нарушений ангиогенеза [197]. В настоящее время установлено, что для СД 2 типа характерно повышение уровня цитокинов в крови [40,245]. Цитокины могут включаться в патогенез СД2, участвуя в развитии воспаления жировой ткани и в формировании инсулинорезистентности [67]. Провоспалительные цитокины IL1, IL2, IL6, IL12, TNF- α – которые участвуют в формировании воспалительной реакции, угнетающе действуют на продукцию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, вызывая торможение секреции инсулина и смертью бета-клеток, а противовоспалительные IL4, IL10, IL13 – оказывают защитное и антидиабетическое действие [14,57,356]. В развитии инсулинорезистентности при воспалении ведущую роль играют TNF- α и IL-6, продукция которых повышена при ожирении и СД2 как в адипоцитах, так и макрофагах жировой ткани. Эти цитокины активируют внутриклеточную серинкиназу, которая индуцирует фосфорилирование аминокислоты серина. В результате прерывается внутриклеточный сигнальный путь инсулина и развивается инсулинорезистентность. TNF- α способствует повышению уровень неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови, что ведет к инсулинорезистентности во многих тканях. В жировой ткани TNF- α подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования глюкозы, а также повышает экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза, меняет секрецию жировыми клетками адипонектина и IL6. В гепатоцитах TNF- α подавляет экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в окислении жирных кислот, и, кроме того, повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот [67, 293, 467,468]. Эффекты IL6 не столь однозначны. В зависимости от концентрации и локализации, он играет либо патологическую, либо протективную роль [68]. Хорошо известно, что высокие уровни IL6 являются стимуляторами секреции большинства белков острой стадии [50]. Кроме того,

предполагается, что высокие уровни этого цитокина являются и фактором риска развития СД 2 типа [442]. В исследованиях отмечено значительное повышение уровня IL6 при ожирении и СД [232], показано участие этого цитокина в патогенезе эндотелиальной дисфункции у больных с СД типа 2 [93,368]. Показано, что жировая ткань может секретировать IL6, и уровень секреции тем выше, чем выше степень ожирения пациента. Кроме того, уровень IL6, также как уровни глюкозы и инсулина, увеличивается после приема пищи в интерстициальной жидкости подкожной жировой ткани. Эффекты IL6 на синтез СРБ в значительной степени зависит от взаимодействия с IL1 [77]. Однако не вызывает сомнения тот факт, что оценка вклада нескольких цитокинов значительно информативнее, чем влияния одного конкретного цитокина на развитие СД2 [512].

Мощными ангиогенными и провоспалительными свойствами обладает VEGF. При СД2 происходит чрезмерная активация VEGF, плазменные уровни VEGF также значительно повышены [304].

Обнаружена увеличенная продукция MMP, способствующих разрушению коллагеновой покрышки атеросклеротической бляшки, а значит и ее разрыву при СД 2. MMP продуцируются макрофагами, присутствующими в очагах атерогенеза. Именно они оказывают деструктивный эффект на окружающие ткани, эластические и коллагеновые волокна [37,120,479]. Экспериментально доказано, что активация MMP происходит под влиянием хронической гипергликемии [320,544]. У больных с СД 2 типа выявлено увеличение содержания MMP 2 и MMP 9 в стенках артерий, установлена связь между повышением MMP 2 в крови и выраженностью атеросклероза сонных артерий [162,163]. Причем, в сравнении с общим популяционным уровнем, атеросклероз у пациентов с СД 2 типа проявляется раньше, является более серьезным и носит более распространенный характер. Кроме того, диабетические пациенты чаще умирают от ИМ, страдают от текущих коронарных событий и более склонны к развитию сердечной недостаточности. Причина подобных неблагоприятных прогнозов может также быть связана с нарушением синтеза и деятельности MMP

[441]. Кроме того, увеличение коагуляционной активности ММР может способствовать острому тромбозу и последующих сердечно-сосудистых событий [295]. Активность ММР увеличена в сосудистой сети [162], фибробластах кожи [552], но нет никаких свидетельств увеличенного синтеза ММР в моноцитах венозной крови у пациентов с диабетом 2 типа [118]. ММР 2 в артериях у пациентов с СД2, ассоциирована с острой ишемией миокарда и оксидативным стрессом [555], и наряду с ММР 9 играет главную роль в ремоделировании миокарда [237]. Однако при диабетической нефропатии уровень экспрессии ММР 2 снижен [248, 341, 376].

1.6.2. Цитокины и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов при сахарном диабете второго типа

Проведенные к настоящему времени исследования ассоциаций полиморфизмов генов отдельных цитокинов с резистентностью к инсулину и развитием СД2 дали довольно противоречивые результаты [258, 278, 447, 475, 523, 563]. Показано, что экспрессия TNF- α ассоциирована с инсулин-резистентностью, и находится под генетическим контролем. Выявлены ассоциации между *TNF-G-238A* и липопротеинами низкой плотности и между *TNF-G-308A* полиморфизмом и высоким плазменным уровнем глюкозы натощак с использованием линейного регрессионного анализа с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела и диабетический статус. Авторы предположили, что, хотя *TNF-G-238A* и *TNF-G-308A* полиморфизмы не вовлечены в патогенез заболевания, пациенты с генотипом *TNF-238AA* или *TNF-308AA* могут быть более склонны к осложнениям заболевания, таким, как атеросклероз [485]. Метаанализ, проведенный сотрудниками отделения Молекулярной Кардиологии Института Медицинских Исследований Университета Буэнос-Айреса (Аргентина) показал, что у носителей *TNF-308A* аллельного варианта, при риске развития ожирения на 23 % выше относительно контрольной группы, значительно выше плазменные уровни инсулина и систолического АД. Авторы делают вывод, что полиморфизм

гена *TNF α* участвует в патогенезе метаболического синдрома и СД 2 типа [507]. В одном из последних исследований показано, что гомозиготный мутантный генотип *TNF α AA* значительно реже встречается у здоровых, чем у пациентов с метаболическим синдромом. Полиморфизм *TNF G-308A* может быть независимо связан с гипертонией, уровнем лептина, гиперхолестеролемией, ведущих к метаболическому синдрому, независимо от инсулинорезистентности и гипергликемии [241].

Плазменные уровни IL6 достоверно увеличены при СД 2 типа и ассоциированы с индексом массы тела (ИМТ) [435]. Однако, продукция IL6 в культуре клеток крови от диабетических пациентов значительно снижены по сравнению с недиабетическими образцами. Это может быть связано с высокой концентрацией триглицеридов. Также наблюдается инверсионная корреляция между VLDL стимулированной липополисахаридами продукцией IL6 в мононуклеарах периферической крови. Высказываются предположения, что IL6 может влиять на глюкозу жировой ткани и метаболизм липидов [152]. Полиморфизм *IL-6G-174C* гена связывают с инсулинорезистентностью и двумя предполагаемыми аспектами влияния IL6: связывание глобина и гликозилированного кортизола и стабилизация лейкоцитов. Исследование Испанских ученых показало, что при наличии в геноме пациента низкопродуцирующего *IL-6-174CC* генотипа снижен уровень гликозилированного гемоглобина крови, уровень инсулина натощак, общее количество лейкоцитов и увеличен индекс инсулинорезистентности, относительно пациентов с *IL-6-174GG* генотипом такого же возраста и комплекции [202]. Показано, что *IL-6-174 GG* генотип ассоциирован с развитием СД 2 типа у испанских Кавказоидов и Американских Индейцев [550], у египтян [256]. Согласно Финским авторам, напротив, *IL-6-174C* ассоциирован с более низкой инсулинорезистентностью и может способствовать развитию заболевания [324]. Это может быть связано с этническими различиями, так как частоты *IL-6-174 C* аллельного варианта различается у пациентов с различным расовым происхождением [222].

Проведенный метаанализ (2838 пациентов с диабетом 2 типа против 2773 здоровых) ассоциированности полиморфизма гена *IL-10* ($-592A/C$, $-1082G/A$, $-819T/C$) не выявил существенной ассоциации между *IL-10* $-592A/C$ и $-819T/C$ и заболеванием [300,578]. При этом, генотип *IL-10* $-1082GA$ являлся фактором риска развития диабета в аналогичном исследовании [589]. Метаанализ, проведенный другой группой исследователей подтвердил эти результаты при анализе опубликованных с 1 января 1989 до 17 февраля 2012 данных. Результаты выявили существенную ассоциацию между *IL-10* $-1082 A \rightarrow G$ полиморфизмом и риском развития инсулин-независимого диабета [577]. Не выявлено значимых различий полиморфизма *IL1 α* , *IL1 β* у пациентов с инсулин-независимым диабетом относительно здоровых по ряду полиморфных позиций [354]. При анализе полиморфизма двух позиций промоторного региона *IL-4* гена выявлены достоверные различия распределения генотипов *IL-4* $C-589T$ и $C-34T$ между пациентами с диабетом 2 типа и контрольной группой. Кроме того, выявлена статистически существенная ассоциация между *IL-4-589 CC* генотипом и сниженным уровнем циркулирующего липопротеина высокой плотности. Авторы предполагают, что полиморфизм *IL-4* может влиять на метаболизм липидов и на риск развития диабета [98,126,258].

1.6.3. Матричные металлопротеиназы и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов при сахарном диабете второго типа

Польскими исследователями показано, что сывороточные уровни MMP1 диабетических пациентов достоверно выше, чем у индивидуумов с нормальным метаболизмом глюкозы. Кроме того, высокие уровни MMP1, положительно коррелируют с развитием коронарной болезни сердца, в частности стенокардии, у пациентов с СД 2 типа. Анализ распределения генотипов выявил более высокую частоту *2G2G* гомозиготного варианта *MMP1* гена у диабетических пациентов с коронарной болезнью сердца, и ассоциированность именно этого генотипа с высоким уровнем MMP1. У диабетических пациентов с наличием

стенокардии выявлена более высокая частота 2G аллельного варианта гена *MMP1*. Авторы предполагают, что пациенты с СД 2 типа, ассоциированным с повышенным уровнем MMP1 в сыворотке крови и наличием определенных генотипов в области промотора кодирующего его гена, могут быть предрасположены к развитию коронарной болезни сердца [191]. Частота 6A аллельного варианта *MMP3* гена - независимый фактор риска развития коронарного стеноза артерий у Иранцев с диагностированным СД 2 типа [198]. По другим данным, у пациентов с СД 2 типа регистрируется увеличение общего диаметра сонной артерии, индекса массы тела, уменьшение скорости потока и давление на стенки сосуда по сравнению со здоровыми, независимо от генотипа *MMP3* гена. При этом в группе без диабета только у носителей гомозиготного варианта 6A6A, увеличен ИМТ и уменьшена скорость потока и давление на стенки сосуда. Авторы заключают, что 5A/6A полиморфизм *MMP3* гена влияет на артериальное ремоделирование сонной артерии у здоровых, но не у пациентов с диабетом. Поэтому, значение 5A/6A полиморфизма как маркера риска развития ССЗ у этих пациентов менее выражено [427]. Китайскими авторами показано, что частота *MMP3* 5A6A генотипа достоверно различались между пациентами с атеросклеротической прогрессией и без атеросклеротической прогрессии как в группах с диабетом, так и среди здоровых. Генотип *MMP3* 6A6A ассоциирован с уменьшенным минимальным диаметром просвета сосудов и увеличенной совокупной коронарной «преградой» в группе диабетических пациентов [450]. При исследовании Индийскими исследователями полиморфизма *MMP9* -1562C/T, ассоциированного с транскрипционной активностью, показано, что *MMP-9* полиморфизм связан с развитием СД2 и диабетической стопой [492].

1.6.4. Ассоциированность функционального полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов с развитием сахарного диабета второго типа

Фактор роста эндотелия сосудов может играть важную роль в прогрессировании изменений, вызванных гипергликемией, важного фактора

риска при диабетических осложнениях [80,82.]. VEGF - мощный мультифункциональный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе диабетических микрососудистых осложнений [103,142,259]. Имеющиеся на настоящий момент сведения о роли нарушений ангиогенеза, а именно роли VEGF в патогенезе СД и его сосудистых осложнений, являются противоречивыми. У больных СД обнаружена достоверная корреляция уровня VEGF и микрососудистых осложнений, причем этот показатель соотносится также со степенью компенсации углеводного обмена, что косвенно может свидетельствовать о выраженности дисфункции эндотелия. Выявлено повышение уровня VEGF у больных СД 2 типа с АГ причем, в большей степени, чем у больных с АГ без нарушения углеводного обмена. Авторы рассматривают это повышение как возможный защитный механизм улучшения сердечной функции [275]. Данные, касающиеся роли VEGF в развитии макрососудистых осложнений при СД, также недостаточны и противоречивы. У пациентов с заболеванием периферических артерий и ИБС уровень VEGF повышен, а уровень рецепторов VEGF понижен у больных с заболеванием периферических артерий. Выявлено повышение уровня VEGF при гиперлипидемии и самых ранних атеросклеротических изменениях [132]. Авторы объясняют этот факт как возможный результат активации ангиогенеза в ответ на повреждение сосудистой стенки или как непосредственный результат ускоренных обменных процессов в эндотелиальных клетках, т.е. повышение уровня VEGF скорее связано с процессом атеросклероза, однако СД, способствуя его прогрессированию, также влияет на уровень VEGF [23]. Одной из характерных особенностей ангиогенеза является способность моноцитов мигрировать в нужном направлении по градиенту концентрации VEGF. В работах J. Waltenberger показано, что при СД нарушается эта способность моноцитов, а вследствие этого нарушается процесс образования коллатералей при ИБС у больных СД2 [554]. При этом, вновь образующиеся сосуды являются неполноценными. Кроме того, повышение уровня VEGF при СД2 во многом определяет большую нестабильность сосудистой стенки, а вследствие этого и более высокий риск сосудистых

катастроф у пациентов [21]. Предполагается, что полиморфизм гена может влиять на развитие сосудистых осложнений при диабете [164,262]. Несколько SNP полиморфизмов *VEGF* гена, ассоциированы с уровнем экспрессии белка [456,557]. Выявлено существенное увеличение частоты *VEGF* –2578 *CC* генотипа в группе с заболеванием периферических артерий по сравнению с другим сосудистым осложнением диабета - диабетической ретинопатией, а *VEGF* –2578 *CA* генотипа у пациентов с диабетической ретинопатией относительно пациентов с заболеванием периферических артерий. Это свидетельствует о генетических особенностях предрасположенности к определенным сосудистым осложнениям при диабете [133]. Не выявлено различий в распределении *VEGF* генотипов между контрольной группой и диабетическими пациентами при исследовании *VEGF* +936 *C/T* полиморфизма [306]. Выявлена ассоциация между *G* |аллельным вариантом гена в позиции rs6921438, связанным с высоким сывороточным уровнем *VEGF*, и высоким риском диабета 2 типа у французов. Кроме того, этот же аллель был связан с высоким уровнем гликированного гемоглобина. Однако, эти результаты не были подтверждены у пациентов датчан. SNP rs10738760 не был связан с диабетом 2 типа и у Французов и у Датчан. Не выявлено ассоциаций этих полиморфизмов с микрососудистыми осложнениями у диабетических пациентов. Возможно связь между *VEGF*, диабетом 2 типа и его осложнениями может быть косвенная и более сложная [135].

Таким образом, по ряду полиморфных позиций промоторных регионов генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов, участвующих в воспалительных процессах у пациентов с диагностированным диабетом 2 типа существуют определенные закономерности в распределении и ассоциированности генотипов, что необходимо учитывать при прогнозе развития осложнений у этих пациентов.

1.7. Роль медиаторов воспаления в развитии онкопатологии

1.7.1. Функциональный полиморфизм генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов у пациенток с раком молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) – сложное мультифакториальное заболевание, период развития которого может составлять десятилетия, а клиническая картина вариабельна. Эта онкопатология составляет до трети всех женских раковых образований. Развитие и наследственной и спорадической формы РМЖ связаны с нарушениями в иммунной системе женщины. Подобные нарушения прогрессии активности иммунной системы у больных РМЖ в том числе, связывают и с механизмами хронического воспаления, реализация которого сопровождается продукцией широкого спектра рост-стимулирующих, ангиогенных, протеолитических факторов, содействующих инвазии, неоангиогенезу и метастазированию опухоли. Эти процессы связаны с функционированием макрофагов 2 типа, провоспалительных цитокинов, хемокинов [122,397,398,514]. Показано, что при некоторых солидных новообразованиях цитокины способны влиять на рост опухолевых клеток, изменяя экспрессию белков про- и антиапоптотического действия, различных онкогенов и маркеров пролиферативной активности клеток [195]. В частности, нарушение баланса про- и противовоспалительных сывороточных цитокинов способствует развитию злокачественных новообразований [9]. Связь между воспалением и онкопатологией - старая концепция, которая была предложена Virchow еще в 1864 году [110]. Воспаление в микроокружении опухолевой ткани коррелирует с увеличенной агрессивностью и плохим прогнозом при многих типах рака, включая РМЖ. Цитокины IL-6, TNF α и IL-1 β - критические посредники воспалительного ответа. Многочисленные исследования также связывают эти цитокины с прогрессией РМЖ [173, 229,434]. Огромное значение при исследовании солидных новообразований уделяется процессу метастазирования.

Метастазирование — многоступенчатый процесс, в ходе которого опухолевые клетки диссеминируют из первичной опухоли к отдаленным вторичным органам и тканям. Опухолевые клетки осуществляют свой метастатический потенциал благодаря присущим им специфическим характеристикам, которые позволяют отрываться от первичной опухоли, мигрировать и проникать в окружающие ткани, интравазировать, циркулировать в сосудах, достигать тканей-мишеней процесса метастазирования, экстравазировать и стабилизироваться в метастатический центр [19,220,422]. Каждая фаза метастатического каскада требует от опухолевых клеток способности к выживанию и определенных коммуникативных свойств; каждую фазу проходит только часть опухолевых клеток, и лишь немногие из них достигают отдаленных органов и тканей [274,509]. В процессе метастазирования опухолевые клетки включаются в ряд взаимодействий с внеклеточным матриксом (ВКМ), с его протеинами, ассоциированными с ним факторами роста и цитокинами, базальными мембранами, клетками эндотелия, циркулирующими клетками крови, микроокружением, где опухолевые клетки в конечном итоге смещают нормальные ткани и формируют метастазы. ММП рассматривают как критические молекулы, «ассистирующие» опухолевым клеткам на протяжении всего процесса метастазирования [19,194,206,517]. Одним из главных молекулярных механизмов, лежащих в основе инвазии и метастазирования опухолей, считается разрушение окружающей базальной мембраны и ВКМ ассоциированными с опухолью протеазами [249,580]. Во всех этапах прогрессирования опухолевого процесса активную роль играют цинк-зависимые эндопептидазы семейства ММП, способных к деградации практически всех компонентов ВКМ [364]. Первоначально предполагали, что опухолевые клетки самостоятельно вырабатывают ММП, а стромальные клетки индуцируют секрецию ММП опухолями. Позднее была сформулирована концепция о том, что стромальные клетки так же могут сами экспрессировать ММП [298]. Выделение многих ММП клетками соединительной ткани, включая фибробласты и воспалительные клетки, является ответной реакцией на возникновение опухоли. Однако существуют

исключения, например: матрилизин (ММР-7), как правило, экспрессируется эпителиальными клетками опухоли, в случае ММР 2 известно, что ее мРНК продуцируется преимущественно стромальными клетками, но сам фермент секретируется и активируется на границе опухолевой и нормальной ткани [174,182]. Все члены семейства ММР способны гидролизовать основные белковые компоненты ВКМ, кроме того, функцией ММР может быть активация других ММР, усиливающая процесс деградации ВКМ, в результате которого опухолевая клетка может свободно мигрировать в строму, интравазировать в кровеносное русло и экстравазировать, основывая новый метастатический очаг [351]. В эксперименте доказана корреляционная взаимосвязь между повышением экспрессии ММР опухолевыми и/или стромальными клетками с прогрессией, метастазированием и неоангиогенезом [183,399]. Во многих клинических исследованиях отмечена повышенная экспрессия различных ММР в первичном опухолевом очаге и/или метастазах, ассоциированная со степенью дифференцировки опухоли, глубиной инвазии, развитием отдаленных метастазов, а так же с неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью больных различными злокачественными новообразованиями [86, 90,130, 182,183, 194,206, 378, 510, 548]. В целом, несмотря на описанные случаи негативной корреляции (или отсутствием таковой) между экспрессией ММР и прогрессированием опухоли, данные об ассоциации высокой экспрессии ММР, с одной стороны, с плохим прогнозом заболевания и низкой выживаемостью пациентов, с другой, подтверждены для многих типов опухолей, включая рак молочной железы [216]. Для многих типов опухолей возрастание уровней (ММР-2, -9) в плазме крови позитивно коррелирует с высокими показателями метастазирования и считается весомым прогностическим фактором [130, 194]. В то же время известно, что растворимые ММР в периферической крови находятся, в основном, в форме профермента или в комплексе с природными ингибиторами, такими как TIMP или б2-макроглобулин. Присутствие ММР в виде проэнзима или в комплексе с TIMP в плазме крови далеко не всегда коррелирует с прогрессированием процесса, а повышенная экспрессия ММР часто сопровождается увеличением экспрессии

соответствующих TIMP [107,294]. На сегодняшний день функциональное значение циркулирующих в крови MMP в прогрессии опухоли до конца не ясно. Экспрессия MMP может варьировать в зависимости от микроокружения нормальных тканей, а определенная комбинация экспрессии различных MMP может быть предпочтительна для развития метастазов [328,488]. Эти и подобные данные отражают сложные молекулярные аспекты участия MMP в процессах метастазирования на каждом из этапов метастатического каскада. Представляет интерес тот факт, что в комплексном анализе экспрессии генов, ассоциированных с опухолевой прогрессией, только некоторые MMP идентифицированы как MMP специфического опухолевого типа. Так, в исследованиях на спонтанной карциноме молочной железы MMP9 была определена как единственная, экспрессия которой коррелирует с метастатическим потенциалом [182]. Сегодня актуальным является ряд новых проблем. Например, ассоциирование MMP с ангиогенезом (который, будучи зависимым от активности MMP, является чувствительной мишенью для ингибиторов MMP [19]).

Формирование новых кровеносных сосудов опухоли есть принципиальное условие роста новообразования и может считаться фактором злокачественной опухолевой прогрессии в силу двух обстоятельств. А именно, ангиогенез типично индуцируется трансформирующими сигналами, промотирующими прогрессию и непосредственно индуцирующими экспрессию ангиогенных факторов. В частности, экспрессия VEGFA индуцируется механизмом Ras_Raf_MAPK (митоген_активируемая протеинкиназа) и гипоксией, причем одновременно происходит индукция прочих протоонкогенов. Кроме того, активный ангиогенез с ростом микрососудистой плотности, наряду с ролью сайтов воспаления, побуждает инвазивные клетки опухоли мигрировать в просвет сосудов и диссеминировать с током крови. В свою очередь, лимфангиогенез непосредственно промотирует формирование метастазов в лимфатических узлах в пределах дренажного бассейна опухоли. При этом идет образование новых лимфатических сосудов. В регуляции экспрессии VEGF задействованы медиаторы воспалительного ответа - запускаемые TNF- α , IL-1 β и нуклеарным

фактором-кВ (NF-кВ) механизмы [25]. В злокачественных опухолях под действием рН среды и низких концентраций кислорода происходит «ангиогенное переключение» в виде нарушения баланса между про- и антиангиогенными факторами в сторону проангиогенных ростовых факторов. Стимуляция VEGF приводит к активации звеньев ангиогенеза, таких как металлопротеиназы и молекулы клеточной адгезии. VEGF формирует аномальное сосудистое русло опухоли, которое характеризуется чрезмерной извитостью и неравномерностью, повышенной проницаемостью [29,95], увеличивает проницаемость эндотелиальных клеток, стимулирует продукцию эндотелиальными клетками активаторов пламиногена, а также ингибитора активатора пламиногена и интестинальной коллагеназы [296]. Высокая экспрессия мРНК VEGF обнаружена методом гибридизации *in situ* в различных опухолях человека, включая опухоли молочных желез [259,296]. Общая ингибиция активности VEGF *in vivo* приводит к уменьшению ангиогенеза опухоли и роста опухоли. Ингибиция VEGF рецепторов также приводит к подавлению роста опухоли *in vivo* [470]. Показано участие VEGF в поддержании гормоно-независимого роста опухолевых клеток при РМЖ [172]. С другой стороны, есть свидетельства того, что неоангиогенез в опухолях тесно связан с активностью фермента синтеза эстрогенов - стероидсульфатазой, а также с наличием эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ER и PR) в РМЖ опухоли [36,409]. При РМЖ экспрессия mRNA VEGF не только увеличена в опухолевых тканях по сравнению с нормальной тканью [176], высокая экспрессия mRNA VEGF коррелирует с негативным эстроген-прогестероновым рецепторным статусом, отсутствием эффекта при антиэстрогеновой терапии, низкой степенью гистологической дифференцировки опухоли [350]. Ранее показано, что экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста может регулироваться гормонами как аутокринно, так и паракринно. Так, при РМЖ в преклинических моделях, эстроген стимулирует экспрессию VEGF гена на уровне транскрипции. Однако, при положительной корреляции эстрогена и уровня экспрессии VEGF, рецептор для эстрогена может иметь иную ассоциированность с VEGF [143]. Показано, что

VEGF экспрессия в клетках опухоли высока у пациенток в перименопаузе с ER-негативной опухолью. У пациенток в постменопаузе высокая экспрессия VEGF связана не только с ER-негативным, но и с HER-2/neu-позитивным статусом опухоли [210]. Показано, что опухолевая ткань экспрессирует VEGF на поверхности моноцитов (предшественники остеокластов) при метастазировании в костную ткань, что подтверждает участие VEGF в процессе метастазирования [87]. Поэтому уровень продукции VEGF клетками во многом определяет клиническое течение неопластического процесса.

1.7.2. Цитокины и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов при раке молочной железы

Роль генетических факторов в патогенезе и эпидемиологии РМЖ чрезвычайно велика. К настоящему времени сканирование генома с целью определения регионов сцепленных с развитием семейного и спорадического РМЖ позволили идентифицировать гены, которые ответственны за возникновение, течение и прогноз данного заболевания. К генам с высокой пенетрантностью относятся *BRCA 1* и *BRCA 2*, определяющие 15-20% случаев семейного РМЖ, что составляет всего 5% случаев возникновения РМЖ [495]. В целом, предрасположенность к развитию РМЖ является чрезвычайно полигенной и обусловлена суммой эффектов большого количества низкопенетрантных генетических локусов, таких как *CYP19*, *GSTM1*, *GSTP1*, *TP53*, *HER2* и другие [41]. Безусловно, важной ролью в развитии опухолевого процесса обладает индивидуальная вариабельность иммунологического ответа организма на опухолевые антигены, основными медиаторами которого являются цитокины. При опухолевом росте нередко изменяется характер взаимодействий в системе "иммунокомпетентные клетки - цитокины", что может лежать в основе нарушения механизмов реализации противоопухолевой защиты организма [5,56]. Продуцируемые Th-2 лимфоцитами IL4, IL6, IL10 стимулируют гиперпродукцию антител и направляют иммунный ответ по гуморальному типу, подавляя

активность Th1-лимфоцитов, что в случае развития злокачественных опухолей, с одной стороны, приводит к угнетению цитотоксических клеток и T-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа, с другой - способствует формированию феномена иммунологического усиления роста опухоли за счет "экранирования" антигенных детерминант опухолевых клеток антителами [56]. Цитокины IL1, IL4, IL6 и IL10 – считаются важными генами- кандидатами, поскольку их белковые продукты играют весомую роль в патогенезе рака молочной железы [109, 124,423, 472]. Предполагается, что полиморфизм генов цитокинов во многом влияет на риск развития и характер протекания заболевания [317,380]. IL1 обладает большим влиянием на иммунорегуляторные процессы: усиливает пролиферацию CD4+ клеток, рост и дифференцировку В-клеток, индуцирует продукцию IL2 и экспрессию его рецептора, способствует активации продукции антител, усиливает связывание НК с опухолевыми клетками, действует на мононуклеарные фагоциты и клетки васкулярного эндотелия, стимулируя дальнейшую продукцию ими IL1 и вызывая синтез других цитокинов: IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL10 и IL12. Способностью продуцировать IL1 обладает ряд опухолевых клеток, в связи с чем полагают, что продукция IL1 может способствовать пролиферации последних. Полагают, что IL1 способствует продукции IL6, который, в свою очередь, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток. В то же время IL1 может ингибировать опухолевую пролиферацию, индуцируя такие цитокины, как TNF- α , IL12, а также образование кислородных радикалов [63]. IL1 α стимулирует рост опухолевых клеток и кахексию, IL1 β увеличивает транскрипционную деятельность ER-альфа, который является прогностическим фактором развития РМЖ и одновременно регулирует экспрессию и стабилизацию IL8 RNA, являющимся мощным ангиогенным фактором [326,524]. Высокие уровни IL1 β в опухолевых тканях коррелируют с агрессивностью и агрессивным фенотипом опухоли. Наиболее исследованные генетические варианты при РМЖ включают -511C/T, -31C/T в 5'UTR и +3954C/T полиморфизм в 5 экзоне гена. Ни один из этих

полиморфных вариантов не связывают с РМЖ, агрессивностью или уровнем выживаемости [109, 254].

Наиболее сильный эффект ИЛ4 оказывает на регуляцию образования других цитокинов при иммунном ответе. ИЛ4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных ИЛ 1 β , ИЛ 6, 8, 12, TNF- α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота, усиливает дифференцировку в цитотоксические Т-клетки, активирует макрофаги, усиливая их цитотоксический потенциал, индуцирует пролиферацию NK-клеток и при определенных условиях может участвовать в генерации ЛАК-клеток и усиливать противоопухолевую активность макрофагов. ИЛ4 предотвращает рост опухоли и стимулирует апоптоз опухолевых клеток в клеточных линиях в присутствии ИЛ4R [109]. Ингибирующий эффект ИЛ4 обусловлен, как предполагается, снижением экспрессии онкогенов, блокадой клеточного цикла и усилением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA) I и II классов на опухолевых клетках [65]. Показано, что ИЛ4, аналогично ИЛ6, играет важную роль в регуляции синтеза эстрогенов [394]. При определении продукции целого ряда патогенетически значимых цитокинов у российских пациентов с РМЖ показано, что лишь высокий уровень продукции ИЛ4 связан с неблагоприятным исходом. При этом более высокий уровень продукции ИЛ4 не ассоциирован с лимфогенным метастазированием, что косвенно свидетельствует о различных путях вовлечения ИЛ4 в процессы лимфогенного и гематогенного метастазирования [70]. Анализ полиморфизма промоторного региона *IL-4 -590* у пациенток с РМЖ до настоящего времени не проводился.

ИЛ6 регулирует дифференцировку В-лимфоцитов и усиливает антителообразование, индуцирует цитотоксичность клеток, не зависящую от экспрессии HLA антигенов. Наряду с выраженным провоспалительным действием он модулирует противоопухолевую активность макрофагов. ИЛ6 принимает участие в генерации ЛАК-клеток (лимфокин-активированные киллеры) и защищает нейтрофилы от апоптоза, усиливая их цитотоксический потенциал в отношении опухолевых клеток. Однако показано, что ИЛ6 может

индуцировать регрессию опухоли только на ранних этапах роста слабоиммуногенных опухолей, но не оказывает такого эффекта на рост иммуногенных опухолей на поздних этапах их развития. Есть предположения, что при РМЖ IL6 стимулирует экспрессию эстрогенов и, соответственно, усиливает пролиферацию опухолевых клеток [254,446]. Некоторые авторы относят IL6 к цитокинам, ингибирующим апоптоз, что способствует росту и ангиогенезу опухоли [147,474]. И это подтверждается тем, что в подавляющем большинстве случаев опухолевая прогрессия при РМЖ сопровождается увеличением сывороточного уровня IL6 [109,124]. Поэтому высокий сывороточный уровень IL6 однозначно считают плохим прогностическим фактором [105,136]. Высокие сывороточные уровни связывают с большим метастатическим поражением, плохим клиническим прогнозом, недостаточным ответом на проводимую терапию, в том числе на химиотерапию [171], и гормональную терапию [407]. Поскольку на сывороточные уровни конкретного цитокина в процессе иммунного ответа влияет множество факторов, сделаны попытки связать с патологией не уровень продукции белка, а функциональный полиморфизм промоторного региона гена, ответственного за экспрессию. Наиболее изученный полиморфный сайт промоторного региона гена *IL6* расположен в позиции -174 с заменой $G \rightarrow C$. Ассоциации между -174G \rightarrow C полиморфизмом промоторного региона гена и риском развития РМЖ на сегодняшний день спорна и неоднозначна. С одной стороны, не показано никаких существенных ассоциаций между -174 G \rightarrow C полиморфизмом и риском развития РМЖ, ответом на терапию в ряде публикаций и при метанализе [583]. Однако подобный анализ не учитывает многие аспекты, влияющие на заболевание. В ряде исследований показано, что наличие у женщин низкоэкспрессирующего -174C аллельного варианта гена значительно снижает риск развития РМЖ [439,498]. У женщин, имеющих в генотипе -174C аллельный вариант, наблюдается высокая чувствительность и хороший прогноз после высоких доз химиотерапии. У пациенток с гомозиготным генотипом -174GG, страдающих РМЖ, быстрее поражаются лимфоузлы, развивается процесс метастазирования, выше риск

летального исхода по сравнению с пациентками с *-174CC* гомозиготным генотипом [254].

При анализе ассоциированности риска развития РМЖ у пациенток с избыточной массой тела и пяти полиморфизмов гена *IL6* *-596A* → *G*, *-572G* → *C*, *174G* → *C*, *IVS2G* → *A*, и *exon 5 C* → *T*, не выявлено существенных различий между *IL6* генотипами или гаплотипам, ИМТ и риском развития РМЖ. Однако выявлены существенные ассоциации между отношением объем талии/объем бедер и *IL6 -174 G* → *C* генотипом для риска развития РМЖ. Эти ассоциации выявлялись у женщин в постменопаузе. Женщины с отношением объем талии/объем бедер > 0.9 и *IL6 -174GG* генотипом имели более чем в три раза больший риск развития РМЖ по сравнению с женщинами с параметрами отношения объема талии/объему бедер < 0.8 и *-174 GG* генотипом [499]. Диаметрально противоположные результаты получены В. Iacopetta у женщин Австралии. Авторы показали, что гомозиготный *-174 CC* генотип достоверно ассоциирован с низкой гистологической дифференциацией, с большим размером опухоли и низким содержанием рецептора эстрогена. Кроме того, у *-174CC* гомозиготных пациенток уровень выживаемости был ниже. Авторы связывают низкий уровень интерлейкина в опухолевой ткани с более агрессивным фенотипом [276]. Подобные разногласия в разных исследовательских группах можно связать не только с популяционными особенностями, но и с типом анализируемых опухолей, гормональным статусом пациенток.

IL10 продуцируется Th-1 и Th-2, моноцитами, макрофагами и имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом. *IL10* снижает активность Th-1 в большей степени, чем Th-2. При различных опухолях отмечено повышение уровня *IL10* и снижение активности Т-киллеров, экспрессии HLA антигенов, ослабление процесса презентации опухоль-ассоциированных антигенов. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет *IL10* синергичен с *IL 4*. При различных опухолях отмечено повышение уровня *IL10*, при этом считается, что повышение уровня продукции *IL10* является плохим прогностическим признаком и сочетается с выраженной опухолевой прогрессией

[138]. Анализ экспрессии mRNA *IL10* у пациентов с РМЖ показал, что высокий уровень экспрессии коррелирует с высоким сывороточным уровнем *IL10* и достоверно ассоциируется с развитием заболевания и с клинической стадией [242]. С другой стороны, специфический генотип, характеризующийся низкой экспрессией *IL-10 -1082AA* авторы связывают с более неблагоприятным клиническим течением заболевания [149,224]. Показано, что у женщин с более высокой экспрессией *IL-10*, обусловленной генетическим полиморфизмом, риск развития рака молочной железы значительно ниже [138,333]. Есть сообщения о риске развития РМЖ у женщин с *-1082AA* генотипом, отвечающем за низкую транскрипционную активность гена, но не найдено ассоциаций с размером опухоли и возрастом пациенток, гистологическими характеристиками и уровнями эстрогена и прогестерона. По другим данным, *TCATA* гаплотип с низкой промоторной активностью, включающий 5 полиморфных позиций *-3575,-2763,-1082,-819 и-592*, является протективным в отношении развития РМЖ, но не является сдерживающим прогрессию заболевания в случае развития патологии [263,333]. Анализ другой полиморфной позиции показал, что *IL-10-592 AA* генотип ассоциирован с низким риском развития РМЖ, однако не связан с размером опухоли, гистологической градацией, эстрогеновым или прогестероновым рецепторным статусом и возрастом при постановке диагноза [333]. Анализ трех полиморфных позиций *-1082A/G, -819T/C, -592A/C* у Китайских пациенток с РМЖ в показал, что *IL-10* промоторный полиморфизм скорее влияет на прогрессию заболевания, чем на риск его развития [316]. Кроме того, наличие *IL10-592 AA* и *IL10-819 TT* генотипа способствовали цитотоксическому повреждению печени у РМЖ пациенток после химиотерапии [343].

Провоспалительный цитокин TNF- α играет центральную роль в развитии воспалительных и неопластических процессов и обладает широким спектром активностей, включающих противоопухолевые и канцерогенные свойства [63,556]. Известно, что TNF- α вызывает цитолиз и обладает цитостатическим действием в отношении клеток опухоли молочной железы *in vitro*, вызывает

геморрагический некроз трансплантированных опухолей у экспериментальных животных. Кроме возможности непосредственно вызывать цитолиз, также усиливает экспрессию на клеточной поверхности антигенов HLA II класса и опухолеассоциированных антигенов, способствуя тем самым развитию более интенсивного иммунного ответа на опухоль [63]. Однако дисрегуляция и гиперпродукция TNF- α способствует развитию и прогрессии неопластических процессов, активируя ангиогенез, индуцируя гормональную среду, способствующую развитию опухоли, активируя взаимодействия опухолевых клеток с клетками и ВКМ стромы и т.д [556]. Высокие уровни TNF- α определяются в сыворотках больных РМЖ, и ассоциированы с прогрессией роста опухоли [104]. Известно, что ряд полиморфизмов гена *TNF- α* , обусловленных однонуклеотидными заменами в его промоторном регионе, оказывают влияние на уровень экспрессии гена, «минорные» аллели -863A, -308A, -238A связывают, как правило, с повышенным уровнем экспрессии *TNF- α* [543]. Обнаруженные ранее ассоциации аллельных вариантов гена *TNF- α* с РМЖ нередко несут противоречивый характер, что обусловлено различиями в дизайне исследований, гетерогенностью групп больных РМЖ, различной этнической принадлежностью обследованных лиц, и часто требуют подтверждения в более масштабных исследованиях [104,502]. Так, была установлена тенденция к повышению частот генотипов, несущих «минорный» аллель -238A, среди больных РМЖ по сравнению с контролем в индийской популяции [314], и по сравнению с группой пациенток, страдающих доброкачественными формами опухоли молочной железы в хорватской популяции [495]. В ряде исследований было установлено отсутствие взаимосвязи полиморфизмов C-863A, G-308A и G -238A гена *TNF- α* с развитием и прогрессией РМЖ [104,425]. В масштабных популяционных исследованиях, предпринятых в польской и северо-американской популяциях, включивших более 5000 случаев РМЖ, было продемонстрировано отсутствие достоверной ассоциации полиморфизма G-308A с развитием РМЖ [219]. Согласно ряду последних российских исследований, аллель *TNF -308A*, связанный с повышенным уровнем транскрипции, обнаружен у 25,8% больных раком

молочной железы. Установлено, что в группе больных с III стадией заболевания общая выживаемость для носителей *TNF -308A* значительно выше, чем у носителей гомозигот по аллелю *TNF -308G* (5-летняя выживаемость). Полученные данные позволяют рассматривать полиморфизм *TNF -308G*→*A* промоторной области гена *TNF* как возможный дополнительный прогностический признак при раке молочной железы [44]. Показано, что группа больных наследственным РМЖ достоверно отличается повышенной частотой аллелей *TNF -308A* и *TNF α 2* и пониженной частотой аллеля *TNF α 0* как от группы доноров, так и от больных спорадическим РМЖ, причем, за счет опухолей инфильтративно-долькового типа. Напротив, спорадический РМЖ достоверно отличается от семейного РМЖ и доноров повышенной частотой аллеля *TNF α 7* за счет инфильтративно-протокового РМЖ. Высказано предположение, что, во-первых, полиморфизмы *TNF- α* могут быть связаны с развитием различных гистологических типов РМЖ, и, во-вторых, повышенный уровень экспрессии *TNF- α* может играть определенную роль в патогенезе наследственного РМЖ [43].

Таким образом, не вызывает сомнения значимость цитокинов и их функционального полиморфизма в развитии, прогрессии, в том числе в лимфогенном метастазировании, размере первичной опухоли, степени злокачественности и исходе заболевания. Однако исследования требуют более четкого описания и анализа исследуемых групп, учет особенностей каскадных молекулярных взаимодействий при исследовании полиморфизма определенных цитокинов.

1.7.3. Матричные металлопротеиназы и особенности аллельного полиморфизма кодирующих их генов при раке молочной железы

Злокачественные опухоли характеризуются инвазивным ростом и способностью к метастазированию. Деградация базальной мембраны и стромы – ключ, необходимый для начала этих процессов [130,182]. Многие опухоли имеют локально увеличенные уровни ММР, способных разлагать любой белок матрикса,

что позволяет многим исследователям связать их с инвазивным фенотипом опухоли [116, 386, 562]. Несмотря на динамичный характер содержания MMP в тканях и биологических жидкостях, базовый уровень его синтеза и экспрессии у человека зависит от генетических факторов. Семнадцать исследований *MMP1* (-1607) *1G/2G* и его ассоциации с метастазами проведено при онкологических поражениях различной локализации. Выявлены существенные ассоциации: при наличии у пациентов *2G/2G* генотипа увеличивался риск развития метастазов при РМЖ. В стратифицированном анализе, основанном на этнической принадлежности пациентов, выявлена сильная ассоциация между метастазированием и *1G/2G* полиморфизмом в Европейских популяциях, однако, эта ассоциация терялась в Азиатских популяциях [351].

Опухоли различной локализации связывают в основном с наиболее исследованными типами металлопротеиназ MMP2 и MMP9 [194]. В клинических исследованиях присутствие больших количеств активной MMP2 связывают с инвазивными раком молочной железы [29]. У женщин в нормальной грудной ткани практически не регистрируется экспрессия MMP2, в отличие от пациенток с РМЖ, когда MMP2 экспрессия фиксируется и в опухолевых клетках, и в окружающих стромальных клетках [108,211,335,431]. Кроме того, в сравнении со смежными тканями грудной железы, отмечено постепенное увеличение экспрессии MMP2 от неагрессивных до агрессивных раковых образований, MMP2 уровень экспрессии значительно выше в опухолевой грудной ткани по сравнению с другими тканями молочной железы [215,250], а уровень MMP2 значительно выше в пораженной опухолью ткани железы, чем в группе здоровых [334]. Полиморфизм промоторного региона *MMP2* гена, регулирующий уровень экспрессии белкового продукта, возможно, играет определенную роль в предрасположенности и характере течения РМЖ. В немногочисленных исследованиях при РМЖ, как правило, анализируется значение только одного полиморфизма *MMP2-1306* [121,181,340,463,594]. Данные латиноамериканцев говорят об отсутствии ассоциации заболевания с *MMP2* полиморфизмом [463]. В тоже время, аналогичное исследование среди мексиканских женщин показало

значительно увеличенный риск РМЖ у пациенток с -1306 CC генотипом [181]. Китайскими исследователями на большой группе показано значительное снижение риска развития РМЖ для носителей $\text{MMP2 } -1306\text{ T}$ аллельного варианта [594]. В противовес этим данным, у шведских женщин, не выявлено какой-либо закономерности в распределении частот генотипов MMP2 гена [340]. При исследовании 6066 Китайских женщин, было выявлено два новых MMP-2 полиморфизма ассоциированных с РМЖ. Пониженный риск развития заболевания выявлен для женщин с минорным гомозиготным вариантом в полиморфной позиции rs11644561 ($G \rightarrow A$) относительно женщин с доминантной гомозиготой, сниженный риск развития патологии для женщин с минорной гомозиготой rs11643630 ($T \rightarrow G$) по сравнению с доминантной гомозиготой. Редкий минорный гаплотип этих позиций значительно снижал риск РМЖ. Кроме того, минорный гомозиготный вариант полиморфной позиции $-1306\text{ C} \rightarrow \text{T}$ имел тенденцию усиливать риск развития заболевания в этой популяции [121]. Показаны и иные закономерности распределения MMP2 генотипов. $\text{MMP-2} -1306\text{ TT}$ гомозиготные пациентки отличались меньшими размерами первичной опухоли и имели более низкие концентрации эстрогенового рецептора (ER) по сравнению с пациентками с MMP-2-1306 CC или CT генотипом. $\text{MMP-2 } -1306\text{ TT}$ гомозиготный вариант связан с различным выживанием в зависимости от ER статуса опухоли. Для пациентов с ER отрицательными опухолями, MMP-2-1306 TT генотип ассоциирован с низким выживанием по сравнению с CC или CT генотипами, а для пациентов с ER положительными опухолями, MMP-2-1306 TT генотип - с тенденцией лучшего выживания по сравнению с CC или CT генотипами [239,585].

$\text{MMP } 3$ (стромелизин 1) играет важную физиологическую роль в дифференцировке молочной железы и в формировании ее разветвленной структуры. При культивировании клеток молочной железы *in vitro*, чтобы стимулировать разветвление, требуются факторы роста и $\text{MMP } 3$, причем никакая другая протеаза не может ее замещать [491]. Индуцированная продукция $\text{MMP } 3$ эпителиоцитами молочных желез приводила к формированию злокачественного

фенотипа. Ряд исследователей считают MMP 3 естественным коканцерогенным фактором [29].

При исследовании *MMP3-1171 5A/6A* и его ассоциации с процессом метастазирования при разных типах опухолей, включая РМЖ, показано, что женщины с генотипом *5A6A* или *6A6A* имели ниже риск развития метастазов. Эта ассоциированность сохранялась и при стратификации по типам опухолей [223,265,322,503].

MMP 9 (желатиназа В) в здоровых растущих и регенерирующих тканях играет ведущую роль в ангиогенезе, растворяя стромальные элементы, тем самым прокладывая путь для растущих капилляров. MMP 9 обеспечивает ангиогенез и в опухолевой ткани, тем самым способствуя ее росту. Кроме того, MMP 9 играет прямую роль в эпителиальном онкогенезе. Продукция MMP 9 опухолью коррелирует с ее злокачественным фенотипом и способствует выживанию опухолевых клеток за счет участия MMP 9 в ангиогенезе [29]. Предполагается, что фенотип опухоли при РМЖ может быть связан с функциональным полиморфизмом в *MMP 9* гене. Показано, что у пациенток с РМЖ *T* аллельный вариант *MMP-9 C-1562T* промоторного региона гена связан с развитием опухоли, прогрессией и агрессивным фенотипом опухоли и может рассматриваться как маркер прогрессии заболевания [445,471]. Однако при учете гормонального статуса опухоли показано, что при непротоковом раке при положительном ER статусе и отсутствии *TP53* мутации *MMP-9 -1562 T* могут быть связаны с особенностями хорошего прогноза [239]. Китайские исследователи выяснили, что *MMP9 rs3787268 GA+AA* генотип достоверно связан с плохим прогнозом. Кроме того, среди пациенток с ER + / HER 2 - , *rs3787268 GA+AA* генотипами и *rs17577 GG* генотипом уровень безрецидивной выживаемости был ниже [209].

Таким образом, результаты ассоциированности различных *MMP* полиморфизмов с метастазированием довольно противоречивы, что можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, популяционные и расовые различия, включая генетический фон и факторы окружающей среды в

представленных мировых исследованиях. Во-вторых, небольшие размеры исследованных групп некоторых исследований могут вызывать ложноположительные или ложноотрицательные ассоциации. В-третьих, различные механизмы взаимодействия MMP и микроокружающей среды в различных солидных образованиях могут объяснять, почему MMP полиморфизмы по-разному проявляются при метастазировании. В-четвертых, некоторые опухоли, могут находиться под влиянием определенных внешних факторов, включая гормональный фон.

1.7.4. Ассоциированность функционального полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов с раком молочной железы

В настоящее время не вызывает сомнения, что помимо генов, обуславливающих развитие заболевания с высокой степенью вероятности, как например мутации в генах BRCA I и BRCA II, продукты которых участвуют в репарации ДНК, существует и другой тип генов, обладающий ассоциированностью с целым рядом заболеваний, в том числе онкологической природы, и проявляющихся либо под влиянием определенных условий внешней среды, либо на определенном этапе уже развившегося заболевания. Именно к такой группе генов относится *VEGF*, ответственный за неоангиогенез и лимфангиогенез в опухолевых тканях. Показано, что экспрессия фактора роста эндотелия сосудов регулируется продукцией BRCA-1. Нормальный белок BRCA-1 является супрессором промоторной активности *VEGF* через ER- α субединицу, и регулирует секрецию VEGF в клетках опухоли. Продукция мутантного *BRCA-1* не влияет на *VEGF* экспрессию [569]. Транскрипция *VEGF* находится и под негативным контролем p53 и существенно повышена в опухолях, имеющих мутации данного гена [579]. В ряде исследований было показано, что повышенный уровень экспрессии *VEGF* коррелирует с высокой плотностью капиллярной сети опухолевого узла, поздними стадиями заболевания, поражением регионарных лимфатических узлов и, как следствие этого, с низкой

постоперационной выживаемостью больных. VEGF является главным фактором, индуцирующим образование новых сосудов в опухоли путем стимулирования деления и миграции эндотелиальных клеток близлежащих сосудов. Экспрессия *VEGF* в злокачественных опухолях сочетается с увеличением количества метастазов и укорочением безрецидивной выживаемости [569]. Ассоциированность с полиморфизмом гена *VEGF* описана для многих онкопатологий [255,289,522]. При РМЖ повышенный уровень VEGF в периферической крови и усиление экспрессии *VEGF* в опухолевых тканях коррелирует с повышением плотности микрососудистой сети в опухоли и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, в том числе с агрессивным ростом опухоли, рецидивами, метастазированием и снижением выживаемости [151,207,349,373,440,569]. Продемонстрировано влияние полиморфизмов *C-2578A* и *C+936T*, картированных в регуляторных областях гена *VEGFA* на уровень его экспрессии и уровень медиатора в плазме здоровых доноров и больных РМЖ. Аллель *-2578C* связывают с повышенным уровнем экспрессии гена *VEGFA*, а аллель *+936T* – со сниженным уровнем продукции VEGF и его низким содержанием в плазме [331,456,480]. Во многих исследованиях оценивалась ассоциированность *VEGF* полиморфизма с риском развития и характером протекания рака молочной железы [283,288,321,323,502]. Причем, одни выявляют различия между пациентками и здоровыми, в других исследованиях представлены ассоциации с наличием гормонального статуса больных РМЖ женщин, в третьих особенности полиморфизма связывают с наличием или отсутствием метастазирования. Так, показана ассоциированность высоко экспрессирующего генотипа *VEGF-2578 CC* среди пациенток с ER +/PR + статусом и высказано предположение, что наследование *VEGF-2578C* аллельного варианта гена может служить независимым фактором риска как развития РМЖ, и предвестника агрессивного течения заболевания [305]. Выявлена ассоциированность *-2578AA* полиморфной позиции с позицией *-634 GG* гена *VEGF* и корреляция *-634GG* и *-2578AA* генотипов с менее агрессивным течением опухолевого процесса, что, возможно, объясняется более низкой

экспрессией гена *VEGF* у пациентов с данным генотипом и, соответственно с низкими сывороточными уровнями *VEGF* [103,480]. Кроме того, выживаемость пациенток с *VEGF-2578 AA* генотипом выше, чем с противоположным генотипом [361]. Для женщин в постменопаузе Американской Ассоциацией Рака было показано достоверное повышение частоты *VEGF-2578 CC* генотипа при исследовании инвазивного рака молочной железы [283]. Однако в ряде исследований представлены результаты, опровергающие какую либо связь полиморфизма гена *VEGF* с заболеванием, либо индивидуальными особенностями течения болезни [166,558]. Различия в представленных результатах, вероятно, связаны не только с неоднородностью исследуемых групп, но и с определенными популяционными различиями. Особенный интерес представляет полиморфизм 3' регуляторного региона гена в полиморфной позиции +936, регулирующий уровень экспрессии гена. До конца не ясен механизм такого влияния. Рассматриваются несколько возможных вариантов: (а) транскрипционная теория- замена *C*- на *-T* может изменять потенциальный сайт связывания транскрипционного фактора либо приводит к потере специфичной последовательности для фактора транскрипции; (b) посттранскрипционная теория -замена *C*- на *-T* может приводить к изменению структуры mRNA; (c) *C +936 T* полиморфизм может находится в неравновесном сцеплении с каким-либо полиморфизмом в другой позиции гена [336,373,456]. Krippl P. показал, что *+936T* аллельный вариант гена является протективным в отношении метастазирования. Пациентки с гистологической градацией опухоли 1-2 и с *+936CT+ TT* генотипом имели более низкий риск метастазирования, чем пациентки с *+936CC* генотипом при десятилетнем наблюдении. Вероятно, протективный эффект *VEGF +936T* варианта гена может объясняться слабым ангиогенезом, обусловленным низкой экспрессией *VEGF*. Причем, подобный протективный эффект не наблюдался у пациенток с 3-4 гистологической градацией опухоли, что связывают с изменением сигнальных путей опухолевой ткани в зависимости от ее дифференциации [323].

Таким образом, интерес исследователей и полученные ими результаты указывает на сложную роль сосудистого эндотелиального фактора роста и полиморфизма кодирующего его гена в ангиогенезе при РМЖ. Одновременный учет гормонального баланса у пациенток с РМЖ, баланса гормональных рецепторов в опухолевых тканях, генотипа пациентки по полиморфным участкам генов факторов регуляции ангиогенеза, при дальнейшем клиническом анализе, может позволить разработать достоверные персонализированные прогностические критерии характера течения опухолевого процесса у каждой конкретной пациентки.

1.8. Иммуногенетические механизмы и роль процессов воспаления при развитии ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит (РА) – системное хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием воспаления синовиальной оболочки. РА – одно из наиболее распространенных заболеваний поражающего суставы, которым страдает от 0,5% до 1% населения планеты и затрагивающее граждан трудоспособного возраста. Женщин это заболевание поражает в 2-3 раза чаще, чем мужчин. В настоящее время принята гипотеза, согласно которой процесс инициации РА связан с иммунным ответом Т-лимфоцитов на какие-либо антигены. В последние годы активно обсуждается роль средовых факторов, курения, характера питания, уровня доходов, однако представленные данные больше свидетельствуют о влиянии на течение заболевания, но не на его возникновение [74,311,505]. Хотя кажется высоко вероятным, что факторы окружающей среды должны вызывать развитие РА у генетически предрасположенных индивидуумов, фактических доказательств этого предположения пока нет. Фактически, развитие РА обеспечивается провоспалительными Th1 клетками, которые характеризуются продукцией IL2, IF- γ и лимфотоксина- α , в условиях нарушенной дифференцировки Th2 клеток, вырабатывающих противовоспалительные цитокины IL4 и IL5. Поэтому

изменение баланса Th1/Th2 клеток в пользу противовоспалительных Th2 клеток рассматривается как клинически выгодное [74,236]. На способности модулировать Th1/Th2 баланс основаны базисные препараты для лечения РА [184]. В патогенезе РА существует определенная иерархия экспрессии цитокинов, приоритет в которой отдается провоспалительным цитокинам, которые вносят весомый вклад в процессы деградации костной и хрящевой ткани [235]. Первоначальный цитокин TNF- α , синтезируемый как мембрансвязанный протеин, преимущественно продуцируется синовиальными макрофагами и его конкретный стимулирующий агент на сегодняшний день точно не определен [424]. Центральными провоспалительными цитокинами, ответственными за формирование деструктивного клеточно-гуморального потенциала в синовиальной оболочке, являются TNF- α и IL1. TNF- α стимулирует производство IL1 и других провоспалительных цитокинов и их посредников. В свою очередь, IL1 стимулирует производство TNF- α [455]. Они вырабатываются активированными Т-клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами. TNF- α способствует высвобождению и других провоспалительных цитокинов, включая IL6 и IL8, высвобождению и активации разрушающих хрящ MMP, экспрессии молекул адгезии, которые обеспечивают миграцию клеток в воспаленную ткань. Поэтому в воспалительном процессе при РА именно IL1 и TNF- α отводится основная роль. Они выявляются и в синовиальной ткани и в синовиальной жидкости. TNF- α и IL1 стимулируют активацию Т и В-ячеек, стимулируют гепатоциты. TNF- α ответствен за воспалительные и пролиферативные аспекты, а IL1 ответствен за деструктивные аспекты при РА [140,168]. Сильная местная экспрессия TNF- α приводит к хроническому воспалению с резорбцией ткани. TNF- α стимулирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что является мощным иммуномодулятором резорбции костной ткани, служит маркером генетической предрасположенности к РА [461]. IL1 - мощный стимулятор остеобластов, синовиоцитов и хондроцитов, он усиливает болезнетворные процессы при РА. Его плазменные уровни коррелируют с активностью болезни, это - ключевой

посредник синовиального воспаления, формирования паннуса и разрушение костной и хрящевой ткани. Уровни IL1 всегда выше у эрозийных пациентов с РА [424]. Хотя в последние годы спектр приписываемых TNF- α и IL1 биологических эффектов несколько сузился за счет рассредоточения их функций среди других интерлейкинов и интерферона-гамма, однако они по-прежнему считаются ключевыми фигурами цитокинового каскада [74,201, 382,501,593]. Другие провоспалительные цитокины также играют важную роль в развитии РА, они ответственны за активацию каскада ферментативных реакций в синовиальной жидкости, которая стимулирует деградацию костной ткани. Обладая собственной провоспалительной активностью, IL1 и IL2 стимулируют выработку других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов со смещением баланса в пользу первой группы [424]. Связующим звеном между активацией клеточного и гуморального иммунитета является IL6, играющий важную роль в дифференциации В-клеток в клетки, секретирующие антитела. Показано, что уровни IL6 положительно коррелируют с уровнями ревматоидного фактора (РФ). Этот цитокин стимулирует дифференциацию и пролиферирование стволовых клеток и В лимфоцитов. IL6 играет роль в процессах регуляции метаболизма и стимуляции костной резорбции. Кроме того, IL6 участвует в индукции синтеза СРБ и активации Т лимфоцитов, активации роста и дифференцировки гемопоэтических клеток предшественников и быстрого увеличения синовиальных фибробластов [200,204,287]. IL6 присутствует в высокой концентрации в синовиальной жидкости и ткани. У пациентов с РА IL6 участвует в процессе деградации суставного хряща, т.к. блокирует пролиферацию хондроцитов и формирование протеогликанов. У пациентов с РА IL6 ответствен за появление лихорадки и катаболизм, провоцирующие кахексию [424]. Воспалительный процесс протекает при непосредственном участии мигрировавших в сустав лейкоцитов. Под действием IL8 и при фагоцитозе иммунных комплексов и продуктов деградации повышается функциональная активность нейтрофилов с образованием активных форм кислорода, высвобождением лизосомальных ферментов и продукцией

простагландинов и лейкотриенов. Накопление мембранотоксичных реактивных форм кислорода связывают и с повреждением тканей, ишемизированных вследствие хронически повышенного внутрисуставного давления (подобно описанному для ишемизированного миокарда) [74,529,571]. Противовоспалительный цитокин IL10 действует как отрицательный аутокринный регулятор TNF- α других провоспалительных цитокинов [455].

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 [415,478,527]. Непосредственно деструктивное действие на внутрисуставные ткани оказывает паннус, где в основном и синтезируется VEGF синовиальными фибробластами, которые стимулируются такими провоспалительными цитокинами, как TNF- α и IL1 [486]. Значительное увеличение синтеза VEGF при РА описано во многих работах, причем сывороточные уровни коррелируют с тяжестью заболевания и стадией заболевания [415,437,506,534]. Молекулярные механизмы участия VEGF в патологическом ангиогенезе РА до настоящего времени не до конца выяснены. При развитии аутоиммунного процесса на ранней стадии РА, воспаление может сопровождаться гипоксией синовиальной ткани, которая может привести к секреции гидролитических ферментов, увеличивающих сосудистую проходимость и ускорение воспалительного процесса. Поскольку VEGF является эндотелиальным клеточно-специфичным фактором ангиогенеза, потенциальная возможность для секреции VEGF может быть критической в иницировании РА. Достоверно подтверждено состояние постоянной гипоксии в пределах ревматического сустава, могущее далее стимулировать экспрессию VEGF и ангиогенез. При РА сывороточная концентрация VEGF выше, чем у здоровых и коррелирует со стадией болезни и маркерами воспаления, таких, как скорость оседания эритроцитов, СРБ. Высокий уровень mRNA VEGF и экспрессии белка локализованы на границе эндотелиальных клеток в ревматической синовиальной ткани [111,338,506]. В пределах гиперпластической синовиальной ткани

отмечается большое количество новых кровеносных сосудов, однако это не подразумевает, что увеличение концентрации VEGF и обильное новое формирование сосудов увеличивает восприимчивость к аутоиммунным расстройствам. Усиленный ангиогенез скорее результат воспаления и последующей гипоксии [421].

Помимо VEGF, составляющие паннус клетки, в первую очередь синовиоциты, секретируют множество деструктивных ферментов. Наибольшее значение среди них имеют металлопротеиназы. Эти ферменты действуют на коллаген и протеогликановый матрикс, разрушая основное внеклеточное вещество суставного хряща [83,363]. MMP вносят свой вклад в деструкционные процессы при РА, непосредственно деградируя хрящ и кость и косвенно способствуя ангиогенезу [282,309]. Концентрации MMP в синовиальной жидкости пациентов с РА в несколько раз выше, чем в сыворотке [238]. В синовиальной жидкости пациентов наблюдают увеличенные уровни MMP 1, 2, 3, 9, причем MMP 2 стимулирует синтез MMP 9, а MMP3 стимулирует MMP1 [281,292]. Показано, что уровень MMP2 коррелирует с ранними эрозиями, а уровень MMP9 с более поздними [228]. Сывороточные уровни MMP1 и MMP3 коррелируют с активностью болезни [238]. IL1 и TNF- α также синергически участвуют в этом процессе, повышая продукцию матричных металлопротеиназ хондроцитами и стимулируя резорбцию кости путем активации остеокластов. Кроме того, IL1 повышает выработку индуцибельной NO-синтетазы и содержание оксида азота, высокий уровень которого способствует гибели хондроцитов – клеток, ответственных за ремоделирование хряща [236]. Можно предположить, что в организме генетически восприимчивого индивидуума вследствие нарушений регуляции иммунного ответа происходит задержка разрешения острого воспалительного процесса в суставах (клинически явного или скрытого), вызванного любым из триггерных факторов (травма, инфекция, пищевой антиген и т. п.). Острое воспаление трансформируется в хроническое, протекающее далее по аутоиммунному механизму, в отличие от не предрасположенных к РА субъектов, у которых острый процесс в условиях нормальной иммунорегуляции

заканчивается полным выздоровлением [74]. К настоящему времени накопилось достаточно доказательств значения генетической предрасположенности к РА. У близких родственников больных РА заболевание развивается в 3-8% случаев, что в несколько раз выше, чем в популяции. Относительный риск развития РА у монозиготных близнецов в 12-62 раза выше, чем у несвязанных индивидуумов, а у дизиготных близнецов с разделенными только на 50% генами риск РА выше в 2-17 раз [74]. Считается, что генетический вклад в этиологию РА от 15% до 30% [286,575]. Однако, РА вряд ли можно назвать классическим генетическим заболеванием. Скорее это полигенное и генетически гетерогенное заболевание, где множество различных генов и их комбинаций предрасполагает к РА и они могут существенным образом отличаться у разных пациентов. Кроме того, некоторые гены скорее влияют на тяжесть, чем на возникновение РА [455]. Разнообразие вклада различных генетических факторов, вовлеченных в развитие РА, могут выражаться в изменчивости характера протекания болезни, выраженной клинически, ответе на лекарственную терапию. В последние годы доминирующей является точка зрения, что HLA генотип, признанно ассоциированный с РА, скорее определяет особенности течения заболевания, а не его возникновение. Характер же течения РА отражает формируемый HLA системой тип иммунорегуляции [501,575]. Имеются данные об ассоциированности с РА и других генов, регулирующих иммунный ответ, таких, как гены цитокинов [200,455].

1.8.1. Особенности аллельного полиморфизма генов цитокинов, у пациентов с ревматоидным артритом

IL1 - один из наиболее мощных провоспалительных цитокинов, обладающий несколькими биологическими функциями [141,591]. Предполагается, что только несколько однонуклеотидных полиморфизмов могут быть задействованы в патогенезе РА. Выявлено увеличение частоты минорного аллельного варианта *IL-1B* (+4845) или *IL-1B* (+3953) у пациентов с

РА и и более выраженные деструктивные процессы у этих пациентов [141]. Полиморфизмы *IL-1* (-889), *IL-1* (+4845), *IL-1* ' (+3953) и *IL-1RA VNTR* алель 2 связывают с возможностью регулировать уровень экспрессии и за счет этого влиять на силу воспалительного ответа [187,267]. Кроме того, аллельный вариант +3953T связывают с повышенным уровнем экспрессии *IL-1*, более выраженной активностью болезни, с высоким уровнем костного ремоделирования, более низкой минеральной плотностью кости (BMD). Вероятно, *IL-1* +3953 полиморфизм гена может быть определенным генетическим маркером восприимчивости или тяжести деструктивных процессов при РА. Кроме того, *IL-1* +3953 полиморфизм рассматривается при сердечно-сосудистых осложнениях у пациентов с РА. *IL1β* -511C аллельный вариант, напротив, ассоциирован с легким течением болезни [424]. У Турецких пациентов показана ассоциированность полиморфного варианта *IL-1 b C+3953T* при отсутствии любого *IL-1 b T-31C* в генотипе [99]. С другой стороны, Tulusso не выявил каких либо ассоциаций между развитием РА и полиморфизмом и *IL-1 b T-31C*, *IL-1 b C-511T* [538]. Уровень экспрессии TNF-α ассоциирован с полиморфизмом промоторного региона гена и влияет на предрасположенность к РА. Гомозиготные генотипы некоторых выявленных в промоторном регионе гена полиморфизмами (-1031,-863,-857,-575,-376,-308,-244,-238, +70, +489.-238GG и +489GG) связывают с более серьезными эрозивными процессами [196,329,424]. Показано, что *TNF-α-238 GG* генотип ассоциирован с более серьезными суставными эрозиями в сравнении с пациентами с *GA* и *AA* генотипами [455,540], а *TNF-α -308A* аллельный вариант, ассоциированный с повышенным уровнем экспрессии гена, может быть маркером развития РА у Тайванских, Мексиканских и ряда европейских популяций [455,461,551,574]. У пациентов северного Китая выявлена связь *TNFα-308* и *TNFα-863* с РА и выявлено несколько сложных генотипов, ассоциированных с заболеванием: *CT/TT/CC/GG/AC/CC*, *CT/TT/GC/AA/AC/CT* и *CT/CT/CC/GA/AC/CC* генов *IL1β-31*, *IL1RN*, *IL6-572*, *IL6R-183*, *IL6R-exon1* и *TNFα-857* [581]. Показаны слабые ассоциации *TNF-α +489 GG* генотипа с более сильными эрозийными

процессами и плохим исходом болезни [355,455]. Другие полиморфизмы промоторного региона гена, такие, как *TNF- α -1031 T/C*, *-863 C/A*, *-857 C/T* или *+1304 G/A* также могут вносить свой вклад в развитие РА, участвуя в регуляции уровня продукции в составе сложных гаплотипов, поскольку потенциально могут находиться в неравновесном сцеплении с генами HLA региона [85, 327,404,455, 500 ,543]. Несколько полиморфных позиций *IL-6* исследовались у пациентов с РА (*-174G/C*, *-373A9T11*, *-572G/C*, *-597G/A* и *-634C/G*). Показано, что полиморфизм *IL-6-174G/C* наиболее значим в патогенезе болезни. Этот полиморфизм расположен в DNA- связывающем сайте *NF-IL6* и способствует взаимодействию фактора транс крипции с эстрадиол/эстрогеновым комплексом рецептора, регулирующим уровень экспрессии *IL-6* гена. *IL-6-174G/C* полиморфизм рядом авторов рассматривается как генетический маркер предрасположенности развития болезни. С патогенезом РА связывают как *IL-6-174C* аллельный вариант гена [424,455, 540], так и *IL-6-174G* аллельный вариант [212]. В ряде исследований каких-либо закономерностей распределения частот генотипов и аллелей *IL6* у Испанских и Шведских пациентов с РА не выявлено [177,426].

Промоторный полиморфизм *-1082 G/A*, *-819 T/C* и *-592 A/C* гена *IL-10*, влияет на уровни произведенного цитокина. Гаплотип *-1082 A/ -819 C* связан с более низким уровнем экспрессии *IL-10* [521,592]. Генотип *IL-10-1082AA* связывают с высоким риском развития РА у европейских женщин. Предполагается что низкое содержание *IL-10* может способствовать развитию РА за счет смещения баланса в сторону воспалительных цитокинов [418,540]. Выявлена ассоциативная связь *IL-4-590T* аллельного варианта гена с РА в Колумбийской этнической группе [387]. Это может объясняться тем, что аллель *IL-4 T* ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии *IL-4* по сравнению с *IL-4 C* аллельным вариантом гена [271]. Не выявлено существенных различий между здоровыми индивидуумами и пациентами с РА при исследовании SNP *IFN-g A +874T*, *IFN-g C-899T*, *IL-1 a G+4845T* и *IL-1 b T-31C*, *IL-1 b C-511T*, *IL-1 b C+3953T* , *IL-10C-819T* , *IL-18C-607A* , *TNF a G-238A*. При этом показан

повышенный риск развития РА у пациентов с *IL-4-590TT* и *IL-4-590CT* генотипом, *IL-6-174GG* генотипом, а генотипы *IL-10-592AA* и *IL-10-1082AA* рассматриваются как высокие факторы риска развития РА [508]. В русской популяции исследования ассоциированности полиморфизма цитокинов с РА единичны.

1.8.2. Особенности полиморфизма генов матричных металлопротеиназ у пациентов с ревматоидным артритом

В ряде исследований показано, что сывороточные уровни MMP3 наиболее сильно увеличены у пациентов с РА по сравнению с другими металлопротеиназами. Увеличение сывороточных уровней регистрируется как на ранней стадии болезни, так и у пациентов с длительно протекающей и серьезной патологией [570]. MMP3 - основной MMP, ответственный за деградацию хрящевой ткани [170], поэтому предполагается, что *MMP-3* промоторный полиморфизм может быть прогностическим маркером предрасположенности к патологии и отражать тяжесть ее течения. При исследовании ассоциированности *MMP3* промоторного полиморфизма с РА у Французских пациентов выявлена ассоциированность этого полиморфизма с тяжестью и прогрессией болезни. Генотип *MMP-3 6A6A* ассоциирован с высокой прогрессией и сильным эрозированием, а *5A5A* генотип с низкой прогрессией болезни, подтвержденной радиографически и слабыми эрозивными процессами [170,370,372,402]. Аналогичные результаты получены при обследовании Египетских пациентов. *MMP3 6A6A* генотип свидетельствовал о тяжести течения болезни у пациентов с РА. Кроме того, достоверно чаще у пациентов встречался гаплотип *MMP1 2G/MMP36A*. Авторы предполагают, что *MMP1* и *MMP3* полиморфизмы могут быть ассоциированы именно с тяжестью РА [76]. Scherer S.(2010), напротив, при более высокой частоте *MMP3 6A* аллельного варианта гена у пациентов с РА, показал, что у пациентов с *MMP3 5A5A* генотипом более высокая частота экстраартикулярных проявлений чем у *MMP-*

36А6А гомозиготных пациентов. При этом, различий в частотах генотипов *MMP1* и *MMP 9* между пациентами с РА и здоровыми им не выявлено [476]. В ряде исследований показан эффект *MMP3 5A* аллельного варианта на увеличение сывороточного уровня MMP3, но при этом, ассоциаций между полиморфизмом и развитием патологии или ее тяжестью не выявлено [189,541]. По некоторым данным, полиморфизм промоторного региона *MMP1* не играет роли в предрасположенности к РА, но может быть связан с клиническим фенотипом [156,339]. Кроме того, *MMP1* полиморфизм ассоциирован с сывороточным уровнем MMP1 и MMP3 как самостоятельно, так и в гаплотипе *MMP-1 1G/MMP-3 5A* [157].

Относительно MMP2 показано, что РА пациенты и здоровые не отличались по распределению частот генотипов *-1575A/G*, *-1306C/T* и *-735 C/T*, а частота *MMP-2 -790 T* аллельного варианта гена достоверно выше у пациентов, относительно здоровых. У пациентов достоверно чаще встречался гаплотип *GCGC* в полиморфных позициях *-1575 G/A,-1306 C/T, 790 T/G,-735 C/T*, в то время как *GCTC* гаплотип превалировал в группе контроля [401,482]. При анализе нескольких SNP генов *MMP 1,2, 3, 7, 9, 13* в Испанской популяции, только частота *MMP2-1306 T* со сниженным уровнем белковой продукции увеличена у пациентов [462]. Вероятный эффект MMP2 защитного механизма – инактивация хемокинов (*CCL7* и *SDF1*), и как следствие- ограничение воспалительного ответа. Соответственно, низкий уровень продукции MMP2 не способствует защитным механизмам [374,375].

1.8.3. Особенности полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ревматоидным артритом

Полиморфизмы гена *VEGF* влияют на уровень белка VEGF и ассоциированы с предрасположенностью к ряду патологий. Связанная с гипоксией экспрессия VEGF увеличивается за счет транскрипционных и посттранскрипционных механизмов[420]. При анализе нескольких полиморфных

позиций *rs699947*, *rs833061*, *rs2010963* и *rs3025039* гена *VEGFA* показано, что *T* аллельный вариант *rs3025039* и *rs495366* ассоциированы с увеличенным риском раннего начала заболевания (< 40 лет). Эти ассоциации независимы от других факторов риска, таких, как пол, курение [156]. В другом крупном исследовании частоты *rs833070 A* аллельного варианта и *rs325010 C* аллельного варианта гена *VEGF* и частоты генотипов *GA rs833070*, *GC rs3025030*, *CT rs3025039* увеличены, а частоты генотипов *GG rs833070*, *GG rs3025030*, *CC rs3025039* уменьшены у пациентов с РА по сравнению со здоровыми. При этом не выявлено никаких различий частот генотипов при стратификации пациентов по степени осложнений, сывороточным маркерам или возрастом манифестации заболевания [359]. Анализ 3' нетранслируемого региона гена выявил ассоциированность *VEGF +936 T* аллельного варианта гена с риском развития РА. При делении пациентов с РА на две группы согласно продолжительности болезни, у пациентов с продолжительностью болезни дольше чем 12 лет частота *+936CC* генотипа была выше, чем *+936CT* и *+936TT*. Предполагается, что продолжительность жизни у носителей аллеля *T* ниже из-за возможных осложнений РА. Альтернативная гипотеза - неравновесная селекция. Анализ гаплотипов *VEGF*, включающих позиции *-2578* и *-1154* промоторной области, *-634* 5' нетранслируемого региона и *+936* 3' нетранслируемого региона показал, что гаплотипы *CGCT* и *AAGT* (*-2578*, *-1154*, *+634* и *+936* соответственно) чаще встречались у пациентов с РА до 43 лет [247].

Таким образом, сложности в борьбе с РА связаны, в том числе, и с недостаточным пониманием сложных генетических механизмов болезни. На основании клинических данных не представляется возможным выявить группу пациентов с быстро прогрессирующим РА. Поэтому, существует острая необходимость в маркерах ранней прогрессии болезни на основе генетических факторов. Определение полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов и других маркеров может быть очень многообещающим и полезным в анализе предрасположенности к развитию и характеру протекания РА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика обследованных групп

2.1.1. Пациенты с ишемической болезнью сердца

В исследование включены образцы ДНК больных ИБС, полученных в НИИ Терапии СО РАМН, г Новосибирск. Набор больных осуществлялся на базе 3 кардиологических отделений больниц Новокузнецка в период с января 2003 г. по июнь 2004 г. Все они являлись работниками металлургических комбинатов — трудились в неблагоприятных условиях труда. Обследованы 353 мужчины в возрасте от 35 до 84 лет (средний возраст больных $53,7 \pm 7,8$ года) с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), из них 223 с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе. Диагноз ИБС устанавливали на основании жалоб, по данным анамнеза, клинических, инструментальных и биохимических методов исследования в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Диагноз ОКС устанавливали по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000), включающих: а) типичный болевой приступ; б) изменения электрокардиограммы в 2 последовательных отведениях и более (высокоамплитудный зубец Т, отрицательный зубец Т, подъем сегмента ST, патологический зубец Q, депрессия сегмента ST, наличие зубца QR); в) динамические изменения в уровне ферментов (креатинфосфокиназа, ее фракция MB, тропонины Т и I). При дифференциальной диагностике между ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией ориентировались на уровень кардиоспецифических маркеров. Среди всех пациентов 173 пациента с ИМ с зубцом Q (77,6%) и 50 пациентов с ИМ без зубца Q (22,4%). «ИМ с Q»-крупноочаговый или трансмуральный, «ИМ без Q»-мелкоочаговый или субэндокардиальный. В исследование включены все пациенты с

подтвержденным диагнозом, подписавшие информированное согласие и указавшие в анкете национальность — русский.

2.1.2. Пациенты со стенозирующим коронарным атеросклерозом

В исследование включены образцы ДНК больных стенозирующим коронарным атеросклерозом, полученных в НИИ Терапии СО РАМН, г. Новосибирск. В исследование было включено 83 мужчины в возрасте 42-70 лет (средний $56,1 \pm 1,2$ лет) со стенозирующим коронарным атеросклерозом, верифицированным при проведении селективной коронароангиографии (КАГ) на ангиографической установке «Advantex LC/LP» (General Electric, США), без острого коронарного синдрома (ОКС) со стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК – жители Западной Сибири (г. Новосибирск, г. Омск, г. Тюмень, г. Барнаул, г. Томск, г. Красноярск, г. Кемерово), поступивших в клинику НИИ Патологии Кровообращения им. Е.Н. Мешалкина на операцию коронарного шунтирования (КШ). Критериями исключения пациентов из исследования были инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 6 месяцев, острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почечная недостаточность, онкологические заболевания. У 75% мужчин с коронарным атеросклерозом в анамнезе с давностью не менее 6 месяцев был перенесенный ИМ, причем у 30% из них было несколько перенесенных ИМ. У 25% мужчин в анамнезе не было ИМ, но была нестабильная стенокардия: у 10% – впервые возникшая стенокардия, у 15% – прогрессирующая стенокардия. Длительность ИБС у пациентов была от 1 до 40 лет, в среднем $7,1 \pm 1,3$ лет. Перед операцией КШ у всех мужчин (100%) была стабильная стенокардия напряжения: у 14% пациентов II ФК, у 70% – III ФК и у 16% мужчин – IV ФК. Таким образом, перед операцией КШ у большинства мужчин был III ФК стенокардии напряжения. Распределение пациентов в зависимости от стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) показало, что более чем у половины из них – у 58% определялась IIА стадия, у 30% мужчин – I стадия и у

12% - IIБ стадия ХСН. В зависимости от функционального класса ХСН распределение обследованных пациентов было следующим: I ФК определялся у 9% человек, II ФК – у 20%, III ФК – у 57% человек и IV ФК – у 14% мужчин.

При оценке наличия факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) у обследуемых мужчин оказалось, что у 88% из них была артериальная гипертензия (АГ). Уровень общего холестерина (ХС) крови был повышенным (<5 ммоль/л согласно Рекомендациям ВНОК, 2012 г.) у 73% мужчин, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС) выше 3 ммоль/л был у 78% обследованных. У 22% мужчин был сахарный диабет (СД) II типа. Средний индекс массы тела (ИМТ) в целом у всех обследованных пациентов был $30,2 \pm 2,5$ кг/м². Из 83 мужчин курили 43% и не курили 57%. Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании.

2.1.3. Пациенты с диабетом 2 типа.

Пациентки с диабетом 2 типа проходили обследование и лечение в Клинике НИИ Клинической и Экспериментальной Лимфологии СО РАМН, Новосибирск. В исследование включены 316 пациенток с СД 2 типа в возрасте от 28 до 70 лет (средний возраст $64,79 \pm 6,05$). Диагноз СД устанавливался по критериям ВОЗ (1999 г.). Продолжительность заболевания в группе $12,93 \pm 5,66$. У больных с верифицированным СД 2 типа определялась гликемия натощак и после еды, а также уровень гликированного гемоглобина А1с. При необходимости проводилось исследование С-пептида, антител к глутаматдекарбоксилазе и антиостровковых антител, для исключения латентного аутоиммунного диабета взрослых. 88 (27,85%) пациенток имели избыточную массу тела (ИМТ 25-30), 210 (66,46%) страдали ожирением (ИМТ более 30). У ,

136 (43,04 %) пациентки диагностирована ИБС, у 215 (68,04%) пациенток выявлена хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 23 (7,28 %) пациенток в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). В исследование не включались пациенты с

эндокринопатиями, болезнями экзокринной части поджелудочной железы и другими факторами риска симптоматических форм СД.

Обследованные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

2.1.4. Пациентки с раком молочной железы

В исследование включены образцы ДНК больных инфильтрирующим операбельным раком молочной железы (РМЖ) стадии T1-4N0-3M0 (395 человек), которые получали оперативное лечение в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск в 1996-2006 годах.. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, Женева, 2003).

Средний возраст женщин на момент заболевания составил $52,59 \pm 7,43$ лет (20–79 лет). У 143 (36,4%) женщин менструальный цикл был сохранен, а 258 (63,6%) находились в менопаузе. При гистологическом исследовании операционного материала у 310 (79%) человек был диагностирован инфильтрирующий протоковый, у 48 (12%) – инфильтрирующий дольковый рак, у остальных – единичные случаи других гистологических форм. Уницентрическая форма роста опухоли отмечена у 319 (81%) женщин, у 51 (13%) наблюдался мультицентрический рост опухоли (с учетом клинически невыявляемых случаев).

В семейном анамнезе 154 женщин выявлены онкопатологии различной локализации у родственников 1-3 степени родства, в том числе у 56 из них – наличие РМЖ в предыдущих поколениях (матери, бабушки), либо у сестер. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты больных. Сведения о сопутствующих заболеваниях и отягощенности семейного анамнеза взяты со слов пациента или из выписки из истории болезни или справки о предыдущем лечении, при их наличии у больного. Сроки наблюдения за больными составили 2-5 лет.

Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288), было получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН.

2.1.5. Пациенты с ревматоидным артритом

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) проходили обследование в Клинике НИИ клинической и Экспериментальной Лимфологии СО РАМН, Новосибирск. В исследование включено 162 женщины, больные РА, средний возраст $54,72 \pm 12,32$ лет. Средняя продолжительность заболевания $8,63 \pm 7,56$ лет. Дебют суставного синдрома в основном приходится на средний возраст. К моменту включения в исследование преобладала поздняя стадия РА (71%). Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) были 122 женщины (75,78%), при этом средняя концентрация РФ в сыворотке всех пациентов составила $207,22 \pm 201,01$ Ед/мл. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определялись в сыворотке 82,4% пациентов. По степени активности воспаления распределение пациентов составило: низкая ($DAS28 < 3,2$) - 4 пациента (2,47%), средняя ($3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$) - 46 пациент (28,39%), высокая ($DAS28 > 5,1$) - 112 пациентов (69,14%), при этом средний индекс DAS28 составил $5,85 \pm 0,84$ балла. Пациенты в состоянии ремиссии в исследование не включались. У 38,5 % больных рентгенологически определялась третья стадия. 85,8% больных были ограничены в выполнении профессиональных и непрофессиональных обязанностей (II и III ФК). Среднее значение индекса HAQ составило $2,63 \pm 0,71$. Внесуставные (системные) проявления (ВП) были выявлены у 87 больных, что составило 53,7% от общей группы. В качестве внесуставных проявлений ревматоидного артрита регистрировались: подкожные ревматоидные узлы, полинейропатия, васкулит сетчатки, сухой синдром. Ревматоидные узлы были

выявлены у 38 больных. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.1.6. Группа практически здоровых доноров

Группу популяционного контроля составили 603 человека, длительное время проживающих на территории Сибирского Федерального округа (СФО), европеоидной внешности, идентифицирующих себя и своих родителей как русские, языком общения которых является русский язык. Среди обследованных лиц 193 мужчины и 410 женщины в возрасте от 18 до 69 лет. Из них в качестве контрольной группы для пациентов (мужчин) с ИБС анализировали группу мужчин (97 человек), работников тех же предприятий, что и группа пациентов, обследованных аналогично группе пациентов, сопоставимых по возрасту, практически здоровых.

В качестве группы популяционного контроля для женщин была сформирована сопоставимая по возрасту выборка 374 женщины, жительниц Новосибирска, на основе данных НИИТ СО РАМН, НИИКЭЛ СО РАМН. В исследование были включены здоровые (по клиническим и параклиническим данным) женщины европеоидного населения Новосибирской области в возрасте от 18 до 55 лет. Критерии идентификации европеоидного происхождения обследованных лиц соответствовали требованиям антропологических секций Международных рабочих совещаний по гистосовместимости. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, получено разрешение локального этического комитета.

2.2. Молекулярно-генетические методы исследований

2.2.1. Выделение ДНК из периферической крови пациентов

Забор крови производился с использованием вакуумной системы забора крови, содержащей в качестве антикоагулянта КЗ-ЭДТА. Полученную цельную

кровь аликвотировали в микропробирки по 0,5мл и хранили при -70°C . Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови. Для очистки ДНК-содержащих клеток крови от эритроцитов к 500 мкл крови добавляли буфер, лизирующий эритроциты (RCLB): 0,32 М сахарозы; 10 мМ Трис-НCl (“Sigma”, USA), pH 7,5; 5 мМ MgCl_2 ; 1% Тритон X-100 (“Sigma X100”). Центрифугировали в течение 1 мин при 12000 об/мин, тщательно отбирали надосадочную жидкость, содержащую лизат эритроцитов. Клеточную и ядерную мембраны лейкоцитов лизировали в растворе, содержащем 1 М Трис-НCl, pH 7,5; 0,5 мМ ЭДТА pH 8,0 (“Sigma”, USA); 0,5 % SDS (“Sigma”, USA) и 100 мкг/мл протеиназы К (“Boehringer”, USA), инкубируя в течение 1 часа при 56°C . После инкубации к раствору добавляли 100 мкл 6 М NaCl, интенсивно встряхивали в течение 15 сек для преципитации протеинов. Затем центрифугировали при 12000 об/мин в течение 6 мин, после чего надосадочную жидкость переносили в другую пробирку, где проводили экстракцию ДНК абсолютным этиловым спиртом. После экстракции, ДНК промывали 70% этиловым спиртом и растворяли в стерильной дистиллированной воде до концентрации 100-300 мкг/мл. Концентрацию и чистоту выделенной ДНК определяли спектрофотометрическим методом, измеряя оптическую плотность при длинах волн 260 и 280 нм, причем 1 о.е. соответствовала 50 мкг ДНК. Выделенную ДНК замораживали и хранили при -20°C . Непосредственно для работы использовали небольшие количества ДНК, хранившиеся при $+4^{\circ}\text{C}$.

2.2.2. Исследование полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов методом рестриктного анализа длин продуктов амплификации

Исследовано девять полиморфных вариантов промоторных регионов шести генов цитокинов: *TNF-A863C*; *TNF-A308G*; *TNF-A238G*; *IL1 β -C511T*; *IL1 β -C-31T*; ; *IL2-T-330G*, *IL4-C590T*; *IL6-C174G*; *IL10A-1082G* и *IL10-A592C*, три полиморфные позиции генов матричных металлопротеиназ *MMP2-C1306T*, *MMP3-5A-1167 6A*, *MMP 9 C -1562 T*, две полиморфные позиции гена фактора

роста эндотелия сосудов *VEGF A-2578C* промоторного региона гена и *C+936T3* нетранслируемого региона.

Генотипирование аллельных вариантов осуществляли методом рестриктоного анализа длин продуктов амплификации (ПДРФ- анализ) (RFLP- restriction fragment length polymorphism) специфических участков промоторных регионов генов.. Амплификацию осуществляли в пробирках типа “Эппендорф” путем полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя пары специфичных праймеров. Структура праймеров и температура их отжига, представлены в таблице 2.1. Реакционная PCR смесь общим объемом 20µl содержала 125µM каждого dNTP («Сибэнзим», Новосибирск); 25pM каждого праймера (синтез праймеров осуществляли в «Сибэнзим», Новосибирск). Состав буфера для ПЦР: 16,6 mM (NH₄)SO₄, 6,7 mM трис-HCl (pH 8,8 при 25°C), 1,5 mM MgCl₂, 0,1% твин-20. Использовалась Tag DNA полимераза (“Сибэнзим”, Новосибирск). В реакционную смесь добавлялось 50-100ng геномной DNA. Амплификацию проводили на амплификаторах «My Cycler», «I Cycler IQ» Bio-Rad США. Подбор условий для проведения ПЦР проводили с использованием программы Oligo 4.0. Программа амплификации включала стандартно предварительную денатурацию при 95°C в течении 5 минут, с последующими 35 циклами денатурации при 95°C (30``- 40``), отжига при специфической для каждой пары праймеров температуре (30``- 40``), элонгации цепи при 72°C (30``- 40``) для разных пар праймеров. Программу завершала финальная элонгация при 72°C в течении 3 минут. Далее продукты амплификации подвергали гидролезу соответствующими эндонуклеазами («Сибэнзим», Новосибирск, New England Biolabs Inc, Великобритания для MaeI) (таблица 2.1). Структуру последовательности амплификата на наличие сайтов ферментов рестрикции проверяли при помощи программы Genebank Pustell. Рестрикция проводилась в 20 мкл, рестрикционная смесь включала 10 мкл амплификата, 2 мкл 10×буфера для рестрикции, поставляемого фирмой-производителем для конкретной рестриктазы и 1-2 единицы активности фермента. Рестрикцию продуктов амплификации проводили в течение 7-10 часов при температуре, указанной в

паспорте каждого фермента фирмой-изготовителем. Продукты рестрикции разделяли с помощью электрофореза в 2%- 3%-ном агарозном геле, содержащем 0,5 мг/мл этидиум бромид при напряжении 120-130 В в течении 30-45 минут и визуализировали в УФ-свете, используя систему видеодокументирования «Gel-Doc 2000» Bio-Rad США. В качестве маркера длин ДНК использовали плазмиду *pUC19*, расщепленную рестриктазой *MspI* («Сибэнзим», Новосибирск).

2.2.3. Исследования полиморфизма генов цитокинов в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием красителя SYBR Green.

Для проведения ПЦР в реальном времени использовали коммерческий набор с красителем SYBRGreen I (Литех, Россия) Исследовали полиморфизм пяти позиций генов цитокинов: *TNF-A308G*; *IL1 β -C-31T*; *IL4-C590T*; *IL10A-1082G* и *IL10-A592C*. Генотипирование образцов проводилось при помощи аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе «ДТ-96» (ДНК-Технология) с использо-

ванием интеркалирующего красителя SYBR Green I. Реакционная смесь соответствовала рекомендации фирмы-изготовителя.

Реакция начиналась с фазы активации Taq-полимеразы (93°C, 1 мин.). Последующие 35 циклов ПЦР состояли из фаз денатурации (93°C, 10 сек.), отжига (64°C, 15 сек.) и элонгации (72°C, 20 сек.). Считывание сигнала проводили на стадии элонгации.

2.2.4. Исследования полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием методики Tag man

Исследование полиморфизма 3` регуляторного региона гена *VEGF C+936T* проводили с использованием коммерческого набора (Литех, Россия) методом

TaqMan зондов с помощью Real-Time ПЦР на амплификаторе «ДТ-96» (ДНК-Технология) согласно инструкции фирмы -производителя. Зонд с флуоресцентным красителем FAM соответствовал *C* аллельному варианту гена, зонд с красителем HEX – *T* аллельному варианту гена. Считывание сигнала проводили на стадии элонгации после 30 циклов.

Таблица 2.1

Характеристика исследованных полиморфных позиций генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов

Ген	Полиморфная позиция	Структура праймеров	Температура отжига праймеров, °С	Эндонуклеаза рестрикции	Продукты гидролиза, п. н.		Источник
					Аллель «дикого» типа	Минорный аллель	
<i>TNFA</i>	-863 <i>C</i> → <i>A</i>	5' GGCTCTGAGGAATGGGTTAC 3' 5'CTACATGGCCCTGTCTTCGTTACG 3'	59	<i>BstBAI</i>	125	102;23	Asghar T., 2004. [100]
	-308 <i>G</i> → <i>A</i>	5' AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT 3' 5'- ACACTCCCCATCCTCCCGGCT -3'	58	<i>Bsp19I</i>	97;20	118	Patino-Garcia A. et al, 1999. [428]
	-238 <i>G</i> → <i>A</i>	5' AGAAGACCCCCCTCGGAACC 3' 5' ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG 3'	60	<i>Msp I</i>	132,20	152	Li HQ. et al, 2005. [342]
<i>IL1β</i>	-511 <i>T</i> → <i>C</i>	5' CTGCATACCGTATGTTCTCTGCC 3' 5', GGAATCTTCCCACTTACAGATGG 3`	59	<i>BstDEI</i>	109 ;49; 31	140 ; 49	Zhang D. et al, 2007. [588]
	-31 <i>C</i> → <i>T</i>	5`TCTTTTCCCCTTTCCTTTAACT3` 5`GAGAGACTCCCTTAGCACCTAGT3`	52	<i>AluI</i>	234	150 ; 84	Zhang D. et al, 2007. [588]
<i>IL2</i>	-330 <i>T</i> → <i>G</i>	5' -TATTCACATGTTTCAGTGTAGTTCT-3' 5' - ACATTAGCCCACACTTAGGT -3'	48	<i>Mae I</i>	150	124; 26	John, S et al, 1998. [290]
<i>IL4</i>	-590 <i>C</i> → <i>T</i>	5'CACCTAAACTTGGGAGAACATGGT 3' 5'GTTGTAATGCAGTCCTCCTG 3'	60	<i>Bme 18I</i>	194;23	217	Choi E. et al, 2002. [160]
<i>IL6</i>	-174 <i>G</i> → <i>C</i>	5' GACTTCAGCTTTACTCTTTGT 3' 5' CTGATTGGAAACCTTAT TAAG 3'.	58	<i>SfaNI</i>	140,58	198	Fernandez-Real J.-M. et al. [203]
<i>IL10</i>	- 1082 <i>G</i> → <i>A</i>	5'AAGGCAACACTACTAAGGCTTCCTT 3' 5'TAAATATCCTCAAAGTTCC 3'	52	<i>BstENI</i>	310;280	310, 252; 28	Padyukov L. et al, 2001. [417]
	-592 <i>C</i> → <i>A</i>	5- ATCCAAGACAACACTACTAA 3' 5' TAAATATCCTCAAAGTTCC 3'	52	<i>Rsa I</i>	198	140;58	Mok CC. et al, 1998. [384]

Окончание Таблицы 2.1

<i>MMP2</i>	-1306 <i>C→T</i>	5' TTCTCCAGTGCCTCTTGCTG 3' 5' AGCTGAGACCTGAAGAGCCAAAG 3'	62	<i>BstXI</i>	93; 20	113	Price, S. J., et al, 2001 [443]
<i>MMP3</i>	-1171 <i>5A→6A</i>	5' GGTTCTCCATTCCTTTGATGGGGGGAAAGA 3' 5 -CTTCCTGGAATTCACATCACTGCCACCACT 3'	62	<i>Tth111 I</i>	97;32	129	Takahashi M et al, 2001[530]
<i>MMP 9</i>	-1562 <i>C→T</i>	5'GCCTGGCACATAGTAGGCC 3' 5'CTTCCTAGCCAGCCGGCATC 3'	59	<i>Sph I</i>	435	247;188	Okamoto K., et al, 2005 [411]
<i>VEGF A</i>	-2578 <i>C→A</i>	5'GGGCCTTAGGACACCATACC3' 5'TGCCCCAGGGAACAAAGT 3`	57	<i>Bgl II</i>	267	208 ;60	Banyasz I., et al, 2006 [113]
	+936 <i>C→T</i>	5 AAGGAAGAGGAGACTCTGCGCAGAGC 3` 5TAAATGTATGTATGTGGGTGGGTGTGTCTACA G 3`	60	<i>Fae I</i>	208	122; 86	Kim J.K., et al, 2003 [307]

2.3 Иммунологические методы исследований

2.3.1. Культивирование мононуклеарных клеток периферической крови

Периферическую кровь получали из локтевой вены в асептических условиях в пробирки, содержавшие 25 ЕД гепарина на 1 мл крови. МНК из периферической крови выделяли на градиенте плотности фиколла/верографина ($\rho = 1,078$ г/л), дважды отмывали в забуференном физиологическом растворе, подсчитывали количество, жизнеспособность выделенных клеток оценивали окрашиванием витальным красителем (трипановый синий). Для определения содержания цитокинов МНК культивировали в течение 72 часов при 37°C в CO₂-инкубаторе в круглодонных 96-луночных планшетах в среде RPMI-1640 с 10% FCS дополненной 0,3 мг/мл L-глутамина («БиолоТ», С-Пб). Культивирование проводили в присутствии конканавалина А (Con A, Sigma, в конечной концентрации 15 мкг/мл), а также в отсутствие митогенной стимуляции. Отобранные супернатанты (аликвотами по 0,2 мл) хранили при -70°C до тестирования.

2.3.2. Оценка сывороточного уровня продукции маркеров инсулинорезистентности методом проточной флюорометрии

Определение уровня биомаркеров инсулинорезистентности в кондиционной среде МНК проводилось с применением технологии xMAP (селективное связывание определяемых цитокинов и сорбированных на поверхности микрочастиц антител) по стандартному протоколу Bio-Plex на проточном флюориметре Bio-Plex (Bio-Rad, США) с использованием тест-системы Bio-Rad. Для анализа сывороточной продукции образцы размораживали, центрифугировали 10 мин при 13.2 тыс. об./мин. и 4⁰ С и разводили в 4 раза. В сыворотке крови больных СД 2 определяли содержание 12 биомаркеров инсулинорезистентности - инсулина, С-пептида, висфатина, резистина, лептина,

глюкагона, IL6, TNF- α , грелина, глюкагонподобного пептида (GLP-1), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), глюкозозависимого пептида (GIP).

Для обработки данных применялось программное обеспечение Bio-Plex manager Software version 4.1. Для построения стандартной калибровочной кривой лиофилизованную смесь стандартов растворяли в 500 мкл sample diluent и готовили серию из 8 разведений в standard diluent. Измерения проводили с низким и высоким разрешением. В качестве контролей использовали standard diluent и sample diluent. Все измерения проводили в двух повторах.

2.3.3. Определение уровня белковых продуктов методом твердофазного иммуноферментного анализа

Практически здоровые доноры. Концентрации воспалительных и провоспалительных цитокинов в спонтанной и стимулированной культуре МНК определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА анализаторе для планшетов ELx800 (BioTek, Тайвань) с использованием стандартизованных наборов: FNOA (пг/мл), ИЛ-1 β (пг/мл), ИЛ-4 (пг/мл), ИЛ-6 (пг/мл), ИЛ-10 (пг/мл) производства «Вектор-Бест», Новосибирск.

Пациенты с РА. У пациентов с РА однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак. Для получения сыворотки пробирки с кровью подвергались центрифугированию при 3000 оборотах в мин. в течение 10 мин. Количественное определение суммарного ревматоидного фактора (РФ) классов IgG, IgA, IgM, С-реактивного белка (СРБ), осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) - с использованием стандартизованных наборов ELISA, Rheumatoid Factor Screen, Orgentec и eBioscience, Bender MedSystems на автоматическом фотометре для планшетов ELx800 (BioTek, Тайвань).

Пациенты с атеросклерозом. Концентрации воспалительных цитокинов и вчСРП в сыворотке крови пациентов с атеросклерозом определяли в НИИ Терапии СО РАМН, Новосибирск в Лаборатории клинических биохимических и

гормональных исследований терапевтических заболеваний (заведующая лабораторией Рагино Ю.И. доктор медицинских наук, профессор) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА анализаторе Multiscan EX (ThermoFisher, Финляндия) с использованием стандартизованных наборов ELISAs: TNF- α (пг/мл), ИЛ-1 β (пг/мл), ИЛ-1-RA (пг/мл) – Biosource наборы (USA), ИЛ-6 (пг/мл), ИЛ-8 (пг/мл) - Cytimmune наборы (USA), sCD40L (нг/мл) - Bender MedSystems наборы (USA), вчСРП (мг/л) - Biosource набор(USA) .

2.4. Методы статистической обработки

При статистическом анализе результатов исследований использовали такие показатели как частота встречаемости аллелей, генотипов и их комбинаций, отношение шансов (OR, odds ratio) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval – 95%CI) [17,24,55]. Распределение генотипов исследованных полиморфных локусов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга [17]. Частоту встречаемости отдельных генотипов и их комбинаций определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип (комбинацию генотипов), к общему числу обследованных в группе по формуле: $f=n/N$, где n – количество раз встречаемости генотипа (комбинации), N – численность обследованных. Для сравнения частот генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 или при необходимости (когда ожидаемое число наблюдений по крайней мере в одной из ячеек таблицы сопряженности было меньше пяти) точный двусторонний тест Фишера [71]. Для отвержения нулевой гипотезы (об отсутствии взаимосвязи комплексных признаков с молекулярно-генетическими маркерами) принимали уровень статистической значимости $p<0,05$. Математическую обработку связи генетических признаков с количественными лабораторными показателями (оптимальная концентрация, ее высокие или низкие значения) проводили в соответствии с методическими и аналитическими подходами квантильного (квартильного) анализа [20,69]. О достоверности различий частот встречаемости генетических признаков в

альтернативных квантильных диапазонах судили с использованием двустороннего варианта точного метода Фишера. 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 [20,55].. Критическое значение уровня значимости принималось с учетом поправки Бенджамини-Хохберга (метод FDR), менее консервативной при множественных сравнениях, чем поправка Бонферони [123]. Если хотя бы одна из частот в таблице сопряженности равнялась 0, то расчет OR и ряда других показателей проводился по модифицированным формулам – ко всем значениям ячеек таблицы 2x2 прибавлялась константа $\delta = 0.5$ или 1. В последнем случае, все значения ячеек таблицы сопряженности предварительно удваивались. Данная модификация позволяет избежать ошибочных математических ситуаций, связанных с делением на ноль [4,69]. Анализ уровня таких показателей, как масса тела, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, у носителей разных генотипов проводили с помощью теста Манна-Уитни, считая, что изучаемый признак не удовлетворял критериям нормального распределения. Использовался пакет прикладных программ SPSS 13.0. Для оценки диагностической значимости генетических и генетико-лабораторных признаков использовали показатель специфичности, расчет которого осуществляли с использованием общепринятых методов медико-биологической статистики [22].

ГЛАВА 3. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

Существенной проблемой оценки роли любого полиморфизма в развитии патологий является его неоднородность в отдельных популяциях. При любых генетических исследованиях необходимо учитывать популяционные особенности распределения частот полиморфных вариантов анализируемых генов. В настоящее время популяционные данные о частотах аллелей генов цитокинов представлены лишь незначительными разрозненными данными для части этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, характеризующейся исключительным разнообразием национального состава и климатогеографических условий. Большого интереса заслуживает изучение генетического разнообразия в этнических общностях смешанного происхождения, характеризующихся сложным этногенезом, включающим различные этнические компоненты, что, несомненно, находит отражение в своеобразии иммуногенетических характеристик данных популяций. Такой группой является европеоидное население Сибири, формирование которого началось во второй половине XVI века и сопровождалось процессами гомогенизации внутри групп мигрантов неоднородных по своему этническому составу и ассимиляции с коренным монголоидным населением Сибири [1,38]. В связи с этим, популяционный анализ кандидатных генов первичный шаг при исследовании значимости популяционного полиморфизма.

3.1. Сравнительный анализ распределения аллельных вариантов и генотипов промоторных регионов генов цитокинов среди практически здоровых жителей Западной Сибири европеоидного происхождения и жителей других регионов

Функциональное состояние лимфоидных клеток, входящих в состав циркулирующего, органного и тканевого клеточных пулов, отличается широким

разнообразием. Оно проявляется как в постоянной смене дифференцировки лимфоцитов, так и в степени их активации и пролиферации. Несмотря на это, функциональное состояние лимфоцитов колеблется все же в определенных пределах, и эти пределы определяются генетическими факторами. Причем гены цитокинов в основном, регулируют функции лимфоцитов путем полиморфизма некодирующих участков генов – их промоторных участков [34].

Нами проведен анализ полиморфизма SNP промоторных регионов генов цитокинов *TNF α* -863, (rs1800630), *TNF α* -308 (rs1800629), *TNF α* -238 (rs 361525), *IL1 β* -511 (rs16944), *IL1 β* , -31 (rs1143627), *IL 4* -590 (rs2243250), *IL6* -174 (rs 1800795), *IL10*-1082 (rs1800896) , *IL10* ,-592 (rs 1800872) и их генотипов среди жителей Западной Сибири европеоидного происхождения в сопоставлении с данными по другим этническим группам представленных в электронных базах данных NCBI [400] и Allele Frequencies in Worldwide populations [89]. Общая характеристика распределения частот аллелей и генотипов анализируемых генов в исследуемой популяционной группе представлена в таблице 3.1 Распределение генотипов соответствовало ожидаемому при распределении Харди-Вайнберга.

Наибольший уровень аллельного разнообразия в популяции сибирских европеоидов был отмечен для полиморфизма *IL-1b-511*, *IL-1b -31*, *IL-4 -590*, *IL-6 -174* и *IL-10-1082* Высокая степень гетерозиготности по данным полиморфизмам делает их наиболее перспективными для последующего анализа ассоциаций с развитием мультифакториальных заболеваний.

Для сравнения результатов, полученных для популяции западносибирских европеоидов, с мировыми были использованы литературные данные по частотам аллельных вариантов исследованных локусов среди здоровых лиц европеоидного и монголоидного происхождения (Таблица 3.2). При анализе полиморфизма промоторного региона гена *TNF-a* в позициях -863, -308, -238 показано значительное преобладание частоты гомозиготного варианта дикого типа над гетерозиготным, что обусловлено низкой частотой минорных аллелей. Частоты минорных аллелей гена *TNF-a* составили 0.1338 (*TNF-a -863A*), 0.1061 (*TNF-a -308A*) и 0.0521 (*TNF-a -238A*).

Общая характеристика распределения генотипов анализируемых генов
цитокинов в исследуемой популяционной группе.

Частота аллеля		Частота генотипа			Ожидаемая гетерозиготность	наблюдаемая гетерозиготность	p
<i>TNFα</i> -863 C→A N=583							
<i>C</i>	<i>A</i>	<i>CC</i>	<i>AC</i>	<i>AA</i>	0.2318	0.2367	0.7191
0.8662	0.1338	0.7479	0.2367	0.0154			
<i>TNFα</i> -308 G→A N=603							
<i>G</i>	<i>A</i>	<i>GG</i>	<i>AG</i>	<i>AA</i>	0.1897	0.1857	0.5213
0.8939	0.1061	0.8011	0.1857	0.0133			
<i>TNFα</i> -238 G→A N=565							
<i>G</i>	<i>A</i>	<i>GG</i>	<i>AG</i>	<i>AA</i>	0.0838	0.0973	0.6379
0.9479	0.0521	0.8991	0.0973	0.0035			
<i>IL-1b</i> -511 C→T N=576							
<i>C</i>	<i>T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	0.4543	0.4896	0.5060
0.6510	0.3490	0.4063	0.4896	0.1041			
<i>IL-1b</i> -31 T → C N=472							
<i>T</i>	<i>C</i>	<i>TT</i>	<i>TC</i>	<i>CC</i>	0.4632	0.4322	0.1637
0.6356	0.3644	0.4195	0.4322	0.1483			
<i>IL-4</i> -590 C→T N=506							
<i>C</i>	<i>T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	0.3875	0.3557	0.0666
0.7371	0.2629	0.5593	0.3557	0.0850			
<i>IL-6</i> -174 G → C N=499							
<i>G</i>	<i>C</i>	<i>GG</i>	<i>GC</i>	<i>CC</i>	0.4937	0.4990	0.8557
0.5562	0.4438	0.3066	0.4990	0.1944			
<i>IL-10</i> -1082 G→A N=357							
<i>A</i>	<i>G</i>	<i>AA</i>	<i>GA</i>	<i>GG</i>	0.4688	0.4594	0.2518
0.5714	0.4286	0.3417	0.4594	0.1989			
<i>IL-10</i> -592 C→A N=511							
<i>C</i>	<i>A</i>	<i>CC</i>	<i>CA</i>	<i>AA</i>	0.3265	0.3327	0.7847
0.7946	0.2054	0.6282	0.3327	0.0391			

Примечание. N- количество обследованных лиц.

Подобное распределение является характерным как для европеоидных, так для монголоидных популяций, где гомозиготный генотип дикого типа также является преобладающим. Популяционные исследования полиморфизма -238 G→A, проведенные ранее в европейских популяциях показали, что частоты аллеля *TNF α* -238A варьировали в диапазоне 0.0825 (Чехия)-0.1077 (Южная Англия), частоты аллеля *TNF α* -308A - в диапазоне 0.0735 (Испания) – 0.19 (Южная Англия). Популяционная частота аллеля *TNF α* -863A среди европейцев варьирует от 0.139 до 0.213 [381].

Сравнительный анализ распределения частот генотипов цитокинов в популяции европеоидов Западной Сибири и в популяциях европеоидного и монголоидного происхождения.

Полиморфизм генов интерлейкинов	Генотип	Распределение генотипов, %		
		Европеоиды Западной Сибири	Европеоиды	Монголоиды
<i>TNFA-863 (C → A)</i> N=583	CC	75,79	70,0-86,8	69,2-73,4
	CA	23,67	12,8-30,0	22,7-24,5
	AA	1,54	0-3,0	1,7-3,9
<i>TNFA-308(G → A)</i> N=603	GG	80,11	64,4-83,6	77,1-100
	GA	18,57	14-31,1	0-21,7
	AA	1,33	0,5-4,5	0-2
<i>TNFA-238 (G → A)</i> N=565	GG	89,91	59-100	73-96
	GA	9,73	0-35	4-24
	AA	0,35	0-6	0-3
<i>IL-1β-511(C → T)</i> N=576	CC	40,63	33,3-54,5	15-20,6
	CT	48,96	33,6-52,0	44,1-45
	TT	10,41	4,0-30,0	35,3-40
<i>IL-1β-31(T → C)</i> N=472	TT	41,95	40-49	26,7-31,8
	TC	43,22	34-47	45,5-53,3
	CC	14,83	13-17	20-22,7
<i>IL4-590 (C → T)</i> N=506	CC	55,93	63,4-78,6	2-10
	CT	35,57	18,6 -32,7	18-48
	TT	8,50	1,0 -4,9	35-75
<i>IL6 -174 (G → C)</i> N=499	GG	30,66	28,8-50	96-100
	GC	49,90	40,7 - 52,5	0
	CC	19,44	9-21	0-4
<i>IL10-1082 (A → G)</i> N=357	AA	34,17	18-39	59-96
	AG	45,94	27,7-58	2-36
	GG	19,89	13-49,9	1-5
<i>IL10-592 (C → A)</i> N=511	CC	62,82	52 - 62,5	2-10
	AC	33,27	32,8 – 43	18-50
	AA	3,91	2-5	40-80

Примечание. Данные распределения частот генотипов *IL-1β*, *IL4*, *IL6*, *IL10* и *TNFA* в популяциях европеоидного и монголоидного происхождения представлены на основании электронных баз данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) и Allele Frequencies in Worldwide populations (<http://www.allelefreqencies.net>). Европеоидные популяции, включенные в анализ: англичане, немцы, чехи, итальянцы, поляки. Монголоидные популяции, включенные в анализ: японцы, корейцы (Южная Корея), население п-ова Тайвань, китайцы (г. Гонконг, г. Сингапур).

Полученные данные о распределении частот генотипов *IL1 β* , *IL4*, *IL6*, *IL10* и *TNFA* среди европеоидов Западной Сибири в целом отражают картину распределения частот генотипов исследованных генов интерлейкинов в других европеоидных популяциях.

Анализ распределения генотипов *IL1 β* в исследуемой нами группе выявил частоту гомозиготного варианта дикого типа 40,63% для позиции -511 и 41,95% для позиции -31, что соответствует данным для европеоидных популяций, где частота *IL1 β -511 CC* и *IL1 β -31 TT* составила 33,3-54,5% и 40-49% соответственно [89].

Анализ распределения генотипов *IL4* среди европеоидов Западной Сибири выявил преобладание гомозиготного -590CC варианта над гетерозиготным. Подобное распределение характерно для европеоидных популяций, где частота встречаемости гомозигот дикого типа в популяции варьировала в пределах 63.4-78.6 % . Частота встречаемости гомозиготного варианта -590CC в исследуемой популяции приближается к частоте данного варианта среди поляков (63.4%), в то время как в популяциях Западной и Южной Европы его частота превосходит 75%. Однако в исследуемой нами группе наблюдается увеличение гетерозиготности и частоты гомозиготного варианта минорного типа -590TT до 8.50 %, что является одной из наиболее высоких среди европеоидных популяций, возможно за счет монголоидной компоненты [89]. Для распределения частот генотипов *IL6 -174 (G→C)* в исследуемой популяционной группе характерна сравнительно высокая частота гетерозигот *IL6 -174CG* (49.90%), при преобладании частоты гомозигот *IL6 -174GG* (30.66%) над *IL6 -174CC* гомозиготами (19.44%).

Распределение частот генотипов *IL10-1082(A→C)* полностью укладывается в рамки европейских популяций с преобладанием гетерозиготности (45,94%). Для европейских популяций гетерозиготность варьирует в пределах 27,7-58%. Частота гомозиготного варианта дикого типа *IL10-1082AA* в популяционной группе сибирских европеоидов (34,17%) превышает частоту гомозигот минорного типа *IL10-1082GG* (19,89%), что укладывается в частоты, приведенные для европеоидных популяций (18-39% и 13-49,9% соответственно).

Нами установлено преобладание частоты гомозиготного генотипа *IL10-592CC* (62.82%) над гетерозиготным генотипом *IL10-592*AC* (33.27%). Среди других европеоидных популяций наблюдается подобное распределение частот указанных генотипов. Частота минорного варианта *IL10-592AA* (3.91%) в исследуемой популяции имеет минимальное значение среди анализируемых европеоидных популяций и приближается к частоте, наблюдаемой среди англичан и итальянцев, 3.3% и 2% соответственно [89].

3.2. Сравнительный анализ распределения аллельных вариантов и генотипов генов матричных металлопротеиназ среди здоровых жителей Западной Сибири европеоидного происхождения и здоровых жителей других регионов

Проведен анализ полиморфизма SNP промоторных регионов генов матричных металлопротеиназ *MMP2-1306 C→T* (rs 2438650), *MMP3-1171 5A→6A* (rs 3025058), *MMP9-1562 G→T* (rs3918242) и их генотипов среди жителей Западной Сибири европеоидного происхождения в сопоставлении с данными по другим этническим группам, представленных в электронных базах данных NCBI [400], Allele Frequencies in Worldwide populations [89] и Opensnp [412].

Распределение генотипов популяции европеоидов Западной Сибири соответствовало ожидаемому при распределении Харди-Вайнберга (таблица 3.3).

Частоты аллелей Европеоидов Западной Сибири ближе к распределению в европеоидных популяциях в данных полиморфных сайтах. Однако, если в полиморфном сайте *MMP2-1306* частоты аллельного варианта дикого типа незначительно снижены относительно и европеоидов и монголоидов, то частоты аллельных вариантов *MMP3 -1171 5A→6A* незначительно сдвинуты в сторону распределения у монголоидов, вероятно за счет наличия монголоидной компоненты. Частоты аллелей *MMP9-1562 (C→T)* близки по распределению в двух популяционных группах и распределение частот европеоидов Западной Сибири соответствует распределению в Европеоидных популяциях (таблица 3.4).

Общая характеристика распределения частот генотипов анализируемых полиморфных позиций генов матричных металлопротеиназ в группе популяционного контроля.

Частота аллеля		Частота генотипа			Ожидаемая гетерозиготность	наблюдаемая гетерозиготность	p
<i>MMP2-1306 C→T N=414</i>							
C	T	CC	CT	TT	0.4094	0.3830	0.6095
0.7168	0.2872	0.5212	0.3830	0.0958			
<i>MMP3-1171 5A→6A N= 275</i>							
5A	6A	5A5A	5A6A	6A6A	0.4628	0.4000	0.0583
0.3636	0.6364	0.1636	0.4000	0.4363			
<i>MMP9-1562 G→T N= 483</i>							
C	T	CC	CT	TT	0.2993	0.2754	0.0926
0.8167	0.1833	0.6791	0.2754	0.0455			

Примечание, N- количество обследованных лиц.

Таблица 3.4.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов матричных металлопротеиназ в популяции европеоидов Западной Сибири и в популяциях европеоидного и монголоидного происхождения.

Полиморфизм генов интерлейкинов	Аллельный вариант	Распределение аллелей, %		
		Европеоиды Западной Сибири	Европеоиды	Монголоиды
<i>MMP2-1306 (C→T)</i> N=414	C	71	80	93-97
	T	29	20	3-7
<i>MMP3-1171(5A→6A)</i> N= 275	5A	36	40-52	7,7-14
	6A	64	48-60	86-92.3
<i>MMP9-1562 (C→T)</i> N= 483	C	82	82	87
	T	18	18	13

Примечание. Данные распределения частот аллельных вариантов генов *MMP2* и *MMP9* в популяциях европеоидного и монголоидного происхождения представлены на основании электронных баз данных <http://www.genecards.org>, <http://opensnp.org> и <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes>,

Выявленные отличия частот полиморфных вариантов в различных популяциях, может в определенной степени объяснять распространенность той или иной патологии в разных этнических группах и популяциях.

3.3. Сравнительный анализ распределения аллельных вариантов и генотипов регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов среди здоровых жителей Западной Сибири европеоидного происхождения и здоровых жителей других регионов

Охарактеризовано распределение частот генотипов *VEGFA* в популяции практически здоровых жителей Сибирского региона. Частоты генотипов *C-2578A*(rs699947) и *C+936T* (rs3025039) *VEGFA* в популяционной группе соответствуют равновесию Харди-Вайнберга и соответствует распределению частот в европеоидных популяциях (таблица 3.5).

Таблица 3.5.

Общая характеристика распределения частот генотипов анализируемых полиморфных позиций гена *VEGFA* в группе популяционного контроля.

Частота аллеля		Частота генотипа			Наблюдаемая гетерозиготность	Ожидаемая гетерозиготность	p
Полиморфизм -2578 C→A N=373							
C	A	CC	AC	AA	0.5282	0.4967	0.2518
0.5403	0.4597	0.2761	0.5282	0.1957			
Полиморфизм +936 C→T N=328							
C	T	CC	CT	TT	0.2408	0.2605	0.1983
0.8460	0.1540	0.7256	0.2408	0.0336			

Примечание. N- количество обследованных лиц.

Характер распределения генотипов *C+936T VEGFA* среди здоровых лиц европеоидного населения России занимает промежуточное положение между частотами, характерными для европеоидной и монголоидной популяций, вероятно в связи с наличием и европеоидной и монголоидной компоненты в геноме (таблица 3.6). Гетерозиготность в двух популяциях варьирует от 12,5 % до 42 % в мире, у европеоидов составляет 23%, что соответствует частоте у Европеоидов Западной Сибири. Распределение генотипов *C-2578A* у европеоидов Сибири укладывается в распределение частот в европеоидных популяциях. Гетерозиготность в европейских популяциях составляет 47,5 %, что

несколько ниже полученной в анализируемой нами группе, и соответствует частоте в смешанной группе американцев, где гетерозиготность составляет 53,0%. [221].

Таблица 3.6.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов VEGF A в популяции европеоидов Западной Сибири и в популяциях европеоидного и монголоидного происхождения.

Полиморфные позиции	Генотип	Распределение генотипов, %		
		Европеоиды Западной Сибири	Европеоиды	Монголоиды
VEGFA-2578 (C→A) N=373	C	54.03	45-61	67-73
	A	45.97	39-55	27-33
VEGFA+936 (C→T) N=328	C	84.60	85-93	77-83
	T	15.40	7-15	17-23

Примечание. Данные распределения частот аллельных вариантов генов MMP2 и MMP9 в популяциях европеоидного и монголоидного происхождения представлены на основании электронных баз данных <http://www.genecards.org>

Таким образом, результаты исследования полиморфизма промоторного региона генов цитокинов в позициях *TNFα* -863, (rs1800630), *TNFα*-308 (rs1800629), *TNFα*-238 (rs 361525), *IL1β* -511 (rs16944), *IL1β*,-31 (rs1143627), *IL* 4 -590 (rs2243250), *IL6* -174 (rs 1800795), *IL10*-1082 (rs1800896) , *IL10* ,-592 (rs 1800872) , матричных металлопротеиназ *MMP2*-1306 (rs 2438650), *MMP3*-1171 (rs 3025058) , *MMP9*-1562 (rs3918242), фактора роста эндотелия сосудов *VEGFA* -2578 (rs699947) и +936 (rs3025039) в популяции европеоидов Западной Сибири демонстрируют в основном европеоидный характер распределения аллелей и генотипов.

3.4. Ассоциированность полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов с половой и возрастной структурой европеоидного населения Сибири

Комплексный анализ полиморфизма генов цитокинов и половозрастные характеристики распределения аллельных вариантов генов цитокинов среди

здоровых лиц в группе европеоидов Западной Сибири до настоящего дня не исследованы, что препятствует их использованию в качестве популяционных стандартов для разработки иммуногенетических методов прогноза предрасположенности человека к развитию различных заболеваний и чувствительности к различным методам лечения этих болезней. Исходя из этого, был проанализирован характер распределения генотипов генов цитокинов, матричных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов и их комбинаций, в совокупности с половозрастными характеристиками европеоидного населения сибирского региона.

В анализируемой нами выборке реально выявлено 19 923 комбинации полилокусных генотипов из теоретически возможных, что свидетельствует о неслучайном характере комбинирования аллельных вариантов анализируемых генов. Отсутствие преобладающего числа расчетных комбинаций среди живущих сейчас людей может свидетельствовать о наличии некоего селектирующего фактора в прошлом, либо о тесном негативном взаимодействии некоторых аллельных вариантов исследуемых генов, исключающих их совместное существование в одном геноме. Ввиду того, что многие заболевания могут ассоциироваться с полом пациентов, нами проведен анализ характеристик распределения анализируемых комбинаций генотипов среди лиц мужского (153 человека) и женского пола (374 человека), при этом из анализа исключены полиморфизмы, число которых в одной из сравниваемых групп оказалось незначительным, а также генотипы, характер распределения которых не соответствовал распределению Харди-Вайнберга.

В результате проведенного анализа комбинаций генотипов выявлено 1089 достоверно различающихся по их частоте встречаемости в группе мужчин и женщин, распределение которых соответствует равновесию Харди-Вайнберга, причем 300 комбинаций достоверно чаще преобладают в группе женщин и 789 преобладают в группе мужчин. Обращает на себя внимание, что ряд комбинаций генотипов полностью отсутствуют среди женщин, или их частота крайне мала. Специфичность выявления таких комбинаций для мужчин составляет 100 %,

либо наоборот, что приближает их к достоверным генетическим гендерным маркерам. Так, из 300 статистически значимо преобладающих у женщин, 12 комбинаций не встретились у мужчин ни разу. Аналогично, из 789 преобладающих в группе мужчин, 135 комбинаций не встречаются у женщин. В таблице 3.7 полностью представлены генотипы, характерные только для женщин и часть генотипов, достоверность различий которых по двустороннему критерию точного метода Фишера менее 0,006, характерные только для мужчин. Полностью генотипы представлены в таблице 1 Приложения. При интерпретации полученных данных необходимо принимать во внимание ассоциированность аллельных вариантов промоторных регионов исследуемых генов с уровнем продукции самого белкового продукта, продуцируемого клетками с данным генотипом. В комбинациях, полностью отсутствующих у мужчин, противовоспалительный цитокин *IL4* представлен только низкоэкспрессирующим генотипом *IL4-590CC* и ни разу не встречается низкоэкспрессирующий генотип *IL10-1082 AA*. В время как среди генотипов, отсутствующих у женщин выявляется только генотип с более высоким уровнем экспрессии *IL4-590TT* и не встречается генотип с более высокой транскрипционной активностью *IL10-1082GG*. Провоспалительные цитокины отличаются тем, что в генотипы, отсутствующие у мужчин включен только гетерозиготный генотип *IL1 β -31*, в то время, как среди генотипов, отсутствующих у женщин встречается только гомозиготный генотип дикого типа *IL1 β -31TT*.

Таблица 3.7

Комбинации генотипов полностью отсутствующие в группах мужчин/ женщин в популяции европеоидов Западной Сибири

Комбинации полиморфизмов генов цитокинов	Генотипы	Мужчины (%)	Женщины (%)	OR	OR 95%CI	P _{tmF₂}	Специфичность
IL4-590:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CC-CC	0,00	8,85	0,05	0.00 - 0.93	0,0025	100,00
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CC-CC-AG-CA-CA	0,00	8,59	0,06	0.00 - 0.98	0,0032	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TC-CC-CA-CC	0,00	10,19	0,05	0.00 - 0.81	0,0005	100,00
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-GG-CC-CC	0,00	8,85	0,05	0.00 - 0.93	0,0025	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GG-TC-AG-CC-CC	0,00	9,60	0,05	0.00 - 0.88	0,0016	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CT	0,00	8,33	0,06	0.00 - 0.99	0,0056	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578	CC-GG-GG-CC-AG-CA	0,00	11,63	0,04	0.00 - 0.70	0,0005	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-CC-AG-CA-CA	0,00	8,59	0,06	0.00 - 0.98	0,0032	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-CC-CA-CC	0,00	8,61	0,06	0.00 - 0.97	0,0023	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-CC-GC-CA-CC	0,00	9,50	0,05	0.00 - 0.87	0,0009	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578	CC-GG-GG-CC-AG-CA-CC	0,00	8,94	0,06	0.00 - 0.96	0,0031	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF2578:VEGF-IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	CC-GG-GG-CC-CA-CC-CC	0,00	8,59	0,06	0.00 - 0.99	0,0021	100,00
TNF-308:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GC-AA-AA	7,87	0,00	23,36	1.32 - 414.58	0,0017	100,00
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GG-AA-CT-CC	6,59	0,00	18,78	1.04 - 337.77	0,0054	100,00
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	GG-GC-AA-AA	7,87	0,00	23,36	1.32 - 414.58	0,0017	100,00
IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	GA-AG-CC-CC	6,59	0,00	18,93	1.05 - 340.49	0,0052	100,00
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	TT-GG-AA-TC	5,62	0,00	27,92	1.53 - 510.55	0,0020	100,00
IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	TT-AA-CT-CC	6,59	0,00	18,32	1.02 - 329.61	0,0058	100,00
IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GC-AA-AA-CC	6,90	0,00	19,54	1.09 - 351.62	0,0047	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-936	GC-AA-AA-CC	6,82	0,00	18,36	1.02 - 330.41	0,0058	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GA-TT-CC-CC	4,35	0,00	24,56	1.31 - 460.83	0,0056	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-TT-CC-CC	5,38	0,00	26,16	1.43 - 478.24	0,0025	100,00
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	CC-TT-GG-AA-TC	5,62	0,00	27,92	1.53 - 510.55	0,0020	100,00
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GA-AG-CC-CC	6,59	0,00	18,93	1.05 - 340.49	0,0052	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-AA-CT-CC	6,59	0,00	18,78	1.04 - 337.77	0,0054	100,00
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-TT-AA-CT-CC	6,59	0,00	18,32	1.02 - 329.61	0,0058	100,00
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GC-AA-AA-CC	6,90	0,00	19,54	1.09 - 351.62	0,0047	100,00
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GC-AA-AA-CC	6,82	0,00	18,36	1.02 - 330.41	0,0058	100,00

Окончание Таблицы 3.7

TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-936	CC-GG-GA-TT-CC-CC	4,35	0,00	24,56	1.31 - 460.83	0,0056	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	CC-GG-GG-TT-GC-CC	4,21	0,00	27,00	1.44 - 506.33	0,0042	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-936	CC-GG-TC-TT-GC-CC	4,35	0,00	24,97	1.33 - 468.44	0,0053	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-TT-GC-CC-CC	5,43	0,00	30,99	1.70 - 566.22	0,0014	100,00
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CC-GA-AG-CC-CA-CC	6,90	0,00	19,70	1.09 - 354.48	0,0046	100,00
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-	CC-GA-AG-CC-CA-CC	6,90	0,00	20,34	1.13 - 365.90	0,0041	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-GG-TT-GC-CC-CC	4,35	0,00	24,36	1.30 - 457.02	0,0057	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CC-GA-GG-AG-CC-CA-CC	6,90	0,00	19,70	1.09 - 354.48	0,0046	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GA-GG-AG-CC-CA-CC	6,90	0,00	20,34	1.13 - 365.90	0,0041	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-TC-TT-GC-CC-CC	4,40	0,00	24,84	1.32 - 466.13	0,0054	100,00
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GC-AG-CC-CA-CC-CC	6,98	0,00	19,62	1.09 - 353.14	0,0046	100,00

Примечание. Частоты полилокусных комбинаций генотипов полиморфизмов анализируемых генов у мужчин и женщин приведены в %. Здесь и далее в таблицах: OR – отношение шансов; OR 95%CI – 95%-й доверительный интервал для OR; P_mF₂ – значения достоверности разности частот встречаемости комбинаций генотипов в группах сравнения по двустороннему варианту точного метода Фишера; Специфичность генетических комплексов по сравниваемым признакам (здесь - половой принадлежности) в %.

Кроме того, только в генотипах, характерных для группы мужчин и отсутствующих у женщин присутствует гетерозиготный вариант *TNF-238*. Для распределения генотипов фактора роста эндотелия сосудов характерно наличие в составе сложных генотипов, отсутствующих у мужчин только *VEGF+936 CC* генотипа. В позиции *VEGF -2578* в генотипах, характерных только для женщин не выявляется минорный генотип *VEGF -2578AA*, в то время как в группе генотипов, характерных только для мужчин не выявляется генотип дикого типа *VEGF -2578CC*. Распределение генотипов металлопротеиназ отличается тем, что *MMP2* в генотипах, отсутствующих у мужчин, представлен только минорным генотипом *MMP2CC*, в противоположной группе встречается как минорный генотип, так и гетерозиготный генотип. Напротив, *MMP9* гетерозиготный генотип представлен только в генотипах, характерных для женщин и отсутствующих у мужчин, а в мужской группе генотипов, отсутствующих у женщин, *MMP9* представлен генотипом дикого типа *MMP9-1562 CC*. На основании полученных данных можно предположить, что иммунорегуляторный тип мужчин может существенно отличаться от женского типа, что необходимо учитывать при иммуногенетических исследованиях.

Неоднократно были предприняты попытки оценить значимость в процессах долголетия человека различных полиморфизмов фактора роста эндотелия сосудов и генов цитокинов (*IL1*, *IL6*, *IL10*, *TNF α* , *TGF β* и др.), как медиаторов, принимающих активное участие в процессах иммунологического ответа которые или не дали однозначных результатов или обладали низкой прогностической значимостью [146,180]. Вероятно, отсутствие четкого ответа на этот вопрос в том, что при анализе были использованы расчеты ассоциированности с отдельными аллелями и генотипами, а не с различными вариантами комплексных генетических признаков.

С использованием квантильного подхода из общей группы обследованных, численность которой составляла 531 человек были выделены 4 подгруппы. Для наглядности исключены из сравнительного генетического анализа две средние возрастные декады (35–44 и 45–54 лет). Среди оставшихся 219 практически

здоровых лиц (по данным устных опросов) было 67 мужчин и 152 женщины молодого возраста (менее 35 лет – 103 человека) и старшего возраста (55 лет и более – 116 человек). В результате проведенного сравнительного анализа частоты встречаемости всех комбинаций генотипов исследуемых генов в группах «молодых» и «пожилых» лиц выявлено 1319 достоверно различающихся между возрастными группами вариантов. Ряд комбинированных генетических признаков, включающих генотипы генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов, которые встречаются в группе молодых лиц с частотой от 10,53% до 44,44 % полностью отсутствуют среди людей старшего возраста. Таких полностью отсутствующих генотипов в старшей возрастной группе выявлено 736, причем отношения шансов наличия таких генотипов только в группе молодого возраста достаточно высоки (OR= 7,82 -26,05) при 100% специфичности. Наиболее часто встречающиеся комбинации генотипов в группе молодого возраста (более 30 %) и полностью отсутствующие в старшей возрастной группе представлены в таблице 3.8. Остальная часть генотипов представлена в таблице 2 Приложения. Частота других, более распространенных среди молодых лиц генетических комбинаций, значительно (в несколько раз) снижена. В группе комбинированных генетических признаков, которые не встречаются в старшей возрастной группе, и представлены с высокой частотой в младшей возрастной группе, противовоспалительный цитокин *IL10* в двух позициях -1082 и -592 представлен только в гетерозиготном виде, несмотря на то, что частота гетерозигот в популяции составляет 45,94% и 33,27 % соответственно. Тем не менее, гомозиготы ни дикого типа, ни минорного в генотипах, отсутствующих в старшей возрастной группе не встретились ни разу. Аналогично, гетерозиготный генотип провоспалительного цитокина *IL6-174* отсутствует в составе комплексных генотипов в старшей возрастной группе (его частота в популяции 49,90%). В группе комбинированных генетических признаков, отсутствующих в старшей возрастной группе, фактор роста эндотелия сосудов в полиморфной позиции промоторного региона гена -2578 вновь представлен только гетерозиготным вариантом (частота в популяции 52,82%).

Напротив, в позиции +936 3' нетранслируемого региона гена присутствует только гомозиготный вариант дикого типа *VEGF +936 CC*, ассоциированный с высоким уровнем продукции фактора роста сосудистого эндотелия (частота в популяции 72,56%). [456,480]. В одной, из близких к нашей, работе, исследовавшей особенностей распределения 4 полиморфизмов гена *VEGF* у молодых и пожилых итальянцев, также выявлена связь различных генотипов с продолжительностью жизни. Так, относительно полиморфизма *VEGF -2578* авторами показано наличие статистически значимого изменения с возрастом частот гомозиготных генотипов (*AA* и *CC*) [180]. Во всех комплексных генотипах, отсутствующих в старшей возрастной группе, полиморфная позиция промоторного региона гена *MMP2* представлена только гетерозиготным вариантом (при популяционной частоте 38,30%), а анализируемая полиморфная позиция промоторного региона *MMP 9* (частота в популяции 67,91%) гена только гомозиготным вариантом дикого типа. Во всех случаях значения специфичности по всем вариантам указанных комплексных генетических признаков достигает 100 % при полном отсутствии в возрастной группе и до 99,07 % при уменьшении частоты с возрастом, что свидетельствует об их прогностической ценности в отличие от единичных генотипов, специфичность которых достаточно низка. Полученные данные свидетельствуют в пользу не случайности выбывания определенных комплексных генетических признаков в старшей возрастной категории и предполагают возможную ассоциированность выбывших генетических признаков с рядом широко распространенных в популяции заболеваний, обладающих предрасположенностью к их развитию и ограничивающих продолжительность жизни.

Таблица 3.8

Генотипы, полностью отсутствующие в группе пожилых лиц (представлена часть генотипов, процент которых в младшей возрастной группе выше 30)

Полиморфные позиции	генотипы	Мол о дые (%)	Пож и лые (%)	OR	OR_CI95	SP
TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-AG-CA-CC-TC	44,44	0,00	72,82	3.44 - 1542.42	100,00
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CA-CC-TC	44,44	0,00	72,82	3.44 - 1542.42	100,00
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CA-CC-TC	44,44	0,00	72,82	3.44 - 1542.42	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CA-CC-TC	44,44	0,00	72,82	3.44 - 1542.42	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CC	36,36	0,00	59,40	2.90 - 1218.45	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-GC-AG-CA-CC	36,36	0,00	59,40	2.90 - 1218.45	100,00
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CC-TC-CC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GC-AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-AG-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CA-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00

TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GC-AG-CC-TC-CC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GC-AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-AG-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-GC-AG-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-GC-AG-CC-TC-CC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-CA-CC-TC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	50,08	2.31 - 1083.95	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CA-CA-CC-TC-CC	33,33	0,00	47,92	2.21 - 1037.95	100,00

Примечание. В столбцах «Молодые» и «Пожилые» представлены показатели частоты встречаемости данного признака в группе в процентах; в таблице приведены значения, уровень достоверности различий которых по двустороннему критерию точного метода Фишера $p < 0,001$.

3.5. Комплексная оценка уровня спонтанной и ConA стимулированной продукции цитокинов в кондиционной среде мононуклеарных клеток периферической крови здорового человека

Существует множество факторов, влияющих на уровень продукции цитокинов, включая как генетические факторы, непосредственно регулирующие уровень экспрессии белкового продукта, так и их сетевые взаимодействия, такие, как синергизм, выражающийся в согласованных действиях нескольких цитокинов или каскадность, при которой одни цитокины индуцируют синтез других цитокинов, что необходимо для развития воспалительных и иммунных реакций. Способность одних цитокинов усиливать или ослаблять продукцию других обуславливает важные позитивные и негативные регуляторные механизмы. Был проведен анализ уровня спонтанной и стимулированной Con A продукции ряда ключевых цитокинов с учетом полиморфизма регуляторных регионов кодирующих их генов и генов их сетевого окружения.

При анализе данных полученных в проведенном исследовании применен квантильный подход, при котором сравниваются распределение генотипов регуляторных регионов анализируемых генов в группах с максимальными значениями концентрации спонтанной и стимулированной продукции TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 (персентиль 75% и выше), с их минимальными значениями (персентиль 25% и ниже). Статистический анализ данных по уровню спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в МНК периферической крови представлен в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Статистический анализ спонтанной и стимулированной Соп А продукции цитокинов в МНК.

Статистические характеристики	TNF- α	IL1 β	IL4	IL6	IL10
Спонтанная продукция					
Количество обследованных	47	50	73	53	64
Медиана	22,9950	71,6300	3,0650	313,3400	86,7400
Средние значения	49,8922 \pm 13,2526	108,3655 \pm 19,9181	3,0650 \pm 0,1045	312,4804 \pm 32,9196	193,9780 \pm 69,0041
Процентили:					
25	11,6875	16,2950	2,8750	172,0125	23,4500
50	22,9950	71,6300	3,0650	313,3400	86,7400
75	47,3000	177,5750	3,2550	453,6525	196,0900
Стимулированная Соп А продукция					
Количество обследованных	46	44	72	49	58
Медиана	80,5100	102,6100	4,0750	404,1400	129,9850
Средние значения	115,8577 \pm 17,5021	119,0491 \pm 16,7648	6,5546 \pm 1,2789	394,8050 \pm 28,9073	217,7729 \pm 28,7409
Процентили:					
25	44,9000	26,7100	3,3050	314,0150	57,3825
50	80,5100	102,6100	4,0750	404,1400	129,9850
75	178,7500	183,6800	5,4600	484,5200	314,1375

Примечание: данные по продукции представлены в пг/мл

При анализе ассоциированности спонтанной продукции цитокинов с полиморфизмом кодирующих их генов выявлена корреляция высокой продукции IL-1В с *IL-1β-31 C* аллельным вариантом гена (OR = 5,19 P =0,0163) (таблица 3.10). Кроме того, показана ассоциированность продукции циткинов с полиморфизмом ряда каскадно синтезирующихся белковых продуктов. Так, высокий уровень провоспалительного цитокина TNF-α позитивно ассоциирован с минорным аллельным вариантом *T* и с гомозиготным генотипом *TT* в позиции *C-590 T* противовоспалительного цитокина *IL 4* (OR= 4,40 P=0,0193 и OR= 14,67 P= 0,0379 соответственно). С этим же аллельным вариантом гена *IL4 C-590 T* ассоциирован высокий уровень провоспалительного цитокина IL 6 (OR= 4,67 P=0,0401) и противовоспалительного цитокина IL 10 (OR= 30,33 P=0,0029). С низким уровнем другого воспалительного цитокина - IL-1β позитивно ассоциирован *C* аллельный вариант гена *IL4* (OR= 6,57 P=0,0147). На уровень цитокинов влияет и полиморфизм каскадно синтезируемой продукции. Так, высокий уровень IL-1β ассоциирован с *MMP2-1306 TT* генотипом, а высокий уровень IL-6 с *VEGF+936 TT* генотипом (OR= 10,83 P=0,0257, OR= 45,00 P=0,0250 соответственно)

В ConA стимулированной продукции (таблица 3.10) высокий уровень продукции IL10 ассоциирован с минорным аллельным вариантом гена *IL4 -590 T* и усиливается в гомозиготном генотипе *IL4 -590 TT* (OR= 3,86 P=0,0036 и OR= 9,80 P=0,0069 соответственно), что было показано и для спонтанной продукции этого цитокина. В свою очередь, высокий уровень IL4 наблюдается при наличии *IL10-592 A* аллельного варианта гена и при гомозиготном носительстве *IL10-592 AA* (OR= 2,59 P=0,0264 и OR= 6,48 P=0,0392 соответственно). Кроме того, высокий уровень IL10 ассоциирован с *MMP3-1171 5A5A* генотипом, а низкий уровень IL 4 с *VEGF+936 TT* гомозиготным генотипом (OR= 12,60 P=0,0475 и OR= 5,83 P=0,0477 соответственно).

Учитывая взаимосвязанность уровней продукции цитокиновой сети мы проанализировали ассоциированность полиморфизма анализируемых генов с

высоким/низким уровнем нескольких цитокинов одновременно (таблица 3.11). В спонтанной продукции показана ассоциированность одновременно высоких уровней TNF- α и IL-1 β с *IL1 β -31C* аллельным вариантом (OR= 5,61 P=0,0351) и обоюдно высокий уровень IL-1B и IL-10 с *IL4-590T* аллельным вариантом гена (OR= 29,00 P=0,0096). При анализе стимулированной ConA продукции показана позитивная ассоциированность минорного аллельного варианта гена *IL10-592 A* с высоким уровнем одновременно двух провоспалительных цитокинов TNF- α и IL1 β (OR= 22,89 P=0,0384). Эта же полиморфная позиция достоверно выше при одновременно высоком уровне стимулированной продукции IL1 β и низком уровне IL4 (OR= 13,16 P=0,0302). При одновременно низком уровне IL4 и высоком уровне IL10 в нашей группе достоверно повышена частота *IL4 -590 T* аллельного варианта гена (OR= 22,87 P=0,0031). Кроме того, одновременно высокий уровень IL-4 и IL-10 достоверно чаще встречается у носителей *MMP3-11715A5A* гомозиготного варианта гена, а одновременно низкий уровень IL-1B и IL-10 у носителей гомозиготного варианта *VEGF2578 CC* (OR= 119,00 P=0,0011 OR= 35,00 P=0,0242 соответственно).

Таблица 3.10

Сравнительный анализ связи аллельных вариантов и гомозиготных генотипов с уровнями спонтанной и ConA-стимулированной продукции цитокинов у здоровых лиц

Полиморфная позиция	Сравниваемые Аллели и генотипы 1 : 2	Анализируемая продукция	Уровень анализируемой продукции	Частота аллеля/ генотипа 1 (%)	Частота аллеля/ генотипа 2 (%)	OR	OR's 95% CI	P(tmF ₂)
Спонтанная продукция цитокинов								
IL-1B-31	C-T	IL-1B	высокий	47,06	14,63	5,19	1,43 - 18,79	0,0163
IL4-590	C-T	IL-1B	низкий	36,36	8,00	6,57	1,31 - 32,86	0,0147
IL4-590	T-C	TNA-a	высокий	40,74	13,51	4,40	1,30 - 14,84	0,0193
IL4-590	T-C	IL-6	высокий	40,00	12,50	4,67	1,18 - 18,51	0,0401
IL4-590	T-C	IL-10	высокий	46,15	0,00	30,33	1,51 - 609,87	0,0029
IL4-590	TT : CC	TNA-a	высокий	57,14	8,33	14,67	1,16 - 185,24	0,0379
MMP2-1306	TT : CC	IL-1B	высокий	62,50	13,33	10,83	1,37 - 85,44	0,0257
VEGF+936	TT : CC	IL-6	высокий	100,00	7,14	45,00	1,40 - 1451,28	0,0250
Стимулированная продукция цитокинов								
IL10-592	A: C	IL-4	высокий	37,84	19,05	2,59	1,14 - 5,90	0,0264
IL4-590	T: C	IL-10	высокий	39,13	14,29	3,86	1,58 - 9,43	0,0036
IL10-592	AA : CC	IL-4	высокий	57,14	17,07	6,48	1,18 - 35,58	0,0392
IL4-590	TT : CC	IL-10	высокий	58,33	12,50	9,80	1,85 - 51,93	0,0069
MMP3-1171	5A5A : 6A6A	IL-10	высокий	75,00	19,23	12,60	1,07 - 148,13	0,0475
VEGF+936	TT : CC	IL-4	низкий	57,14	18,60	5,83	1,08 - 31,38	0,0477

Примечание: OR – отношение шансов; OR's 95%CI – 95%-й доверительный интервал для OR; P(tmF₂) – значения P для групп сравнения по двустороннему варианту точного метода Фишера.

Таблица 3.11

Сравнительный анализ связи аллелей и генотипов генов цитокиновматричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов с уровнями спонтанной и ConA-стимулированной продукцией комплексов цитокинов у здоровых лиц

Анализируемая продукция	Уровень анализируемой продукции	Полиморфная позиция	Сравниваемые аллели и генотипы 1: 2	Частота аллеля/генотипа 1 (%)	Частота аллеля/генотипа 2 (%)	OR	OR's 95%CI	P(tmF ₂)
Спонтанная продукция								
TNA-α - IL-1β	H-H	IL1β-31	C:T	31,25	7,50	5,61	1,15 - 27,26	0,0351
IL-1B - IL-10	H-H	IL4-590	T:C	50,00	0,00	29,00	1,30 - 648,48	0,0096
Стимулированная ConA продукция								
TNA-α - IL-1β	H-H	IL10-592	A:C	18,18	0,00	22,89	1,01 - 516,67	0,0384
IL-1β - IL-4	H-L	IL10-592	A:C	21,43	2,00	13,36	1,27 - 140,94	0,0302
IL-4 - IL-10	L-H	IL4-590	T:C	13,33	0,00	22,87	1,25 - 416,91	0,0031
IL-4:IL-10	H-H	MMP3-1171	55-66	75,00	0,00	119,00	4,01 - 3530,47	0,0011
IL-1β:IL-10	L-L	VEGF2578	CC-AA	75,00	0,00	35,00	1,12 - 1094,80	0,0242

Примечание. H- высокий уровень продукции, L- низкий уровень продукции
 OR – отношение шансов; OR's 95%CI – 95%-й доверительный интервал для OR;
 P(tmF₂) – значения P для групп сравнения по двустороннему варианту точного метода Фишера.

3.6 Обсуждение

Состояние здоровья человека определяется как генетическими факторами, так и степенью воздействия на организм неблагоприятных факторов внешней среды. Если последние факторы являются переменными и изменчивыми, то генетические факторы являются неизменными на протяжении жизни человека, что делает их естественным объектом для попыток установить прогностические критерии персональной резистентности к негативным воздействиям внешних факторов, позволяющих сохранить устойчивое состояние здоровья на протяжении жизни [34]. Вклад различных генов в формирование генетической предрасположенности к патологиям существенно различается в разных популяциях, в то время как вычисление генетического риска для пациента требует наличия информации о распределении частот генотипов для популяции, которой он принадлежит, что затрудняет использование данных, полученных для других популяций [377]. То есть, необходимость проведения популяционных исследований кандидатных генов, продукты которых вовлечены в патогенез МФЗ в каждой крупной популяции не вызывает сомнений. Среди многочисленных генов, продукты которых участвуют в поддержании устойчивого состояния здоровья, важное место занимают гены цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, продуцируемых и рецептируемых практически всеми клетками организма. Эти молекулярные структуры оказывают регуляторные воздействия на течение таких основных физиологических процессов, как воспаление, склерогенез, ангиогенез, клеточная миграция, пролиферация, дифференцировка, ремоделирование тканей и т. п. Выбранные нами полиморфные генетические маркеры, локализованные в регуляторных локусах и функциональные для процессов воспаления при ряде широко распространенных в популяции мультифакториальных заболеваний, выявили преимущественно европеоидный характер распределения аллелей и их генотипов в популяции европеоидов Западной Сибири. Однако наблюдается и ряд этногеографических

особенностей, выраженных в смещении распределения частот ряда генотипов в сторону распределения в монголоидных популяциях.

Механизмы взаимодействия цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов можно определить понятием «цитокиновой сети», акцентирующим внимание на тесную взаимосвязь их координированной деятельности на организменном уровне. В столь же тесной координированной связи находятся и гены, кодирующие структуру этих белковых молекул, также образуя свою «генную сеть». Важным моментом функционирования этой сети, является наличие большого числа полиморфных участков в регуляторных областях генов, различия в сайтах транскрипции которых существенным образом влияет на уровень синтеза мРНК и продукции белковых молекул этих регуляторных факторов. Индивидуальные различия в этих участках генов оказывают существенное влияние на течение основных систем жизнедеятельности организма и на состояние здоровья человека [102].

Именно поэтому был использован более информативный анализ комбинаций генотипов в анализе популяционных особенностей, позволивший установить определенные закономерности в характере распределения комбинаций генотипов цитокинов, матричных металлопротеинах и фактора роста эндотелия сосудов в различных половых и возрастных группах населения сибирского региона России. Наиболее интегральным и надежным признаком состояния здоровья является продолжительность жизни организма. Общеизвестно, что этот показатель состояния здоровья на популяционном уровне отражает, в основном, уровень социальной защиты населения, тогда как на индивидуальном уровне он отличается высокой изменчивостью и продолжительность жизни отдельных индивидов, находящихся в сходных социальных условиях, могут значительно различаться. Очевидно, что при таких сходных социальных факторах, на первый план выходят именно конституциональные генетические факторы, влияющие на персональное состояние здоровья человека и продолжительность его жизни. Выявленные нами выраженные различия по целому ряду комбинаций генетических признаков могут свидетельствовать об участии анализируемых

генотипов в процессах полового диморфизма человека и в процессах селективной смертности и долгожительства. Лица, обладающие «неблагоприятными» комбинациями генотипов, вероятно, нуждаются в повышенном внимании со стороны медицины, и возможно в будущем могут составить группы диспансерного наблюдения и проведения превентивных профилактических мероприятий. Поскольку проблема доказанной ассоциированности отдельных аллельных вариантов целого ряда генов со значительным числом конкретных заболеваний неоднократно и подробно обсуждалась в специальной литературе и на специализированных научных форумах [2, 260] и не вызывает сомнений, нам представляется, что полилокусный анализ в решении этой проблемы более перспективен и позволит более глубоко и четко выявлять подобные ассоциации.

При обследовании нашей группы был выявлен только SNP промоторного региона гена *IL1 β -31*, полиморфизм которого непосредственно ассоциирован с уровнем продукции кодируемого им цитокина. Показанная нами связь высокого уровня продукции IL1 β с *IL-1 β -31 C* аллельным вариантом кодирующего его гена согласуется с рядом более ранних работ, ссылающихся на то, что *IL1 β T-31C* это одна из точечных замен, находящаяся в регионе связывания с факторами транскрипции [154,348].

Анализ функций отдельно взятых цитокинов и влияние полиморфизма их генов на развитие иммунного ответа усложняет тот факт, что цитокины являются участниками сложных сетевых взаимодействий, проявляющихся и на уровне функционального полиморфизма [318,457].

В нашей группе это проявляется при анализе и спонтанной и стимулированной продукции цитокинов. Так, высокий уровень противовоспалительного цитокина IL10 и в спонтанной, и в стимулированной продукции ассоциирован с полиморфизмом минорного аллельного варианта гена *IL4 -590 T*. В свою очередь, в стимулированной продукции высокий уровень противовоспалительного цитокина IL4 ассоциирован с минорным аллельным вариантом гена *IL10-592A*. Аналогичные результаты связи полиморфизма *IL4 C-590T* с продукцией IL10 у здоровых получены чешскими исследователями. При

этом, как и в нашей группе, достоверной связи полиморфизма *IL4 C-590T* непосредственно с продукцией *IL4* ими выявлено не было [115]. Полиморфизм промоторного региона гена протвовоспалительного цитокина *IL4 C-590T* ассоциирован и с уровнем продукции ключевых провоспалительных цитокинов *TNF- α* , *IL1 β* , *IL6*. что может быть примером синергического взаимодействия. Примером сложности регуляторных взаимодействий может быть ассоциированность полиморфной позиции одного цитокина с уровнем продукции одновременно двух про или протвовоспалительных цитокинов.

Полученные нами результаты подтверждают данные, выявленные в ряде исследований, где показано, что полиморфизм генов, кодирующих некоторые цитокины или их рецепторы может влиять не только на собственную продукцию, но и на производство других медиаторов [553] и может быть следствием сетвых генетических взаимодействий [346].

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что полиморфизм в промоторных регионах генов отдельных цитокинов не только определяет уровень продукции кодируемого ими белкового продукта, но могут но могут быть ассоциированы с секрецией других цитокинов, что, в свою очередь влияет на характер иммунного ответа.

Представленные данные показывают высокую степень сложности регуляторных процессов в функционировании цитокиновой сети. Среди факторов регуляторных взаимодействий, помимо динамики функциональной активности и гетерогенности клеток, являющихся продуцентами цитокинов, прямых и обратных регуляторных воздействий самих цитокинов, динамики структуры и мембранной подвижности комплексов рецептор-лиганд, важное значение приобретают конституциональные особенности индивида, обладающего своим уникальным геномом, во многом детерминирующим базовый и индуцированный антигенными стимулами уровень продукции цитокинов. Можно высказать предположение, что индивидуальные различия в генах, кодирующих цитокины, во многом объясняют клинический полиморфизм течения различных заболеваний

человека, кардинальные различия реагирования организмов на антигенную нагрузку при пандемических ситуациях.

Столь высокий уровень сложности в регуляции цитокиновой сети ставит под сомнение саму возможность ее описания традиционными экспериментальными подходами и вероятно потребует применения системных математических подходов для ее целостного описания, исследования и моделирования.

ГЛАВА 4. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

4.1. Сравнительный анализ распределения генотипов промоторных регионов генов цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца

Хронические мультифакториальные заболевания, к которым относятся и сердечно-сосудистые патологии, обусловлены определенным спектром факторов, одним из которых является воспаление, влияющее на инициацию и прогрессирование процессов дестабилизации атеросклеротических бляшек и на развитие острых клинических проявлений, таких, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), нестабильная стенокардия (НСК), инфаркт миокарда (ИМ), внезапная смерть. Исследования в области молекулярной биологии позволили получить убедительные доказательства участия воспалительного процесса в развитии острых коронарных событий, включая инфаркт миокарда на фоне ИБС, причем характер воспалительного процесса у разных лиц может существенно различаться, на что, в том числе, может влиять и индивидуальный набор аллельных вариантов генов цитокинов [35,39,393].

В обследованной группе здоровых мужчин распределение частот генотипов соответствует распределению, ожидаемому при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга, а в группе мужчин с ИБС наблюдается отклонение от нормального распределения в одной из анализируемых позиций, что вероятно связано со специфическим накоплением определенных генотипов в группе с патологией (таблицы 4.1, 4.2).

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга у здоровых мужчин.

ПОЛИМОРФИЗМЫ	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_tmF2
<i>TNFα C-863A</i> N=97	C	175	0,9021			0,31	0,5923
	A	19	0,0979				
	CC	78	78,93	0,8041	0,8138		
	CA	19	17,14	0,1959	0,1766		
	AA	0	0,93	0,0000	0,0096		
<i>TNFα G-308A</i> N=97	G	167	0,8608			0,15	0,6860
	A	27	0,1392				
	GG	71	71,88	0,7320	0,7410		
	GA	25	23,24	0,2577	0,2396		
	AA	1	1,88	0,0103	0,0194		
<i>TNFα G-238A</i> N=97	G	181	0,9330			0,04	0,3495
	A	13	0,0670				
	GG	85	84,44	0,8763	0,8705		
	GA	11	12,13	0,1134	0,1250		
	AA	1	0,43	0,0103	0,0045		
<i>IL1 C-511 T</i> N=96	C	125	0,6510			1,21	0,5060
	T	67	0,3490				
	CC	39	40,69	0,4062	0,4238		
	CT	47	43,62	0,4896	0,4544		
	TT	10	11,69	0,1042	0,1218		
<i>IL1 T-31C</i> N=93	T	117	0,6290			0,66	0,3737
	C	69	0,3710				
	TT	39	36,80	0,4194	0,3956		
	TC	39	43,40	0,4194	0,4667		
	CC	15	12,80	0,1613	0,1376		
<i>IL4 C-590T</i> N=96	C	130	0,6771			1,48	0,1653
	T	62	0,3229				
	CC	47	44,01	0,4896	0,4585		
	CT	36	41,98	0,3750	0,4373		
	TT	13	10,01	0,1354	0,1043		
<i>IL6 G-174C</i> N=91	G	121	0,6237			0,34	0,5218
	C	73	0,3763				
	GG	36	37,73	0,3711	0,3890		
	GC	49	45,53	0,5052	0,4694		
	CC	12	13,74	0,1237	0,1416		
<i>IL10 A-1082G</i> N=93	A	98	0,5269			0,00	1,0000
	G	88	0,4731				
	AA	26	25,82	0,2796	0,2776		
	AG	46	46,37	0,4946	0,4986		
	GG	21	20,81	0,2258	0,2238		
<i>IL10 C-592A</i> N=96	C	152	0,7917			0,03	1,0000
	A	40	0,2083				
	CC	60	60,17	0,6250	0,6268		
	CA	32	31,67	0,3333	0,3298		
	AA	4	4,16	0,0417	0,0434		

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P- достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов - с поправкой на непрерывность (Йетса)

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга у пациентов с ИБС.

Полиморфные позиции	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_tmF2	
<i>TNFα C-863A</i> N=353	C	600		0,8499				
	A	106		0,1501				
	CC	260	254,96		0,7365	0,7223		
	CA	80	90,08		0,2266	0,2552		
	AA	13	7,96		0,0369	0,0225	4,42	0,0564
<i>TNFα G-308A</i> N=350	G	610		0,8714				
	A	90		0,1286				
	GG	269	265,79		0,7686	0,7594		
	GA	72	78,43		0,2057	0,2241		
	AA	9	5,79		0,0257	0,0165	2,35	0,1456
<i>TNFα G-238A</i> N=330	G	615		0,9318				
	A	43		0,0682				
	GG	287	286,53		0,8697	0,8683		
	GA	41	41,93		0,1242	0,1271		
	AA	2	1,53		0,0061	0,0046	0,13	0,6335
<i>IL1 C-511 T</i> N=217	C	255		0,5876				
	T	179		0,4124				
	CC	71	74,91		0,3272	0,3453		
	CT	113	105,17		0,5207	0,4846		
	TT	33	36,91		0,1521	0,1701	1,20	0,3266
<i>IL1 T-31C</i> N=247	T	316		0,6397				
	C	178		0,3603				
	TT	99	101,07		0,4008	0,4092		
	TC	118	113,86		0,4777	0,4609	0,33	0,6775
	CC	30	32,07		0,1215	0,1299		
<i>IL4 C-590T</i> N=262	C	383		0,7309				
	T	141		0,2691				
	CC	134	139,97		0,5115	0,5342		
	CT	115	103,06		0,4389	0,3934		
	TT	13	18,97		0,0496	0,0724	3,52	0,0827
<i>IL6 G-174C</i> N=344	G	368		0,5349				
	C	320		0,4651				
	GG	93	98,42		0,2703	0,2861		
	GC	182	171,16		0,5291	0,4976		
	CC	69	74,42		0,2006	0,2163	1,38	0,2784
<i>IL10 A-1082G</i> N=245	A	269		0,5489				
	G	221		0,4511				
	AA	93	73,84		0,3796	0,3014		
	AG	83	121,32		0,3388	0,4952		
	GG	69	49,84		0,2816	0,2034	24,44	0,0000
<i>IL10 C-592A</i> N=263	C	383		0,7281				
	A	143		0,2718				
	CC	142	139,44		0,5399	0,5302		
	CA	99	104,12		0,3764	0,3959		
	AA	22	19,44		0,0837	0,0739	0,64	0,4356

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса)

Распределение частот генотипов *TNF- α* в позициях -863,-308 и -238, *IL-1b* в позиции -511, -31, *IL-6* в позиции -174, *IL-10* в позиции -592 практически идентично в группах мужчин, больных ИБС и здоровых мужчин (таблица 4.3). Частота минорного генотипа *IL-4-590TT* и частота гетерозиготного генотипа *IL-10-1082AG* снижены в группе мужчин с ИБС относительно контрольной группы (OR=0,33 P=0,0110 и OR=0,52 P= 0,0121 соответственно). Из общей группы пациентов с ИБС были выделены пациенты, перенесшие разные формы ИМ – с зубцом Q и без зубца Q и проведен анализ полиморфизма анализируемых генов в двух группах пациентов с диагностированным инфарктом миокарда и относительно здоровых (Таблица 4.4). В группе пациентов с ИМ с зубцом Q достоверно снижена частота *IL4-590TT* генотипа и частота *IL10 -1082AG* гетерозиготного варианта относительно здоровых (OR=0,18 P= 0,0012 и OR=0,53 P= 0,0207 соответственно). Наличие у пациента с ИБС *IL10 -1082GG* генотипа противовоспалительного цитокина можно считать фактором риска развития более тяжелой формы ИМ – с зубцом Q (OR= 3,97 P= 0,0345), чем без зубца Q. Кроме того, выявляется тенденция повышения частоты редкого *TNF-308 AA* генотипа до 4,21% относительно 1,03% у здоровых (OR=4,21 P=0,0671).

Частоты генотипов цитокинов в группах больных ИБС и практически здоровых мужчин Западной Сибири.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациенты с ИБС (%)	Здоровые (%)	OR	95% CI
		1	2		
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =353 N ² =97	CC	260(73,65)	78(80,41)	0,68	0,38-1,22
	CA	80(22,66)	19(19,59)	1,20	0,67-2,19
	AA	13(3,69)	0	ns	
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =350 N ² =97	GG	269(76,86)	71(73,20)	1,22	0,70-2,09
	GA	72(20,57)	25(25,77)	0,75	0,43-1,30
	AA	9(2,57)	1(1,03)	2,53	0,32-54,05
<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =294 N ² =97	GG	287(86,97)	85(87,63)	0,94	0,45-1,95
	GA	41(12,42)	11(11,34)	1,11	0,52-2,40
	AA	2(0,61)	1(1,03)	0,59	0,04-16,48
<i>IL1 C-511 T</i> N ¹ =217 N ² =96	CC	71(32,71)	39(40,62)	0,71	0,42-1,20
	CT	113(52,08)	47(48,96)	1,13	0,68-1,88
	TT	33(15,21)	10(10,42)	1,54	0,69-3,52
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =247 N ² =93	TT	99(40,08)	39(41,94)	0,93	0,55-1,55
	TC	118(47,77)	39(41,94)	1,27	0,76-2,11
	CC	30(12,15)	15(16,13)	0,72	0,35-1,49
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =262 N ² =96	CC	134(51,15)	47(48,96)	1,09	0,67-1,79
	CT	115(43,89)	36(37,50)	1,30	0,79-2,17
	TT	13(4,96)	13(13,54)	0,33*	0,14-0,80
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =344 N ² =97	GG	93(27,03)	36(37,11)	0,63	0,38-1,04
	GC	182(52,91)	49(50,52)	1,10	0,68-1,77
	CC	69(20,06)	12(12,37)	1,78	0,88-3,64
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =245 N ² =93	AA	93(37,96)	26(27,96)	1,58	0,91-2,75
	AG	83(33,88)	46(49,46)	0,52**	0,31-0,87
	GG	69(28,16)	21(22,58)	1,34	0,74-2,45
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =265 N ² =96	CC	142(53,99)	60(62,50)	0,70	0,42-1,17
	CA	99(37,64)	32(33,33)	1,21	0,72-2,04
	AA	22(8,37)	4(4,17)	2,10	0,66-7,41

Примечание. * $X^2=6.46$ p 0.0110, ** $X^2=6.29$ p 0.0121

Таблица 4.4

Анализ полиморфизма генов цитокинов у пациентов с инфарктом миокарда с зубцом Q и без зубца Q.

Полиморфная позиция	генотипы	ИМ с зубцом Q (%)	OR	95% CI	ИМ без зубца Q (%)	OR	95% CI	Здоровые (%)	OR	95% CI
		1	1/3		2	2/3			1/2	
		1			2			3		
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =216 N ² =45 N ³ =97	CC	154(71,30)	0,61	0,32-1,12	31 (68,89)	0,54	0,22-1,30	78(80,41)	1,12	0,53-2,37
	CA	53(24,54)	1,33	0,71-2,51	13(28,89)	1,67	0,68-4,07	19(19,59)	0,80	0,37-1,74
	AA	9(4,16)	Ns		1(2,22)	Ns		0	1,91	0,24-41,33
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =214 N ² =45 N ³ =97	GG	165(77,10)	1,23	0,68-2,21	33(73,33)	1,01	0,42-2,42	71(73,20)	1,22	0,55-2,69
	GA	40(18,69)	0,66*	0,43-1,01	12(26,67)	1,05	0,43-2,26	25(25,77)	0,63	0,28-1,42
	AA	9(4,21)	4,21**	0,93-26,57	0	Ns		1(1,03)	Ns	
<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =202 N ² =44 N ³ =97	GG	182(90,10)	1,28	0,56-2,91	37(84,09)	0,75	0,25-2,30	85(87,63)	1,72	0,61-4,71
	GA	19(9,41)	0,81	0,35-1,91	6(13,64)	1,23	0,37-3,97	11(11,34)	0,66	0,23-1,98
	AA	1(0,49)	0,48	0,01-7,66	1(2,27)	2,23	0,14-34,45	1(1,03)	0,21	0,01-8,00
<i>IL1β C -511 T</i> N ¹ =174 N ² =36 N ³ =96	CC	59(33,91)	0,75	0,43-1,30	10(27,78)	0,56	0,22-1,39	39(40,62)	1,33	0,57-3,19
	CT	90(51,72)	1,12	0,66-1,90	19(52,78)	1,17	0,51-2,69	47(48,96)	0,96	0,44-2,08
	TT	25(14,37)	1,44	0,63-3,39	7(19,44)	2,08	0,64-6,65	10(10,42)	0,70	0,25-1,96
<i>IL1β T-31C</i> N ¹ =171 N ² =31 N ³ =93	TT	71(41,52)	0,98	0,57-1,69	10(32,26)	0,66	0,32-2,39	39(41,94)	1,49	0,62-3,64
	TC	83(48,54)	1,31	0,76-2,25	16(51,61)	1,48	0,61-3,61	39(41,94)	0,83	0,39-2,09
	CC	17(9,94)	0,57	0,26-1,29	5(16,13)	1,00	0,28-3,34	15(16,13)	0,57	0,18-1,96
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =183 N ² =31 N ³ =97	CC	96(52,46)	1,15	0,68-1,94	16(51,61)	1,11	0,46-2,70	47(48,96)	1,03	0,45-2,36
	CT	82(44,81)	1,35	0,79-2,32	14(45,16)	1,37	0,56-3,36	36(37,50)	0,99	0,43-2,36
	TT	5(2,73)	0,18***	0,05-0,56	1(3,23)	0,21	0,01-1,66	13(13,54)	0,84	0,09-19,74
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =212 N ² =45 N ³ =96	GG	55(25,94)	0,59****	0,34-1,02	14(31,11)	1,13	0,47-2,68	36(37,11)	0,78	0,37-1,66
	GC	117(55,19)	1,21	0,72-2,01	19(42,22)	0,72	0,33-1,55	49(50,52)	1,69	0,84-1,88
	CC	40(18,87)	1,65	0,79-3,51	12(26,67)	2,58*****	0,96-6,91	12(12,37)	0,64	0,29-1,44
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =173 N ² =30 N ³ =93	AA	61(35,26)	1,40	0,78-2,53	14(46,67)	2,25	0,89-5,73	26(27,96)	0,62	0,27-1,46
	AG	59(34,10)	0,53*****	0,31-0,91	13(43,33)	0,78	0,31-1,93	46(49,46)	0,68	0,29-1,60
	GG	53(30,64)	1,51	0,81-2,83	3(10,00)	0,38	0,14-1,38	21(22,58)	3,97*****	1,08-17,23
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =182 N ² =33 N ³ =93	CC	101(55,49)	0,75	0,44-1,28	17(51,52)	0,64	0,27-1,52	60(62,50)	1,17	0,52-2,62
	CA	66(36,26)	1,14	0,65-1,98	14(42,42)	1,47	0,61-3,57	32(33,33)	0,77	0,34-1,75
	AA	15(8,24)	2,07	0,62-7,61	2(6,06)	1,48	0,18-10,13	4(4,17)	1,39	0,28-9,29

Примечание. * $X^2 = 3,62$ $p 0,0570$, ** $X^2 = 3,35$ $p 0,0671$, *** $X^2 = 10,47$ $p 0,0012$, **** $X^2 = 3,48$ $p 0,0622$, ***** $X^2 = 5,35$ $p 0,0207$, ***** $X^2 = 3,51$ $p 0,0608$, ***** $X^2 = 4,47$ $p 0,0345$, с поправкой на непрерывность Йетса.

При этом, гетерозиготность в этой полиморфной позиции является потенциальным защитным фактором острого коронарного случая (OR=0,66 P=0,0570). Показана тенденция снижения риска ИМ с зубцом Q у пациентов с *IL6 -174 GG* и тенденция возрастания риска развития ИМ без зубца Q у пациентов с *IL6 -174 CC* относительно здоровых (OR=0,59 P=0,0622 и OR=2,58 P=0,0608 соответственно). В последние десятилетия прослеживается отчетливая тенденция увеличения удельного веса молодых пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), начиная с 45-летнего возраста [45,48], причем вероятность острого коронарного случая у мужчин примерно в 2 раза выше, чем у женщин и эта вероятность возрастает для мужчин старше 55 лет и для женщин старше 60 лет. Средний возраст пациентов, перенесших ИМ в анализируемой нами группе $54,25 \pm 6,54$ лет. Анализ ассоциированности полиморфизма медиаторов воспаления с развитием ИМ у мужчин в более раннем возрасте (в нашей группе до 54 лет включительно) относительно здоровых мужчин в возрасте до 54 лет включительно выявил, что у пациентов с генотипом провоспалительного цитокина *TNF -863 CC* и генотипом противовоспалительного цитокина *IL4 -590 TT* риск острого коронарного случая в более раннем возрасте снижается (OR=0,46 P=0,0367 и OR=0,22 P=0,0156 соответственно). Есть тенденция снижения риска ИМ у носителей генотипа *IL10-592 AA* провоспалительного цитокина *IL10* (OR=0,53 P=0,0542) (таблица 4.5).

Таблица 4.5.

Анализ полиморфизма генов цитокинов у пациентов со случаем инфаркта миокарда до 54 лет включительно относительно здоровых мужчин до 54 лет включительно.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациенты с ИМ до 54 лет включительно (%)	Здоровые до 54 лет включительно (%)	OR	95% CI
		1	2		
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =148 N ² =76	CC	102(68,92)	63(82,89)	0,46*	0,22-0,96
	CA	39(26,35)	13(17,11)	1,73	0,82-3,71
	AA	7(4,73)	0	ns	
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =145 N ² =76	GG	106 (73,10)	56(73,68)	0,97	0,49-1,90
	GA	35(24,14)	19(25,00)	0,95	0,48-1,91
	AA	4(2,76)	1(1,32)	2,13	0,24-18,43

<i>TNFA G-238A</i> N ¹ =137 N ² =76	GG	125(91,24)	67(88,16)	1,40	0,51-3,79
	GA	11(8,03)	8(10,53)	0,74	0,26-2,14
	AA	1(0,73)	1(1,32)	0,55	0,01-8,75
<i>IL1β C -511 T</i> N ¹ =114 N ² =75	CC	37(32,46)	32(42,67)	2,03	0,34-1,23
	CT	57(50,00)	35(46,67)	1,14	0,61-2,14
	TT	20(17,54)	8(10,66)	1,78	0,69-4,71
<i>IL1β T-31C</i> N ¹ =119 N ² =71	TT	47(39,49)	32(45,07)	0,80	0,42-1,51
	TC	56(47,06)	26(36,62)	1,54	0,81-2,94
	CC	16(13,45)	13(18,31)	0,69	0,29-1,66
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =124 N ² =75	CC	63(50,81)	37(49,33)	1,06	0,57-1,96
	CT	57(45,97)	28(37,33)	1,43	0,76-2,68
	TT	4(3,22)	10(13,34)	0,22**	0,05-0,79
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =145 N ² =76	GG	40(27,59)	29(38,16)	0,62	0,33-1,16
	GC	82(56,55)	39(51,31)	1,23	0,68-2,24
	CC	23(15,86)	8(10,53)	1,60	0,64-4,14
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =114 N ² =73	AA	42(36,84)	20(27,40)	1,55	0,78-3,08
	AG	43(37,72)	34(46,57)	0,69	0,37-1,32
	GG	29(25,44)	19(26,03)	0,97	0,47-2,00
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =119 N ² =75	CC	63(52,94)	51(68,00)	0,53***	0,28-1,01
	CA	45(37,82)	21(28,00)	1,56	0,80-3,07
	AA	11(9,24)	3(4,00)	2,44	0,60-11,47

Примечание. * $\chi^2 = 4,36$ p 0,0367, ** $\chi^2 = 5,84$ p 0,0156, *** $\chi^2 = 3,71$ p 0,0542

Учитывая, что в анализируемой нами группе мужчин с ИМ в анамнезе у ряда пациентов наблюдался не один, а от 2 до 5 случаев ИМ в анамнезе в возрасте до 54 лет, была проанализирована ассоциированность генетических особенностей про – и противовоспалительных цитокинов с более высокой предрасположенностью к острому коронарному событию (неоднократному ИМ). Группой сравнения была сформирована из пациентов с 1 случаем ИМ в возрасте 54 года и больше (до 54 лет был только один случай ИМ) (таблица 4.6).

Таблица 4.6.

Анализ полиморфизма генов цитокинов у пациентов до 54 лет включительно с несколькими случаями ИМ относительно пациентов с 1 случаем ИМ.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациенты с 2-5 случаями ИМ до 54 лет включительно (%)	Пациенты с 1 случаем ИМ до 54 лет включительно (%)	OR	95% CI
		1	2		
<i>TNFA C-863A</i> N ¹ =20 N ² =113	CC	13(65,00)	83(73,45)	0,67	0,22-2,07
	CA	6(30,00)	26(23,01)	1,43	0,44-4,54
	AA	1(5,00)	4(3,54)	1,41	0,17-12,00
<i>TNFA G-308A</i> N ¹ =20 N ² =114	GG	18(90,00)	93(81,58)	2,03	0,40-13,74
	GA	2(10,00)	16(14,03)	0,68	0,10-3,52
	AA	0	5(4,39)	0,00	0,00-6,97

<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =20 N ² =109	<i>GG</i>	18(90,00)	94(86,24)	1,44	0,28-9,95
	<i>GA</i>	2(10,00)	14(12,84)	0,75	0,11-3,97
	<i>AA</i>	0	1(0,92)	0,00	0,00-98,64
<i>IL1 C -511 T</i> N ¹ =18 N ² =97	<i>CC</i>	5(27,78)	31(31,96)	0,82	0,23-2,77
	<i>CT</i>	7(38,89)	51(52,58)	0,57	0,18-1,78
	<i>TT</i>	6(33,33)	15(15,46)	2,73	0,77-9,55
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =20 N ² =83	<i>TT</i>	6(30,00)	34(40,96)	0,62	0,19-1,95
	<i>TC</i>	8(40,00)	44(53,01)	0,59	0,20-1,76
	<i>CC</i>	6(30,00)	5(6,02)	6,69*	1,52-30,24
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =20 N ² =90	<i>CC</i>	6(30,00)	49(54,45)	0,36	0,11-1,12
	<i>CT</i>	12(60,00)	39(43,33)	1,96	0,66-5,89
	<i>TT</i>	2(10,00)	2(2,22)	4,89	0,45-53,16
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =20 N ² =112	<i>GG</i>	7(35,00)	28(25,00)	1,62	0,52-4,92
	<i>GC</i>	12(60,00)	54(48,21)	1,61	0,56-4,72
	<i>CC</i>	1(5,00)	30(26,79)	0,14**	0,01-0,99
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =20 N ² =89	<i>AA</i>	5(25,00)	33(37,08)	0,57	0,16-1,87
	<i>AG</i>	9(45,00)	29(32,58)	1,69	0,57-5,04
	<i>GG</i>	6(30,00)	27(30,34)	0,98	0,30-3,14
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =20 N ² =96	<i>CC</i>	10(50,00)	54(56,25)	0,78	0,27-2,26
	<i>CA</i>	7(35,00)	35(36,46)	0,94	0,30-2,84
	<i>AA</i>	3(15,00)	7(7,29)	2,24	0,41-11,15

Примечание. * $\chi^2 = 7,36$ p 0,0064, ** $\chi^2 = 3,35$ p 0,0429 по двустороннему критерию Фишера для выборок менее 5.

Показано, что генотип *IL1 -31CC* с высоким уровнем транскрипционной активности провоспалительного цитокина ассоциирован с повторными ИМ у пациентов, в то время как частота *IL6 -174CC* другого провоспалительного цитокина в группе пациентов с множественными случаями ИМ достоверно снижена (OR=6,69 P = 0,0064 и OR=0,14 P = 0,0429 соответственно).

Выявлена ассоциированность ряда генотипов генов цитокинов и с классическими факторами риска развития ИМ. Так, сравнительный анализ по отдельным факторам риска между группой пациентов с ИМ и здоровыми (таблица 4.7) выявил ряд достоверных различий у носителей разных генотипов *IL-6*. В группах с *IL-6 -174CC* генотипом между пациентами и контролем показаны достоверные различия по таким факторам риска, как индекс массы тела и диастолическое АД. Разница в уровнях систолического АД между больными и здоровыми выявляется только для пациентов с *IL-6 -174CG* и *IL-6 -174GG* генотипами.

Сравнительный анализ отдельных факторов риска между группой ИМ пациентов и группой здоровых лиц с разными генотипами.

параметры	Пациенты с ИМ	Здоровые лица	p
	Генотип <i>IL-6-174 CC</i>		
	N=43	N=12	
возраст	54,09±9,132	52,64±5,836	0,369
Стаж курения	19,23±15,659	21,000±14,731	0,791
Индекс курильщика	175,38±126,004	169,091±96,068	0,624
Масса тела	77,36±12,822	72,450±10,482	0,175
Индекс массы тела	26,29±3,868	23,941±2,885	0,049
АД Систолическое	136,416±17,896	126,360±8,090	0,107
АД диастолическое	89,041±9,406	78,940±5,983	0,002
	Генотип <i>IL-6-174 CG</i>		
	N=106	N=47	
возраст	53,56±7,603	51,96±4,107	0,189
Стаж курения	23,03±14,637	24,980±14,121	0,295
Индекс курильщика	168,95±113,204	177,454±104,642	0,706
Масса тела	77,79±14,141	74,43±10,025	0,218
Индекс массы тела	26,59±4,987	24,857±2,854	0,038
АД Систолическое	145,530±25,578	122,660±9,883	0,000
АД диастолическое	93,172±13,851	79,921±3,015	0,000
	Генотип <i>IL-6-174 GG</i>		
	N=51	N=35	
Возраст	53,66±7,202	51,83±3,861	0,240
Стаж курения	18,96±16,112	21,370±17,285	0,476
Индекс курильщика	130,96±130,750	141,267±123,551	0,737
Масса тела	79,14±14,008	74,860±10,247	0,275
Индекс массы тела	26,72 ±3,505	25,242±2,962	0,047
АД Систолическое	145,00±27,336	125,57±9,217	0,006
АД диастолическое	94,857±14,447	79,861±5,397	0,000

Ассоциированность полиморфизма *IL-1b* у пациентов, перенесших ИМ с индексом массы тела представлена в таблице 4.8.

Таблица 4.8

Особенности распределения генотипов *IL-1b* у пациентов перенесших инфаркт миокарда и здоровых лиц с учетом индекса массы тела.

Полиморфизм <i>IL-1b</i>	пациенты ИМТ повышен	пациенты ИМТ норма	Здоровые лица	OR 1/3	95% CI	OR 2/3	95% CI	OR 1/2	95% CI
	1	2	3						
<i>C-511T</i>	N=125	N=72	N=95						
<i>CC</i>	40(32,00)	25(34,72)	38(40,00)	0,85	0,46-1,56	0,80	0,40-1,58	0,88	0,46-1,71
<i>CT</i>	65(52,00)	38(52,78)	47(49,47)	1,11	0,6-1,95	1,14	0,59-2,21	0,97	0,52-1,81
<i>TT</i>	20(16,00)	9(12,50)	10(10,53)	1,62	0,68-3,94	1,32	0,46-3,80	1,33	0,53-3,39
<i>T-31C</i>	N=107	N=65	N=92						
<i>CC</i>	13(12,15)	4 (6,15)	15(16,30)	0,71	0,30-1,69	0,34*	0,14-0,80	2,11	0,60-8,07
<i>CT</i>	53(49,53)	33(50,77)	38(41,31)	1,39	0,77-2,55	1,47	0,74-2,92	0,95	0,49-1,85
<i>TT</i>	41(38,32)	28(43,08)	39(42,39)	0,84	0,46-1,55	1,03	0,51-2,05	0,82	0,42-1,61

Примечание. * $\chi^2 = 6,41$ $P = 0,0113$ по двустороннему критерию Фишера для выборок менее 5.

Частота генотипа *IL-1b-31CC* достоверно снижена в группе пациентов с нормальным индексом массы тела относительно здоровых, что дает возможность предполагать протективную роль данного генотипа относительно развития ИМ (OR=0,34 $P = 0,0113$).

4.2. Сравнительный анализ полиморфизма промоторных регионов генов матричных металлопротеиназ у пациентов с ишемической болезнью сердца

Секреция цитокинов в месте формирования атеросклеротической бляшки стимулирует большинство клеток к образованию матричных металлопротеиназ (ММП), повреждающих коллагеновое покрытие. У больных острым коронарным синдромом (ОКС) показано наличие в бляшке участков богатых макрофагами, способными разрушать экстрацеллюлярный матрикс за счет фагоцитоза и секреции протеолитических ферментов. Металлопротеиназы активно участвуют

в процессах ремоделирования сосудов. Максимальная активность ММР обнаруживается в наиболее уязвимой области атеросклеротической бляшки. Регуляция экспрессии *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* происходит прежде всего на транскрипционном уровне, в промоторном регионе гена, и зависит от влияния эндотелиальных факторов роста и цитокинов.

Исходя из этого, мы провели анализ полиморфизма промоторного региона гена *MMP 2* в позиции -1306, *MMP3* в позиции -1171 и *MMP 9* в позиции -1562 у пациентов с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе. Группа контроля составила 97 человек соответствующих по возрасту, полу и социально-бытовым условиям.

Частоты генотипов *C (-1306) T* гена *MMP2*, *5A(-1171)6A* гена *MMP3* и *C (-1562) T* гена *MMP9* в группе здоровых находятся в равновесии Харди-Вайнберга (таблица 4.9).

Таблица 4.9

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга по полиморфизму *MMP* генов у здоровых доноров.

Полиморфная позиция		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi ²	P_tmF2
<i>MMP2 T-1306C</i> N=94	<i>T</i>	54		0,2872			0,18	0,6130
	<i>C</i>	134		0,7128				
	<i>TT</i>	9	7,76		0,0957	0,0825		
	<i>TC</i>	36	38,49		0,3830	0,4094		
	<i>CC</i>	49	47,75		0,5213	0,5081		
<i>MMP3 5A-1171 6A</i> N=70	<i>5</i>	53		0,3786			0,11	0,7991
	<i>6</i>	87		0,6214				
	<i>55</i>	9	10,03		0,1286	0,1433		
	<i>56</i>	35	32,94		0,5000	0,4705		
	<i>66</i>	26	27,03		0,3714	0,3861		
<i>MMP9 C-1562T</i> N=95	<i>C</i>	158		0,8316			0,01	0,7221
	<i>T</i>	32		0,1684				
	<i>CC</i>	66	65,69		0,6947	0,6916		
	<i>CT</i>	26	26,61		0,2737	0,2801		
	<i>TT</i>	3	2,70		0,0316	0,0284		

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса)

В группе пациентов наблюдается отклонение от нормального распределения по ряду генотипов (таблица 4.10), что может свидетельствовать о

накоплении определенных генетических изменений в группе отражающихся в патологических изменениях.

Таблица 4.10

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга у пациентов с

ИБС по полиморфизму *MMP*

Полиморфная позиция		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi ²	P_tmF2
<i>MMP2 T-1306C</i> N=271	T	140		0,2583			2,43	0,1150
	C	402		0,7417				
	TT	23	18,08		0,0849	0,0667		
	TC	94	103,84		0,3469	0,3832		
	CC	154	149,08		0,5682	0,5501		
<i>MMP3 5A-1171 6A</i> N=241	5A	213		0,4419			5,44	0,0192
	6A	269		0,5581				
	5A5A	56	47,06		0,2324	0,1953		
	5A6A	101	118,87		0,4191	0,4932		
	6A6A	84	75,06		0,3485	0,3115		
<i>MMP9 C-1562T</i> N=350	C	562		0,8029			6,16	0,0105
	T	138		0,1971				
	CC	218	225,60		0,6229	0,6446		
	CT	126	110,79		0,3600	0,3165		
	TT	6	13,60		0,0171	0,0389		

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса)

Не выявлено каких-либо достоверных различий при анализе распределения генотипов *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* в группах с ИБС относительно контрольной группы (таблица 4.11). Намечается тенденция увеличения частоты генотипа *MMP35A5A* в группе пациентов с ИБС относительно здоровых (OR=2,17 P=0,0652)

Мы провели анализ полиморфизма у пациентов в двух возрастных группах, предполагая, что в молодом возрасте преобладают ранние и фенотипически не осложненные формы атеросклероза, способствующие развитию ИМ, с возрастом же накладывается отпечаток ряда других факторов риска, хронических заболеваний и возрастных изменений. Деление группы пациентов с ИМ на субгруппы с ранним случаем ИМ (до 54 лет включительно) и с ИМ после 54 лет и старше, не выявило достоверных различий между пациентами с ранним случаем ИМ и более поздним. Анализ ассоциированности полиморфизма *MMP* с

развитием ИМ у мужчин в более раннем возрасте (до 54 лет включительно) относительно здоровых мужчин в возрасте до 54 лет включительно показал, что риск развития ИМ достоверно выше у носителей генотипа *MMP3 5A5A* (OR=2,43 P=0,0455) (таблица 4.12).

Таблица 4.11

Частота генотипов и аллелей *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* у пациентов с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе.

Полиморфная позиция	ИБС (%)	ИМ(%)	Здоровые (%)	OR 1/3	95%CI	OR 2/3	95%CI
	1	2	3				
<i>MMP2-1306</i>	N=271	N=220	N=94				
CC	154 (56,82)	122(55,46)	49 (52,12)	1,21	0,73-1,99	1,14	0,68-1,91
CT	94(36,69)	75(34,09)	36(38,30)	0,86	0,51-1,43	0,83	0,49-1,42
TT	23 (8,49)	23(10,45)	9 (9,58)	0,88	0,37-2,13	1,10	0,46-2,69
<i>MMP3-1171</i>	N=241	N=206	N=70				
6A6A	84 (34,85)	68(33,01)	26 (37,14)	0,91	0,50-1,63	0,83	0,46-1,53
5A6A	101(41,91)	88(42,72)	35 (50,00)	0,72	0,41-1,27	0,75	0,42-1,33
5A5A	56(23,24)	50(24,27)	9 (12,86)	2,05	0,91-4,74	2,17*	0,96-5,06
<i>MMP9-1562</i>	N=350	N=259	N=96				
CC	218(62,29)	168(64,87)	67(69,80)	0,71	0,43-1,19	0,80	0,47-1,36
CT	126 (36,00)	87(33,59)	26 (27,08)	1,51	0,89-2,58	1,36	0,79-2,37
TT	6 (1,71)	4(1,54)	3 (3,12)	0,54	0,12-2,78	0,49	0,09-2,79

Примечание. * $\chi^2=3,40$ P 0,0652 с учетом поправки на непрерывность (Йетса)

Таблица 4.12

Частота генотипов *MMP2*, *MMP3* и *MMP9* у пациентов с ИМ в возрасте до 54 лет относительно здоровых аналогичного возраста.

Полиморфная позиция	Пациенты с ИМ младше 54 лет (%)	Здоровые до 54 лет (%)	OR ИМ до54лет/ ИМ после 54лет	95%CI
<i>MMP2 -1306</i>	N=132	N=73		
CC	66 (50,00)	38(52,05)	1,21	0,43-3,47
CT	51(38,64)	28(38,36)	1,01	0,54-1,90
TT	15 (11,36)	7 (9,59)	0,92	0,50-1,70
<i>MMP3-1171</i>	N=127	N=59		
6A6A	43 (33,86)	23 (38,98)	0,80	0,40-1,60
5A6A	49 (38,58)	28 (47,46)	0,70	0,36-1,36
5A5A	35(27,56)	8 (13,56)	2,43*	1,01-4,11
<i>MMP9-1562</i>	N=145	N=74		
CC	97 (66,90)	48(64,87)	1,09	0,58-2,06
CT	45 (31,03)	23 (31,08)	1,00	0,52-1,91
TT	3 (2,07)	3 (4,05)	0,50	0,08-3,20

Примечание. * χ^2 3,69 P=0,0455 с учетом поправки на непрерывность (Йетса)

Сравнение групп пациентов с более чем 1 случаем ИМ в возрасте до 54 лет относительно пациентов с 1 случаем ИМ до 54 лет (группа сравнения сформирована из пациентов старше 54 лет и с одним случаем ИМ) (таблица 4.13) показало, что частота *MMP2-1306TT* генотипа в группе пациентов с множественными случаями ИМ достоверно повышена (OR=4,29 P=0,0218).

Таблица 4.13

Анализ полиморфизма генов цитокинов у пациентов до 54 лет включительно с несколькими случаями ИМ относительно пациентов с 1 случаем ИМ.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациенты с 2-5 случаями ИМ до 54 лет включительно (%)	Пациенты с 1 случаем ИМ до 54 лет включительно (%)	OR	95% CI
		1	2		
<i>MMP2 (-1306)</i> $N^1=20$ $N^2=88$	<i>CC</i>	10	55	0,60	0.20-1.77
	<i>CT</i>	4	25	0,63	0.16-2.29
	<i>TT</i>	6	8	4,29*	1.11-16.61
<i>MMP3(-1171)</i> $N^1=20$ $N^2=79$	<i>6A6A</i>	6	26	0,87	0.26-2.82
	<i>5A6A</i>	11	38	1,32	0.44-3.94
	<i>5A5A</i>		15	0,75	0.15-3.26
<i>MMP9(-1562)</i> $N^1=20$ $N^2=113$	<i>CC</i>	13	73	1,02	0.34-3.10
	<i>CT</i>	7	39	1,02	0.34-3.04
	<i>TT</i>	0	1	0,00	0.00-102.27

Примечание. $*\chi^2=4,60$ $P=0,0218$ по двустороннему критерию Фишера для выборок менее 5.

4.3. Распределение генотипов регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца

Предполагается, что плазменные уровни VEGF, ассоциированные с тяжестью протекания ССЗ и риском острого коронарного случая, опосредованы полиморфизмом *VEGFA* гена [128,240,262]. Учитывая важное значение уровня VEGF в состоянии системы регуляции ангиогенеза и ассоциированность этого параметра с аллельными вариантами полиморфных участков регуляторных областей кодирующего его гена, нами проанализирована ассоциированность функционального полиморфизма гена *VEGFA* в позициях -2578 промоторного региона и в позиции +936 3' нетранслируемого региона в

группе здоровых, пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и случаев ИМ в анамнезе.

Частоты генотипов *C-2578A* и *C+936T VEGFA* в группе популяционного контроля соответствует равновесию Харди-Вайнберга, а в группе пациентов наблюдается отклонение распределения частот в позиции *VEGF C-2578A* (таблицы 4.14,4.15).

Таблица 4.14

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга по полиморфизму *VEGF* гена у здоровых доноров.

Полиморфная позиция	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi ²	P_tmF2
<i>VEGF C-2578A</i> N=92	<i>C</i>	85	0,4620				
	<i>A</i>	99	0,5380				
	<i>CC</i>	20	19,63		0,2174	0,2134	
	<i>CA</i>	45	45,73		0,4891	0,4971	
	<i>AA</i>	27	26,64		0,2935	0,2894	0,00
<i>VEGF C-936T</i> N=93	<i>C</i>	159	0,8548				
	<i>T</i>	27	0,1452				
	<i>CC</i>	67	67,96		0,7204	0,7307	
	<i>CT</i>	25	23,08		0,2688	0,2482	
	<i>TT</i>	1	1,96		0,0108	0,0211	0,20

Таблица 4.15

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга по полиморфизму *VEGF* гена у пациентов с ИБС.

Полиморфная позиция	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi ²	P_tmF2
<i>VEGF C-2578A</i> N=230	<i>C</i>	237	0,5152				
	<i>A</i>	223	0,4848				
	<i>CC</i>	49	61,05		0,2130	0,2655	
	<i>CA</i>	139	114,89		0,6043	0,4995	
	<i>AA</i>	42	54,05		0,1827	0,2350	10,12
<i>VEGF C-936T</i> N=207	<i>C</i>	365	0,8816				
	<i>T</i>	49	0,1184				
	<i>CC</i>	163	160,90		0,7874	0,7773	
	<i>CT</i>	39	43,20		0,1884	0,2087	
	<i>TT</i>	5	2,90		0,0242	0,0140	1,94

Проведенный анализ показал снижение частоты *VEGF-2578AA* генотипа в группах с ИБС и ИМ относительно контрольной группы (OR=0,54 P=0,0413 и OR=0,54 P=0,0434 соответственно) (таблица 4.16).

Таблица 4.16.

Распределение частот генотипов *VEGFA* в популяции практически здоровых мужчин сибирского региона и пациентов с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе.

<i>VEGFA</i>	Пациенты с ИБС (%)	Пациенты с ИМ	Здоровые	OR 1/3	95%CI	OR 2/3	95%CI
	1	2	3				
C-2578A	N=230	N=224	N=92				
CC	49(21,30)	47(20,98)	20(21,73)	0,97	0,52-1,83	0,96	0,51-1,80
AC	139(60,43)	136(60,71)	45(48,91)	1,60	0,95-2,67	1,61	0,96-2,71
AA	42(18,27)	41(18,31)	27(29,36)	0,54*	0,30-0,98	0,54*	0,30-0,98
C+936T	N=207	N=201	N=93				
CC	163(78,74)	157(78,11)	67(72,04)	1,44	0,79-2,62	1,38	0,76-2,52
CT	39(18,84)	39(19,40)	25(26,88)	0,63	0,34-1,17	0,65	0,35-1,21
TT	5(2,42)	5(2,49)	1(1,08)	2,28	0,25-52,25	2,35	0,26-53,85

Примечание. * $X^2=4,16$ $P=0,0413$, ** $X^2=4,08$ $P=0,0434$ с учетом поправки на непрерывность (Йетса)

При выделении из группы пациентов с ИМ подгруппы с ранним случаем ИМ (до 54 лет включительно), выявлено достоверное увеличение в группе пациентов *VEGFA-2578 AC* генотипа и снижение *VEGFA-2578 AA* генотипа относительно здоровых этой же возрастной категории (OR=2,01 $P=0,0278$, OR=0,48 $P=0,0472$) (таблица 4.17).

Таблица 4.17.

Частота генотипов *VEGF* у пациентов с ИМ в возрасте до 54 лет относительно здоровых аналогичного возраста.

Полиморфная позиция <i>VEGFA</i>	Пациенты с ИМ младше 54 лет (%)	Здоровые до 54 лет (%)	OR ИМ до54лет/ ИМ после 54лет	95%CI
C-2578A	N=127	N=72		
CC	25	17	0.79	0,37-1,69
AC	80	33	2.01*	1,07-3,78
AA	22	22	0.48**	0,23-0,99
C+936T	N=115	N=73		
CC	90	53	1.36	0,65-2,83
CT	21	20	0.59	0,28-1,26
TT	4	0	ns	

Примечание. * $X^2=4,849$ $P=0,0278$, ** $X^2=3,94$ $P=0,0472$ с учетом поправки на непрерывность (Йетса)

Эти данные подтверждаются результатами экспериментальных исследований, в которых показано, что защитными протективными свойствами обладают именно низкие уровни VEGF [542,584].

При дальнейшем клинико-генетическом анализе всей группы пациентов, нами не было выявлено достоверных различий в характере распределения частот анализируемых генотипов *VEGFA* гена у пациентов с ИМ без зубца Q относительно здоровых, с зубцом Q относительно здоровых и между этими двумя группами пациентов. Вероятно, это свидетельствует о том, что нарушения электрофизиологических параметров функционирования миокарда не связаны с уровнем продукции стимуляторов ангиогенеза. Не выявлено статистически значимых различий и у пациентов с несколькими ИМ в анамнезе относительно пациентов с 1 случаем ИМ (таблицы 4.18 и 4.19).

Таблица 4.18 .

Распределение частот генотипов *VEGFA* у пациентов с инфарктом миокарда с зубцом Q и без зубца Q

<i>VEGFA</i>	ИМ с зубцом Q (%)	ИМ без зубца Q (%)	OR	95% CI
<i>C-2578A</i>	N=186	N=36		
CC	41(22,04)	6(16,67)	1,41	0,52-4,08
AC	112(60,22)	22(61,11)	0,96	0,43-2,12
AA	33(17,74)	8(22,22)	0,75	0,29-1,98
<i>C+936T</i>	N=166	N=33		
CC	126(75,90)	29(87,88)	0,43	0,12-1,41
CT	36(21,69)	3(9,09)	2,77	0,75-12,10
TT	4 (2,41)	1(3,03)	0,79	0,08-19,19

Таблица 4.19 .

Распределение частот генотипов *VEGFA* у пациентов с несколькими случаями ИМ относительно пациентов с 1 ИМ в возрасте до 54 лет

<i>VEGFA</i>	Пациенты с 2-5 случаями ИМ до 54 лет включительно (%)	Пациенты с 1 случаем ИМ до 54 лет включительно (%)	OR	95% CI
<i>C-2578A</i>	N=20	N=95		
CC	8(40,00)	21(22,11)	2,35	0,76-7,26
AC	11(55,00)	55(57,89)	0,89	0,31-2,61
AA	1(5,00)	19(20,00)	0,21	0,01-1,66
<i>C+936T</i>	N=20	N=84		
CC	15(75,00)	66(78,57)	0,82	0,23-2,99
CT	5(25,00)	17(20,24)	1,31	0,36-4,63
TT	0	1(1,19)	0,00	0,00-76,00

4.4. Комплексный анализ полиморфизма исследуемых генов у пациентов с ишемической болезнью сердца

Цитокины, в качестве регуляторов активности воспаления, играют значительную роль в процессах дестабилизации атеросклеротических бляшек и в механизмах их образования. Однако именно баланс цитокинов, обладающих провоспалительной и противовоспалительной активностью, и ряда других медиаторов, принимающих участие в процессах развития острого коронарного случая, вероятно, может являться одним из ведущих факторов риска развития, как самого атеросклеротического процесса, так и его сосудистых осложнений. При всей вариабельности концентраций белковых продуктов с регулирующими активностью воспаления функциями в сыворотке крови и других биологических жидкостях, интервал колебаний уровней продукции клетками этих регуляторных биомолекул во многом определяется генетическими факторами. Каждый из проанализированных полиморфных участков генов, продукты которых принимают непосредственное участие в развитии как ИБС, так и его коронарных осложнений, в той или иной степени ассоциирован с развитием заболевания. Встает закономерный вопрос о том, как будет меняться характер такой ассоциированности при сочетании в геноме одного пациента ряда таких ассоциированных генотипов. С этой целью нами проведен анализ распределения в группах здоровых мужчин и мужчин с ИБС комбинированных генетических признаков, представленных в виде комплекса генотипов целого ряда исследованных генов цитокинов *TNF-A863C*; *TNF-A308G*; *TNF-A238G*; *IL1 β T-511C*; *IL1 β C-31T*; *IL4-C590T*; *IL6-C174G*; *IL10- A 1082G* и *IL10-A592C*, матричных металлопротеиназ *MMP2 T-1306C*, *MMP3-5A6A*, *MMP9 C-1562T*, фактора роста эндотелия сосудов *VEGF C-2578A*, *VEGF C+936T* (таблицы 4.20-4.23). Выявлено 2824 полиморфные комбинации, достоверно различающиеся между группами больных и здоровых. Из них только 240 комбинаций позитивно ассоциированы с патологией, причем только 8 с уровнем достоверности менее 0,001 и 29 с уровнем достоверности 0,005. Из 240 комбинаций отношения

шансов развития патологии выше 10 выявляется только у 6 достоверно ассоциированных комбинаций. Негативно ассоциированных с ИБС комбинаций выявляется 2584, что более чем в 10 раз выше позитивно ассоциированных комбинаций генотипов. Все позитивно ассоциированные комбинации с высоким уровнем достоверности различий между группами и высоким отношением шанса развития патологии имеют в своем составе *IL4-590CC* и *IL10-1082AA* генотипы, во всех комбинациях присутствует *VEGF2578 CA* генотип, в нескольких генотипах выявляется гетерозиготный генотип *TNF-863 AC*. Негативно ассоциированные комбинации с высоким отношением шанса развития патологии и высоким уровнем достоверности отличает наличие в составе комбинаций *IL4-590TT*, *IL10-592CC* гетерозиготного варианта *IL10-1082AG*, *TNF* в полиморфной позиции -863 выявляется только в гомозиготном варианте дикого типа. В комбинациях, в которых отсутствуют *IL4-590*, *IL10-1082* выявляются *IL1β-511CC* и *IL1β-31TT* генотипы, в то время как в позитивно ассоциированных генотипах эти полиморфные позиции представлены только гетерозиготами.

Таблица 4.20.

Индивидуальные позитивные комбинации для ИМ с уровнем достоверности от 0,0000 до 0,005

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF 2	SP
TNF-863:IL1B-31:VEGF2578	CA-TC-CA	195	17(8,72)	86	0	16,96	1.01 - 285.3	0,0022	100,00
IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	TC-CA-CC	187	48(25,67)	85	7(8,24)	3,85	1.66 - 8.91	0,0006	91,76
IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	CC-CA-CC	190	44(23,16)	86	6(6,98)	4,02	1.64 - 9.84	0,0011	93,02
IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	AA-CA-CC	189	32(16,93)	84	2(2,38)	8,36	1.95 - 35.74	0,0005	97,62
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578	GG-TC-TC-CA	178	45(25,28)	85	8(9,41)	3,26	1.46 - 7.27	0,0028	90,59
TNF-308:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-CA-CC	187	40(21,39)	85	4(4,71)	5,51	1.90 - 15.95	0,0003	95,29
TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-CA-CC	190	34(17,89)	86	4(4,65)	4,47	1.53 - 13.03	0,0023	95,35
TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-AA-CA-CC	189	30(15,87)	84	2(2,38)	7,74	1.80 - 33.18	0,0008	97,62
TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-CA-CC	187	43(22,99)	85	7(8,24)	3,33	1.43 - 7.75	0,0037	91,76
TNF-238:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-CA-CC	190	40(21,05)	86	5(5,81)	4,32	1.64 - 11.38	0,0013	94,19
TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-AA-CA-CC	189	29(15,34)	84	2(2,38)	7,43	1.73 - 31.92	0,0015	97,62
IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	TC-TC-CA-CC	170	44(25,88)	84	5(5,95)	5,52	2.10 - 14.51	0,0001	94,05
IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	TC-CC-CA-CC	186	26(13,98)	85	2(2,35)	6,74	1.56 - 29.11	0,0023	97,65
IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	189	25(13,23)	83	2(2,41)	6,17	1.43 - 26.71	0,0041	97,59
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-TC-CA-CC	187	35(18,72)	85	4(4,71)	4,66	1.60 - 13.58	0,0015	95,29
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-CC-CA-CC	190	30(15,79)	86	3(3,49)	5,19	1.54 - 17.50	0,0025	96,51
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-AA-CA-CC	189	27(14,29)	84	2(2,38)	6,83	1.59 - 29.44	0,0024	97,62
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-TC-CA-CC	170	38(22,35)	84	3(3,57)	7,77	2.32 - 26.00	0,0000	96,43
TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-TC-CA-CC	170	41(24,12)	84	5(5,95)	5,02	1.90 - 13.24	0,0002	94,05
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	TC-TC-CC-CA-CC	169	23(13,61)	84	2(2,38)	6,46	1.49 - 28.09	0,0034	97,62
IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	TC-TC-CA-CC-CC	170	33(19,41)	83	5(6,02)	3,76	1.41 - 10.02	0,0046	93,98
TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-TC-TC-CA-CC	170	35(20,59)	84	3(3,57)	7,00	2.09 - 23.49	0,0002	96,43
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-TC-CC-CA-CC	169	19(11,24)	84	1(1,19)	10,51	1.38 - 79.95	0,0050	98,81
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-TC-CT-CA-CC	169	19(11,24)	84	1(1,19)	10,51	1.38 - 79.95	0,0050	98,81
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-TC-CA-CC-CC	167	18(10,78)	84	1(1,19)	10,03	1.31 - 76.46	0,0048	98,81
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TC-TC-CA-CC-CC	170	29(17,06)	83	3(3,61)	5,48	1.62 - 18.58	0,0021	96,39

Окончание таблицы 4.20

TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-TC-CA-CC-CC	174	20(11,49)	84	1(1,19)	10,78	1.42 - 81.75	0,0030	98,81
TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-TC-TC-CC-CA-CC	169	18(10,65)	84	1(1,19)	9,89	1.30 - 75.44	0,0050	98,81
TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-TC-TC-CA-CC-CC	170	28(16,47)	83	3(3,61)	5,26	1.55 - 17.84	0,0035	96,39

Таблица 4.21

Индивидуальные позитивные комбинации для ИМ со значениями отношения шансов развития патологии выше 10.

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
TNF-863:IL1B-31:VEGF2578	CA-TC-CA	195	17(8,72)	86	0	16,96	1.01 - 285.37	0,0022	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-CC-CA-CC	186	20(10,75)	85	1(1,18)	10,12	1.34 - 76.71	0,0056	98,82
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-TC-CC-CA-CC	169	19(11,24)	84	1(1,19)	10,51	1.38 - 79.95	0,0050	98,81
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-TC-CT-CA-CC	169	19(11,24)	84	1(1,19)	10,51	1.38 - 79.95	0,0050	98,81
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-TC-CA-CC-CC	167	18(10,78)	84	1(1,19)	10,03	1.31 - 76.46	0,0048	98,81
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-TC-CA-CC-CC	174	20(11,49)	84	1(1,19)	10,78	1.42 - 81.75	0,0030	98,81

Таблица 4.22.

Индивидуальные негативные комбинации для ИМ с уровнем достоверности до 0, 001

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
IL1B-31:IL4-590	TC-TT	204	0	90	6(6,67)	0,03	0.00 - 0.57	0,0007	100,00
IL4-590:MMP9-1562	TT-CC	219	3(1,37)	92	10(10,87)	0,11	0.03 - 0.42	0,0004	98,63
TNF-863:IL4-590:MMP9-1562	CC-TT-CC	219	1(0,46)	92	8(8,70)	0,05	0.01 - 0.39	0,0003	99,54
TNF-308:IL1B-31:IL4-590	GG-TC-TT	204	0	90	6(6,67)	0,03	0.00 - 0.57	0,0007	100,00
TNF-238:IL4-590:MMP9-1562	GG-TT-CC	217	2(0,92)	92	9(9,78)	0,09	0.02 - 0.41	0,0004	99,08
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590	TC-TC-TT	185	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.62	0,0010	100,00
IL1B-511:IL4-590:MMP9-1562	TC-TT-CC	192	0	91	6(6,59)	0,03	0.00 - 0.61	0,0010	100,00
IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	TC-TT-CC	204	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.56	0,0007	100,00
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	TT-AG-CC	204	0	88	6(6,82)	0,03	0.00 - 0.56	0,0007	100,00
TNF-863:IL4-590:VEGF-936:MMP9-1562	CC-TT-CC-CC	194	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.59	0,0009	100,00
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590	GG-TC-TC-TT	185	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.62	0,0010	100,00
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:MMP9-1562	GA-CC-TT-CC	187	2(1,07)	89	9(10,11)	0,10	0.02 - 0.45	0,0008	98,93
TNF-308:IL1B-511:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	192	0	91	6(6,59)	0,03	0.00 - 0.61	0,0010	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	204	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.56	0,0007	100,00
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	TC-TC-TT-CC	185	0	88	6(6,82)	0,03	0.00 - 0.61	0,0010	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-5A6A	TT-AG-CC-56	187	0	67	6(8,96)	0,03	0.00 - 0.45	0,0003	100,00
IL4-590:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	TT-AG-CC-CC	191	0	87	6(6,90)	0,03	0.00 - 0.59	0,0008	100,00
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP3-5A6A	CC-GG-AG-CC-56	179	0	68	6(8,82)	0,03	0.00 - 0.48	0,0004	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:MMP9-1562	GA-GG-CC-TT-CC	187	2(1,07)	89	9(10,11)	0,10	0.02 - 0.45	0,0008	98,93
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GA-GG-AG-CC-CA	196	1(0,51)	86	8(9,30)	0,05	0.01 - 0.41	0,0004	99,49
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TC-TT-CC	185	0	88	6(6,82)	0,03	0.00 - 0.61	0,0010	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CC-GA-GG-AG-CC-CA	196	1(0,51)	86	8(9,30)	0,05	0.01 - 0.41	0,0004	99,49
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP3-5A6A	CC-GG-GG-AG-CC-56	179	0	68	6(8,82)	0,03	0.00 - 0.48	0,0004	100,00

Таблица 4.23.

Индивидуальные негативные комбинации для ИМ со значениями отношения шансов развития патологии ниже 0,03

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
IL1B-31:IL4-590	TC-TT	204	0	90	6(6,67)	0,03	0.00 - 0.57	0,0007	100,00
TNF-308:IL1B-511:IL4-590	GG-TC-TT	192	0	93	6(6,45)	0,03	0.00 - 0.63	0,0011	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590	GG-TC-TT	204	0	90	6(6,67)	0,03	0.00 - 0.57	0,0007	100,00
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590	TC-TC-TT	185	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.62	0,0010	100,00
IL1B-511:IL4-590:MMP9-1562	TC-TT-CC	192	0	91	6(6,59)	0,03	0.00 - 0.61	0,0010	100,00
IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	TC-TT-CC	204	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.56	0,0007	100,00
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	TT-AG-CC	204	0	88	6(6,82)	0,03	0.00 - 0.56	0,0007	100,00
TNF-863:IL4-590:VEGF-936:MMP9-1562	CC-TT-CC-CC	194	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.59	0,0009	100,00
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590	GG-TC-TC-TT	185	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.62	0,0010	100,00
TNF-308:IL1B-511:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	192	0	91	6(6,59)	0,03	0.00 - 0.61	0,0010	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	204	0	89	6(6,74)	0,03	0.00 - 0.56	0,0007	100,00
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	TC-TC-TT-CC	185	0	88	6(6,82)	0,03	0.00 - 0.61	0,0010	100,00
IL1B-511:IL10-1082:IL10-592:MMP3-5A6A	CC-AG-CC-56	171	0	66	5(7,58)	0,03	0.00 - 0.60	0,0015	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-5A6A	TT-AG-CC-56	187	0	67	6(8,96)	0,03	0.00 - 0.45	0,0003	100,00
IL4-590:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	TT-AG-CC-CC	191	0	87	6(6,90)	0,03	0.00 - 0.59	0,0008	100,00
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP3-5A6A	CC-GG-AG-CC-56	179	0	68	6(8,82)	0,03	0.00 - 0.48	0,0004	100,00
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TC-TT-CC	185	0	88	6(6,82)	0,03	0.00 - 0.61	0,0010	100,00
TNF-308:IL1B-511:IL10-1082:IL10-592:MMP3-5A6A	GG-CC-AG-CC-56	171	0	66	5(7,58)	0,03	0.00 - 0.60	0,0015	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-5A6A	GG-TT-AG-CC-56	187	0	67	5(7,46)	0,03	0.00 - 0.56	0,0011	100,00
IL1B-511:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-5A6A	CC-TT-AG-CC-56	170	0	66	5(7,58)	0,03	0.00 - 0.60	0,0015	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP3-5A6A	TT-AG-CC-CC-56	179	0	67	5(7,46)	0,03	0.00 - 0.58	0,0013	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP3-5A6A	CC-GG-GG-AG-CC-56	179	0	68	6(8,82)	0,03	0.00 - 0.48	0,0004	100,00
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP3-5A6A	CC-GG-GG-AG-CC-56	179	0	68	5(7,35)	0,03	0.00 - 0.59	0,0014	100,00
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-5A6A	GG-CC-TT-AG-CC-56	170	0	66	5(7,58)	0,03	0.00 - 0.60	0,0015	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP3-5A6A	CC-GG-GG-GG-AG-CC-56	179	0	68	5(7,35)	0,03	0.00 - 0.59	0,0014	100,00

4.5. Ассоциированность уровня продукции кардиологических маркеров с полиморфизмом анализируемых генов у пациентов с атеросклерозом, верифицированным ангиографически

Исследования последних лет показали, что на сывороточные уровни продукции в том числе и кардиологических маркеров влияет множество факторов. Уровень экспрессии контролируется индивидуальным набором аллельных ассоциаций регуляторных регионов генов, ответственных за белковую продукцию конкретного белкового продукта. Не менее важен каскад плейотропных эффектов, стимулирующих или ингибирующих продукцию того или иного маркера в воспалительном процессе.

Мы предположили, что сывороточная продукция биологических маркеров, значимо отражающая степень риска развития атеросклеротического процесса и риска развития острого коронарного случая опосредована функциональным полиморфизмом комплекса генов, вовлеченных в процесс воспаления и активно влияющих на процесс взаимного регулирования продукции. Исходя из этого, нами проведен анализ частоты распределения комбинаций генотипов промоторных регионов генов цитокинов *TNF-A863C*; *TNF-A308G*; *TNF-A238G*; *IL1 β C-31T*; *IL2 -T330G*, *IL4-C590T*; *IL6-C174G*; *IL10A-1082G*, *IL10-A592C*, регуляторных сайтов фактора роста сосудистого эндотелия *VEGF-A2578C*, *VEGF+T936* с сывороточным уровнем таких лабораторных показателей, как TNFa, IL-1B, IL-1RA, IL6, IL-8, СРБ, CD40 у пациентов с атеросклерозом, верифицированным ангиографически. Данные по сывороточному уровню продукции предоставлены ФГБУ НИИ Терапии, Новосибирск. Распределение частот генотипов в анализируемой группе пациентов с атеросклерозом представлено в таблице 4.24.

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга у пациентов с атеросклерозом.

Полиморфные позиции	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_tmF2
<i>TNFα C-863A</i> N=83	C	149		0,8975			
	A	17		0,1024			
	CC	67	66,87		0,8072	0,8057	
	CA	15	15,26		0,1807	0,1838	
	AA	1	0,87		0,0121	0,0105	0,02 0,9577
<i>TNFα G-308A</i> N=83	G	126		0,7590			
	A	40		0,2410			
	GG	59	54,08		0,7108	0,6516	
	GA	16	25,83		0,1928	0,3112	
	AA	8	3,08		0,0964	0,0372	12,04 0,0014
<i>TNFα G-238A</i> N=83	G	148		0,8916			
	A	18		0,1084			
	GG	70	65,98		0,8434	0,7949	
	GA	8	16,05		0,0964	0,1933	
	AA	5	0,98		0,0602	0,0118	20,76 0,0003
<i>IL1 T-31C</i> N=83	T	115		0,6928			
	C	51		0,3072			
	TT	40	39,83		0,4819	0,4799	
	TC	35	35,33		0,4217	0,4257	
	CC	8	7,83		0,0964	0,0943	0,007 0,9938
<i>IL2 T-330G</i> N=82	T	108		0,6585			
	G	56		0,3415			
	TT	38	35,56		0,4634	0,4337	
	TG	32	36,88		0,3902	0,4498	
	GG	12	9,56		0,1463	0,1165	1,43 0,2257
<i>IL4 C-590T</i> N=83	C	125		0,7530			
	T	41		0,2470			
	CC	49	47,06		0,5904	0,5670	
	CT	27	30,87		0,3253	0,3720	
	TT	7	5,06		0,0843	0,0610	1,31 0,2433
<i>IL6 G-174C</i> N=82	G	94		0,5732			
	C	70		0,4268			
	GG	32	26,94		0,3902	0,3285	
	GC	30	40,12		0,3658	0,4893	
	CC	20	14,94		0,2439	0,1822	5,21 0,0243
<i>IL10 A-1082G</i> N=83	A	110		0,6627			
	G	56		0,3373			
	AA	39	36,45		0,4699	0,4391	
	AG	32	37,11		0,3855	0,4471	
	GG	12	9,45		0,1446	0,1138	1,57 0,2210
<i>IL10 C-592A</i> N=83	C	118		0,7108			
	A	48		0,2892			
	CC	41	41,94		0,4340	0,5053	
	CA	36	34,12		0,4337	0,4111	
	AA	6	6,94		0,0723	0,0836	0,25 0,7851

MMP2 T-1306C N=83	C	119		0,7169				
	T			0,2831				
	CC	50	42,65		0,6024	0,5139	15,78	0,0002
	TC	19	33,69		0,2289	0,4060		
	TT	14	6,65		0,1687	0,0801		
MMP3 5A- 11716A N=83	5	51		0,3072			3,59	0,0759
	6	115		0,6928				
	55	11	7,36		0,1325	0,0887		
	56	29	36,28		0,3494	0,4371		
	66	43	39,36		0,5181	0,4742		
MMP9 C-1562T N=83	C	147		0,8855			0,96	0,2715
	T	19		0,1145				
	CC	66	65,89		0,7952	0,7940		
	CT	15	16,83		0,1807	0,2029		
	TT	2	1,09		0,0241	0,0131		
VEGF C-2578A N=83	C	89		0,5361			1,59	0,2706
	A	77		0,4639				
	CC	21	23,86		0,2530	0,2875		
	CA	47	41,28		0,5663	0,4973		
	AA	15	17,86		0,1807	0,2152		
VEGF C-936T N=83	C	144		0,8675			1,93	0,9714
	T	22		0,1325				
	CC	61	62,46		0,7349	0,7525		
	CT	22	19,08		0,2651	0,2299		
	TT	0	1,46		0	0,0176		

Примечание. *N.O.* и *N.E.* - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; *P_{ген}* - частота аллельного варианта гена в долях единицы; *H_{obs}* и *H_{exp}* - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; *P* - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса) для одной степени свободы

Статистический анализ данных по сывороточному уровню белковых продуктов представлен в таблице 4.25.

Таблица 4.25

Статистические данные анализируемых лабораторных показателей

Стат. показатели	TNFa	IL-1B	IL-6	IL-8	IL-1RA	CRP	CD40
Кол-во обследованных	82	73	83	77	57	83	81
Средние значения	3,2813± 0,55294	1,9458± 0,30156	11,3278± 1,37919	30,2923± 5,24957	897,3684± 93,41359	6,0641± 0,49531	3,2648± 0,29570
Процентили:							
25	0,4000	0,0300	4,7700	8,3900	380,0000	1,8200	1,4900
50	0,9100	1,3200	9,0000	14,4100	680,0000	5,6600	2,4400
75	4,0000	2,8650	14,0000	27,0000	1110,0000	8,6500	4,2200

Примечание. *FNOA*, *IL-1B*, *IL-1RA*, *IL-6*, *IL-8* - пг/мл; *sCD40L*, *vcCPII* - мг/л.

При анализе данных мы применили квантильный подход, при котором сравниваются распределение комплекса генотипов регуляторных регионов анализируемых генов в группах с максимальными значениями концентрации

лабораторных показателей TNF α , IL-1B, IL-1RA, IL6, IL-8, СРБ (персентиль от 75% и выше), с их минимальными значениями (персентиль от 25% ниже).

Нами выявлено 23 комплексные генетические комбинации анализируемых полиморфных позиций, позитивно ассоциированные с высокой продукцией TNF α (таблица 4.26).

Таблица 4.26

Генотипы, ассоциированные с высоким уровнем лабораторного показателя.

Лабораторный показатель		генотип	Высокий уровень лаб. показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
TNFa	IL10-1082:VEGF2578	AA-CC	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	TT-CC-AA	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	IL2-330:IL10-1082:VEGF-936	TT-AA-CC	28,57	0,00	21,39	1.13 - 406.56	0,0058	100,0
TNFa	IL2-330:IL4-590:VEGF-936	TT-CC-CC	38,10	8,00	7,08	1.30 - 38.44	0,0282	92,00
TNFa	IL2-330:VEGF-936	TT-CC	52,38	20,00	4,40	1.20 - 16.17	0,0312	80,00
TNFa	IL2-330:VEGF2578:VEGF-936	TT-CC-CC	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	TNF-238:IL10-1082:VEGF2578	GG-AA-CC	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	GG-TC-AG-CC	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-936	GG-TC-CC-CC	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	TNF-238:IL2-330:IL10-1082	GG-TT-AA	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	TNF-238:IL2-330:IL10-1082:VEGF-936	GG-TT-AA-CC	28,57	0,00	21,39	1.13 - 406.56	0,0058	100,0
TNFa	TNF-238:IL2-330:IL4-590:VEGF-936	GG-TT-CC-CC	38,10	8,00	7,08	1.30 - 38.44	0,0282	92,00
TNFa	TNF-238:IL2-330:VEGF-936	GG-TT-CC	52,38	20,00	4,40	1.20 - 16.17	0,0312	80,00
TNFa	TNF-238:IL2-330:VEGF2578:VEGF-936	GG-TT-CC-CC	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	TNF-238:VEGF2578	GG-CC	47,62	16,00	4,77	1.21 - 18.78	0,0274	84,00
TNFa	TNF-238:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-CC	42,86	8,00	8,63	1.60 - 46.45	0,0128	92,00
TNFa	TNF-308:TNF-238:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-CC-CC	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	TNF-308:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-CC	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	TNF-863:IL2-330:IL10-1082:VEGF-936	CC-TT-AA-CC	28,57	0,00	21,39	1.13 - 406.56	0,0058	100,0
TNFa	TNF-863:TNF-238:IL2-330:IL10-1082	CC-GG-TT-AA	28,57	4,00	9,60	1.05 - 87.79	0,0365	96,00
TNFa	TNF-863:TNF-238:IL2-330:IL10-082:VEGF-36	CC-GG-TT-AA-CC	28,57	0,00	21,39	1.13 - 406.56	0,0058	100,0
TNFa	VEGF2578	CC	47,62	16,00	4,77	1.21 - 18.78	0,0274	84,00
TNFa	VEGF2578:VEGF-936	CC-CC	42,86	8,00	8,63	1.60 - 46.45	0,0128	92,00
IL-1B	TNF-308:IL2-330	GG-TT	44,44	10,53	6,80	1.20 - 38.56	0,0293	89,47
IL-1B	TNF-308:IL4-590	GG-CC	61,11	26,32	4,40	1.09 - 17.72	0,0489	73,68
IL6	TNF-308:IL1B-31:VEGF-936	GG-TT-CC	33,33	4,76	10,00	1.10 - 90.60	0,0448	95,24
IL6	TNF-308:IL1B-31:VEGF2578	GG-TT-CA	33,33	4,76	10,00	1.10 - 90.60	0,0448	95,24

IL6	TNF-308:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	GG-TT-CA-CC	33,33	4,76	10,00	1.10 - 90.60	0,0448	95,24
CD40	IL1B-31:IL2-330	TT-TG	40,00	5,00	12,67	1.40 - 114.42	0,0197	95,00
CD40	IL2-330	TG	55,00	15,00	6,93	1.53 - 31.38	0,0187	85,00
CD40	TNF-863:IL1B-31:IL2-330	CC-TT-TG	40,00	0,00	27,88	1.48 - 526.14	0,0033	100,0
CD40	TNF-863:IL2-330	CC-TG	55,00	10,00	11,00	2.00 - 60.57	0,0057	90,00
CD40	TNF-863:IL2-330:VEGF-936	CC-TG-CC	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
CD40	TNF-863:TNF-238:IL2-330	CC-GG-TG	40,00	5,00	12,67	1.40 - 114.42	0,0197	95,00
CD40	TNF-863:TNF-238:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CA-CC	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
CD40	TNF-863:TNF-308:IL2-330	CC-GG-TG	40,00	5,00	12,67	1.40 - 114.42	0,0197	95,00
CRP	IL2-330:VEGF2578:VEGF-936	TG-CA-CC	36,36	5,00	10,86	1.21 - 97.06	0,0221	95,00
CRP	TNF-238:IL2-330:IL10-1082	GG-TT-AG	36,36	5,00	10,86	1.21 - 97.06	0,0221	95,00
CRP	TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-936	GG-GG-AG-CC	31,82	4,76	9,33	1.03 - 84.21	0,0459	95,24
CRP	TNF-863:TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TT-CA-CC	31,82	4,76	9,33	1.03 - 84.21	0,0459	95,24
CRP	TNF-863:TNF-238:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CA-CC	45,45	14,29	5,00	1.14 - 22.02	0,0452	85,71
IL8	IL6-174	CC	36,84	5,26	10,50	1.14 - 96.58	0,0422	94,74
IL8	TNF-238:IL6-174	GG-CC	36,84	0,00	23,40	1.23 - 446.87	0,0080	100,0
IL8	TNF-863:IL1B-31:IL4-590	CC-TT-CC	42,11	5,26	13,09	1.44 - 119.34	0,0188	94,74
IL8	TNF-863:IL6-174	CC-CC	36,84	5,26	10,50	1.14 - 96.58	0,0422	94,74
IL8	TNF-863:TNF-238	CC-GG	84,21	47,37	5,93	1.29 - 27.28	0,0382	52,63
IL8	TNF-863:TNF-238:IL1B-31	CC-GG-TT	63,16	21,05	6,43	1.52 - 27.24	0,0201	78,95
IL8	TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592	CC-GG-TT-CC	36,84	5,26	10,50	1.14 - 96.58	0,0422	94,74
IL8	TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	CC-GG-TT-CC	42,11	5,26	13,09	1.44 - 119.34	0,0188	94,74
IL8	TNF-863:TNF-238:IL4-590	CC-GG-CC	52,63	15,79	5,93	1.29 - 27.28	0,0382	84,21
IL8	TNF-863:TNF-238:IL6-174	CC-GG-CC	36,84	0,00	23,40	1.23 - 446.87	0,0080	100,0
IL8	TNF-863:TNF-308:TNF-238	CC-GG-GG	52,63	15,79	5,93	1.29 - 27.28	0,0382	84,21
IL8	TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31	CC-GG-GG-TT	36,84	5,26	10,50	1.14 - 96.58	0,0422	94,74
IL8	TNF-863:TNF-308:TNF-238:VEGF-936	CC-GG-GG-CC	36,84	5,26	10,50	1.14 - 96.58	0,0422	94,74

Примечание. В таблицах 4.26 и 4.27 в столбцах «высокие» и «низкие» приведена частота (в %) встречаемости генотипа среди пациентов, значения лабораторного показателя у которых соответствуют высоким или низким уровням (диапазоны верхнего или нижнего квартилей);

OR – отношение шансов; OR's 95%CI – 95%-й доверительный интервал для OR; $P(tmF_2)$ – значения P разности частот встречаемости комбинаций генотипов в группах сравнения по двустороннему варианту точного метода Фишера; Sp – специфичность в %.

В состав 13 из этих генотипов входит *TNF α -238 GG*, в 12 генотипах *IL-2 -330 TT*, в состав 9 генотипов входит *IL-10 -1082 AA* и только в одном случае гетерозиготный вариант этой полиморфной позиции, в 10 генотипах *VEGF -2578 CC*, в 15 генотипах *VEGF+936 CC*, причем выявлена ассоциированность с высоким уровнем FNOA генотипа *VEGF -2578 CC* как самостоятельно, так и совместно с *VEGF+936 CC*. Присутствие в составе сложного генотипа *IL10-1082 AA* приводит к повышению отношения шансов у данного пациента на высокий уровень FNOA (OR=9,60 P= 0,0365). Максимальные значения отношения шансов наличия высокой продукции FNOA у этих пациентов достигаются при сочетании в генотипе *IL2 TT -330/IL10-1082 AA/VEGF+936CC* (OR=21,39 P= 0,0058). Два генотипа достоверно ассоциированы с высокими значениями IL-1В. Наличие в генотипе *TNF α -308 GG/ IL1 β 31TT*, является достоверным фактором наличия у пациентов высокой продукции IL-6 (OR=10,00 P=0,0448). Данное сочетание присутствует во всех трех комплексных генотипах, достоверно ассоциированных с высокими значениями. С регуляцией высокого уровня IL-8 достоверно ассоциированы 13 сложных генотипа. Примечательно то, что ни в одном из генотипов, ассоциированных с высоким уровнем анализируемых белковых продуктов, за исключением именно IL-8 не встречается какой либо из генотипов *IL-6 -174*. Из 13 генотипов, достоверно ассоциированных с высокой продукцией IL-8 генотип *IL-6 CC* входит в состав 4 генотипов, причем именно *IL-6 CC* ассоциирован с высокой продукцией IL-8 и в виде моногенотипа (OR=10,50 P=0,0422). Во все сложные генотипы, ассоциированные с высокой продукцией IL-8 входят полиморфные позиции *TNF α* : в десяти генотипах *TNF-238GG*, в одиннадцати генетических комбинациях *TNF-863CC*, в трех комбинациях *TNF-308GG*. Причем наличие в этих генотипах *IL-6 CC/ TNF-238GG* значительно увеличивает вероятность высокой продукции IL-8 в этой группе пациентов (OR=23,40 P=0,0080). Нами показано, что высокий уровень С-реактивного белка также ассоциирован с рядом комплексных генотипов. Максимальный уровень вероятности высокой продукции CRP обеспечивается у пациентов с генотипами *IL2-330TG/VEGF-2578CA/VEGF+936CC* и *TNF-*

238GG/IL2-330TT/IL10-1082AG (OR=10,86 P= 0,0221). Показана ассоциированность высокой продукции CD40 с рядом генотипов. Так, вероятность высокой продукции CD40 у пациента достоверно возрастает при наличии в генотипе *IL2-330TG* (OR=6,93 P= 0,0187). При наличии в генотипе *IL2-330TG/IL-1B TT* эта вероятность возрастает (OR=12,67 P= 0,0197), а наличие более сложного генотипа *IL2-330TG/IL-1B TT / TNF-863CC* приводит к еще более чем двукратному увеличению вероятности высокой продукции CD40 (OR=27,88 P= 0,0033).

Комплексные генетические комбинации, достоверно ассоциированные с низким уровнем белкового продукта TNF α , IL-1B, IL-1RA, IL6, IL-8, СРБ представлены в таблице 4.27. 9 комплексных генетических комбинаций анализируемых нами полиморфных позиций позитивно ассоциированы с низкой продукцией TNF α . В составе 4 генотипов выявляется *IL-2 -330 TG*, в 4 генотипах *IL-10 -592 CC*, в 4 генотипах *IL-10 -1082 GG*, в 1 генотипе *VEGF -2578 CA* и в 1 генотипе *VEGF+936 CT*. Связь низкой продукции IL-1B показана только с генотипом *TNF α -863CC/ TNF α -238 GG/ IL4-590CT/ VEGF+936 CC*. Напротив, низкая продукция IL-1RA ассоциирована с 10 генотипами, в девяти из которых присутствует *IL10-592 CC* генотип. Из пяти достоверно ассоциированных с низкой продукцией IL-8 два являются моногенотипами *VEGF-2578 CA* (OR=0,21 P= 0,0489) , *IL6-174 GC* (OR=0,21 P= 0,0489), три генотипа содержат *IL6-174 GC*. Высокая вероятность низкой продукции у пациентов IL-8, в чьих генотипах выявляется носительство и *VEGF-2578 CA* и *IL6-174 GC*: *VEGF-2578 CA /IL6-174 GC* (OR=0,06 P= 0,0078) и *TNF-863 CC/VEGF-2578 CA /IL6-174 GC* (OR=0,04 P= 0,0080). причем данная ассоциированность усиливается практически в три раза при наличии *IL2-330TT*: *IL10-1082AA/ IL10-592CA* и *IL2-330TT/ IL10-1082AA/ IL10-592CA* (OR=0,16 P= 0,0339 и OR=0,05 P= 0,0074 соответственно). В составе каждой из 17 генетических комбинаций, достоверно ассоциированных с низкой продукцией CD40 содержатся *IL-10 -1082 AA*, либо *IL-10 -592 AC* генотипы.

Учитывая, что макрофаги в нестабильной атеросклеротической бляшке активно пролиферируют, что обеспечивает постоянно возрастающую секрецию

провоспалительных цитокинов и факторов роста, таких как фактор некроза опухолей (ФНО)- α и интерлейкин (ИЛ)-1 β , а MMPs активно синтезируются при воздействии воспалительных цитокинов [526,528], мы предположили, что сывороточная продукция матричных металлопротеиназ 3 и 9, ассоциированная с риском развития атеросклеротического процесса и риска развития острого коронарного случая опосредована функциональным полиморфизмом комплекса генов, вовлеченных в процесс воспаления и активно влияющих на процесс регулирования продукции MMP. Исходя из этого, нами проведен анализ частоты распределения комбинаций генотипов промоторных регионов генов цитокинов, регуляторных сайтов фактора роста сосудистого эндотелия, генов матричных металлопротеиназ с сывороточным уровнем MMP 3 и MMP 9 у пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом, верифицированным при проведении селективной коронароангиографии

Таблица 4.27

Генотипы , ассоциированные с низким уровнем продукции лабораторных показателей.

Лабораторный показатель	Полиморфные позиции	генотип	Высокий уровень лаб. Показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
TNFa	IL10-1082	GG	4,76	32,00	0,11	0.01 - 0.94	0,0274	68,00
TNFa	IL10-1082:IL10-592	GG-CC	4,76	32,00	0,11	0.01 - 0.94	0,0274	68,00
TNFa	IL2-330:VEGF2578	TG-CA	9,52	36,00	0,19	0.04 - 0.99	0,0449	64,00
TNFa	TNF-308:IL2-330	GG-TG	9,52	36,00	0,19	0.04 - 0.99	0,0449	64,00
TNFa	TNF-308:IL2-330:IL10-592	GG-TG-CC	4,76	32,00	0,11	0.01 - 0.94	0,0274	68,00
TNFa	TNF-863:IL10-1082	CC-GG	4,76	32,00	0,11	0.01 - 0.94	0,0274	68,00
TNFa	TNF-863:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-CC	4,76	32,00	0,11	0.01 - 0.94	0,0274	68,00
TNFa	TNF-863:IL10-592:VEGF-936	CC-CC-CT	4,76	32,00	0,11	0.01 - 0.94	0,0274	68,00
TNFa	TNF-863:TNF-238:IL2-330	CC-GG-TG	4,76	32,00	0,11	0.01 - 0.94	0,0274	68,00
IL-1B	TNF-863:TNF-238:IL4-590:VEGF-936	CC-GG-CT-CC	5,56	36,84	0,10	0.01 - 0.93	0,0422	63,16
CD40	IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	AA-CA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	100,0
CD40	IL10-1082:VEGF2578	AA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	100,0
CD40	IL10-592:VEGF2578	CA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	100,0
CD40	IL2-330:IL10-1082:IL10-592	TT-AA-CA	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	100,0
CD40	IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GC-AA-CA-CC	0,00	31,58	0,05	0.00 - 0.98	0,0083	100,0
CD40	IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GC-AA-CC	0,00	31,58	0,05	0.00 - 0.98	0,0083	100,0
CD40	IL6-174:IL10-592:VEGF2578	GC-CA-CC	0,00	31,58	0,05	0.00 - 0.98	0,0083	100,0
CD40	TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-AA-CA	10,00	45,00	0,14	0.02 - 0.75	0,0310	90,00
CD40	TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GG-AA-CA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	100,0
CD40	TNF-238:IL10-1082:VEGF2578	GG-AA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	100,0
CD40	TNF-238:IL10-592:VEGF2578	GG-CA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	100,0
CD40	TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	GG-TT-AA-CA	5,00	35,00	0,10	0.01 - 0.89	0,0436	95,00
CD40	TNF-238:IL2-330:IL10-1082	GG-TT-AA	5,00	40,00	0,08	0.01 - 0.71	0,0197	95,00
CD40	TNF-238:IL2-330:IL10-1082:IL10-592	GG-TT-AA-CA	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	100,0
CD40	TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GG-GC-AA-CA-CC	0,00	31,58	0,05	0.00 - 0.98	0,0083	100,0
CD40	TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GG-GC-AA-CC	0,00	31,58	0,05	0.00 - 0.98	0,0083	100,0

При анализе данных, полученных в проведенном исследовании также был применен квантильный подход, при котором сравниваются распределение комплекса генотипов регуляторных регионов анализируемых генов в группах с максимальными значениями концентрации лабораторных показателей MMP3 и MMP9 (перцентиль от 75% и выше), с их минимальными значениями (перцентиль от 25% ниже). Статистический анализ данных по сывороточному уровню белковых продуктов представлен в таблице 4.28.

Таблица 4.28

Статистический анализ исследуемых лабораторных показателей

Статистические характеристики	MMP3	MMP9
Количество обследованных	81	24
Медиана	8,31	412,50
Средние значения	9,67±0,63	463,08±59,43
Процентили:		
25	6,97	261,25
50	8,31	412,50
75	10,63	508,75

Примечание. MMP-3, MMP-9- нг/мл

Нами выявлено 5 комплексных генетические комбинации анализируемых полиморфных позиций, позитивно ассоциированные с высокой продукцией MMP3 (таблица 4.29). В состав 4 из этих генотипов входит сложный генотип *IL-10 -592CA / MMP3 -1171 5A6A*. Два из этих генотипа дополняются *VEGF+936 CC*, и один из этих генотипов содержит дополнительно *TNF -238 GG*. Однако, судя по тому, что величина отношения шансов всех четырех сложных генотипов остается одинаковой, можно предположить, что именно сочетание двух полиморфных позиций *IL-10 -592CA / MMP3 -1171 5A6A* является ведущей в определении высокого уровня продукции MMP3. Выявлен еще один генотип, ассоциированный с высокой продукцией MMP3. В состав этого генотипа входят полиморфные позиции двух генов *TNF -238GG* и *IL4-590 CT*, однако величина отношения шансов наличия высокой продукции MMP3 практически в два раза ниже предыдущей генетической комбинации. Восемь генетических комбинаций ассоциированы с высокой продукцией другого маркера нестабильности

атеросклеротической бляшки – MMP9. В состав всех восьми сложных генотипов входит комбинация *MMP2-1306CC/MMP9-1562CC*. Включение в состав данной комбинации *TNF -238GG* или *TNF -308 GG*, либо обеих полиморфных позиций фактора некроза опухоли не приводит к изменению величины отношения шансов наличия высокой продукции *MMP9*, а присутствие *IL-2 -330 TT* в составе комбинации *MMP2-1306CC/MMP9-1562CC* приводит к незначительному снижению значений величины отношения шансов.

Что касается ассоциированности низкого уровня анализируемых маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки, то нами не выявлено каких либо ассоциаций анализируемых генотипов с низким уровнем продукции MMP 9.

Однако для MMP3 выявлено 26 сложных генотипа, ассоциированных с низким уровнем сывороточной продукции MMP3 (Таблица 4.30). В состав 13 из этих генотипов входит комбинация *IL4-590CC/IL6-174GG*, в составе трех комбинаций присутствует только *IL4-590CC* и в составе трех других комбинаций только *IL6-174GG*. В состав 18 сложных комбинаций входит *MMP9-1562 CC* генотип, причем во всех сложных генотипах, за исключением одного, в которых отсутствует комбинация *IL4-590CC/IL6-174GG*, либо одна из составляющих этого генотипа, *MMP9-1562 CC* генотип находится в комбинации с *VEGF-2578 CA* генотипом. Единственный сложный генотип, в котором отсутствуют комбинации *IL4-590CC/IL6-174GG* или *MMP9-1562 CC/ VEGF-2578 CA* содержит в составе ассоциированный с низким уровнем экспрессии *MMP3-6A6A* генотип, что, вероятно, и оказывает косвенное влияние на уровень продукции MMP3.

Таблица 4.29

Генотипы, ассоциированные с высоким уровнем лабораторного показателя.

Лаб. показатель	Полиморфные позиции	генотип	Высокий уровень лаб. показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
MMP3	IL10-592:MMP3-5A6A	CA-56	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
MMP3	IL10-592:VEGF-936:MMP3-5A6A	CA-CC-56	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
MMP3	TNF-238:IL10-592:MMP3-5A6A	GG-CA-56	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
MMP3	TNF-238:IL10-592:VEGF-936:MMP3-5A6A	GG-CA-CC-56	35,00	5,00	10,23	1.12 - 93.35	0,0436	95,00
MMP3	TNF-238:IL4-590	GG-CT	50,00	15,00	5,67	1.25 - 25.61	0,0407	85,00
MMP9	IL2-330:MMP2-1306:MMP9-1562	TT-CC-CC	83,33	0,00	40,33	1.33 - 1223.05	0,0152	100,00
MMP9	MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC	83,33	0,00	47,67	1.60 - 1422.78	0,0152	100,00
MMP9	TNF-238:IL2-330:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-CC-CC	83,33	0,00	40,33	1.33 - 1223.05	0,0152	100,00
MMP9	TNF-238:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CC	83,33	0,00	47,67	1.60 - 1422.78	0,0152	100,00
MMP9	TNF-308:IL2-330:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-CC-CC	83,33	0,00	40,33	1.33 - 1223.05	0,0152	100,00
MMP9	TNF-308:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CC	83,33	0,00	47,67	1.60 - 1422.78	0,0152	100,00
MMP9	TNF-308:TNF-238:IL2-330:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-TT-CC-CC	83,33	0,00	40,33	1.33 - 1223.05	0,0152	100,00
MMP9	TNF-308:TNF-238:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-CC	83,33	0,00	47,67	1.60 - 1422.78	0,0152	100,00

Примечание. В таблицах 4.29 и 4.30 в столбцах «высокие» и «низкие» приведена частота (в %) встречаемости генотипа среди пациентов, значения лабораторного показателя у которых соответствуют высоким или низким уровням (диапазоны верхнего или нижнего квартилей);

OR – отношение шансов; OR's 95%CI – 95%-й доверительный интервал для OR; P(tmF₂) – значения P разности частот встречаемости комбинаций генотипов в группах сравнения по двустороннему варианту точного метода Фишера; Sp – специфичность в %.

Таблица 4.30

Генотипы, ассоциированные с низким уровнем лабораторного показателя.

Лабораторный показатель	Полиморфные позиции	генотип	Высокий уровень лаб. показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
MMP3	IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	AA-CA-CC	5,00	45,00	0,06	0.01 - 0.58	0,0084	55,00
MMP3	IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	5,00	35,00	0,10	0.01 - 0.89	0,0436	65,00
MMP3	IL1B-31:MMP3-5A6A:MMP9-1562	TT-66-CC	5,00	35,00	0,10	0.01 - 0.89	0,0436	65,00
MMP3	IL1B-31:VEGF2578:MMP9-1562	TT-CA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	65,00
MMP3	IL4-590:IL6-174	CC-GG	5,26	50,00	0,06	0.01 - 0.50	0,0033	50,00
MMP3	IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	CC-GG-CC	0,00	45,00	0,03	0.00 - 0.58	0,0012	55,00
MMP3	IL4-590:IL6-174:VEGF-936	CC-GG-CC	5,26	40,00	0,08	0.01 - 0.75	0,0197	60,00
MMP3	IL4-590:IL6-174:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-CC-CC	0,00	35,00	0,05	0.00 - 0.88	0,0083	65,00
MMP3	IL4-590:IL6-174:VEGF2578	CC-GG-CA	5,26	35,00	0,10	0.01 - 0.94	0,0436	65,00
MMP3	IL4-590:VEGF2578:MMP3-5A6A:MMP9-1562	CC-CA-66-CC	5,00	40,00	0,08	0.01 - 0.71	0,0197	60,00
MMP3	IL4-590:VEGF2578:MMP9-1562	CC-CA-CC	15,00	50,00	0,18	0.04 - 0.80	0,0407	50,00
MMP3	IL6-174:MMP9-1562	GG-CC	10,53	50,00	0,12	0.02 - 0.65	0,0138	50,00
MMP3	IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CA-CC	5,26	35,00	0,10	0.01 - 0.94	0,0436	65,00
MMP3	TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	5,00	35,00	0,10	0.01 - 0.89	0,0436	65,00
MMP3	TNF-238:IL4-590:IL6-174	GG-CC-GG	5,26	45,00	0,07	0.01 - 0.61	0,0084	55,00
MMP3	TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC	0,00	40,00	0,04	0.00 - 0.71	0,0033	60,00
MMP3	TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-936	GG-CC-GG-CC	5,26	40,00	0,08	0.01 - 0.75	0,0197	60,00
MMP3	TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CC	0,00	35,00	0,05	0.00 - 0.88	0,0083	65,00
MMP3	TNF-238:IL6-174:MMP9-1562	GG-GG-CC	10,53	45,00	0,14	0.03 - 0.79	0,0310	55,00
MMP3	TNF-308:IL4-590:IL6-174	GG-CC-GG	5,26	35,00	0,10	0.01 - 0.94	0,0436	65,00
MMP3	TNF-863:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	CC-AA-CA-CC	0,00	35,00	0,04	0.00 - 0.83	0,0083	65,00
MMP3	TNF-863:IL4-590:IL6-174	CC-CC-GG	5,26	40,00	0,08	0.01 - 0.75	0,0197	60,00
MMP3	TNF-863:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	CC-CC-GG-CC	0,00	35,00	0,05	0.00 - 0.88	0,0083	65,00
MMP3	TNF-863:IL4-590:VEGF2578:MMP9-1562	CC-CC-CA-CC	5,00	40,00	0,08	0.01 - 0.71	0,0197	60,00
MMP3	TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174	CC-GG-CC-GG	5,26	35,00	0,10	0.01 - 0.94	0,0436	65,00
MMP3	TNF-863:VEGF2578:MMP9-1562	CC-CA-CC	20,00	55,00	0,20	0.05 - 0.83	0,0484	45,00

4.6. Обсуждение

TNF α является ключевым медиатором формирования и прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов, а повышение его системной продукции рассматривают как одну из важных причин дестабилизации атеросклеротических бляшек при ИБС [91,564]. В независимо проведенных исследованиях анализа SNP полиморфизма в позициях -238,-308,-863 выявлена корреляция с уровнем транскрипционной активности промотора гена *TNF α* , а следовательно и с уровнем продукции фактора некроза опухолей [260]. Нами не было выявлено каких-либо различий ни в одной из групп с исследуемыми патологиями относительно здоровых при анализе полиморфизма C-863-A и G -238A гена *TNF α* , что соответствует данным исследований влияния полиморфизма в этой позиции на развитие ИБС и ИМ у европейцев [313]. Анализируя характер ИМ у пациентов, авторами выдвинуто предположение, что индивидуумы, несущие -308 AG+AA генотипы значительно больше подвержены острому инфаркту миокарда с зубцом Q, чем без зубца Q и относительно здоровых [96], что подтверждается и полученными нами данными. Есть свидетельства причастности IL-10 к процессам развития атеросклероза и его проявлений [535]. IL-10 имеет несколько антиатерогенных эффектов, включая снижение прилипания липопротеинов низкой плотности (LDL) активизированных моноцитами к эндотелию и снижение синтеза фибриногена [436,535]. Прогностическая ценность IL-10 также заключается в существенной ассоциированности с уровнем С реактивного белка (CRP) [253]. Показано, что низкоэкспрессирующий *IL-10 -1082AA* генотип ассоциирован с высокими сывороточными уровнями CRP и является прогнозирующим фактором высокой сердечно-сосудистой заболеваемости [225]. Установлено статистически значимое повышение плазменных уровней IL-4 у больных ИМ, что позволяет предположить положительное влияние роста концентрации IL-4 при ИМ на восстановление баланса между про- и противовоспалительными медиаторами [75]. Однако в большинстве исследований ни плазменный уровень IL4, ни

полиморфизм промоторного региона гена не ассоциированы ни с окклюзией вензных сосудов [516], ни с прогрессией атеросклероза [477]. Однако, показано, что у пациентов моложе 50 лет при наличии в генотипе - *590T* аллельного варианта незначительно снижался риск развития ИМ, в то время как в общей группе пациентов или у пациентов старше 50 лет такой эффект не наблюдался. При этом ни курение, ни метаболический риск никак не влияли на ассоциированность с полиморфизмом [419]. Именно данные закономерности по полиморфизму противовоспалительных цитокинов и были подтверждены в анализируемой нами группе. Показано, что повышение систолического давления крови на 1 mmHg увеличивает риск инфаркта миокарда на 2 % [477]. В нашем исследовании разница в уровнях систолического давления у пациентов с *IL 6 -174GC* и *IL 6 -174GG* в генотипе была примерно на 10 mmHg выше, чем у пациентов с *IL 6 -174CC*, что теоретически значительно увеличивает риск развития острого коронарного случая. Предполагается множество возможных механизмов влияния IL-6 на АД. Детально охарактеризовано влияние IL-6 на продукцию фибриногена и других белков острой фазы воспаления, концентрация которых коррелирует со степенью вязкости крови и уровнем АД [490]. Другой предполагаемый механизм - стимулирование секреции ангиотензиногена и увеличение концентрации ангиотензина II, который является мощным вазоконстриктором и способствует высокому АД [531]. Нельзя исключать и вероятное влияние высокого плазменного уровня IL-6 на усиление синтеза коллагена и уменьшение его деградации в сосудистой стенке с атеросклеротическим повреждением, приводящее к повышению (местному или системному) артериального давления [490]. Что касается индекса массы тела, который преимущественно используют для определения степени ожирения, нами показано увеличение достоверности различий между больными и здоровыми, причем достоверность различий выше между пациентами и здоровыми с *IL-6-174G* в генотипе. По некоторым данным, именно наличие *IL-6-174G* коррелирует с развитием ожирения и инсулинорезистентностью [234]. Поскольку до 30% плазменного уровня IL-6 обеспечивается жировой тканью, предполагается, что

увеличение количества жировой ткани может приводить и к увеличению плазменного уровня ИЛ-6 и таким образом усиливать системный провоспалительный процесс [269]. Возможно, что наличие у пациентов с высоким индексом массы тела генотипа, отвечающего за высокий уровень транскрипции, усиливает риск развития патологии. Ассоциированность определенных генотипов промоторного региона *IL1 β* и развитие патологии вряд ли можно рассматривать однозначно. Скорее речь идет о сложных механизмах влияния на те или иные факторы риска, в дальнейшем влияющие на развитие ИМ. Так, выявлена ассоциация полиморфизма *IL1 β -31* с увеличенным индексом массы тела, и, несмотря на то, что механизм подобной ассоциации не известен, предполагают, что скорее *IL1 β -31 T* аллель связан с высоким индексом массы тела [519]. Генетически обусловленный уровень продукции ИЛ-1 β влияет на уровень экспрессии и активность липопротеинлипазы (LPL), которая в свою очередь гидролизует триглицерид – богатые липопротеины. Показано, что ИЛ-1 β супрессирует инсулин-зависимый транспорт глюкозы в адипоциты и стимулирует инсулин-резистентность в адипоцитах. Поскольку инсулин-резистентность также подавляет LPL активность и является препятствием к катаболизму липопротеинов очень малой плотности (VLDL), продукция VLDL в печени повышается, что приводит к гиперлипидемии и ожирению [284]. Показано, что у носителей *IL1 β -31 TT* генотипа уровни сывороточного общего холестерина и триглицеридов выше, а HDL-холестерина ниже, чем у носителей *IL1 β -31 CC* генотипа [516]. В свою очередь, подобное влияние на метаболизм липидов может вносить свой вклад в развитие ИМ.

В ряде работ как российских, так и зарубежных авторов показано существенное повышение уровня MMP при острых коронарных синдромах, показана ассоциация между промоторным полиморфизмом *MMP 9* гена и тяжестью коронарного атеросклероза при аутопсийных исследованиях [131]. В нашей группе, однако, не выявлено достоверных различий в частотах генотипов в группе с ИМ в анамнезе, одной из причин которого является разрыв атеросклеротической бляшки, относительно группы здоровых лиц. Нельзя не

принимать во внимание, что риск ишемических событий также будет зависеть и от индивидуальных особенностей пациента. При аутопсийных исследованиях было показано, что при отсутствии ассоциации с полиморфизмом промоторного региона *MMP9* с острым ИМ, прослеживаются ассоциации с наличием шрамов от предшествующих случаев ИМ, возможно проходящих бессимптомно. Кроме того, отсутствие ассоциации между *MMP9* генотипом и ИМ можно отнести к тому факту, что многие случаи внезапной сердечной смерти вызваны не острым коронарным тромбозом, а фатальной аритмией, являющейся результатом шрамов после перенесенных ранее ИМ [131]. Показано, что носители генотипа *6A/6A* могут быть предрасположены к развитию атеросклеротических бляшек с существенным стенозом, тогда как носители аллеля *5A* - к развитию нестабильных бляшек [125]. Именно носители *MMP3-1171 5A5A* генотипа в нашей группе имели большую предрасположенность к развитию ОИМ.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают сложность механизмов регулирования продукции матричных металлопротеиназ при атеросклеротических процессах и подчеркивают необходимость и важность понимания сложных генных взаимодействий при анализе определенных процессов. Основное внимание при анализе вклада генетических факторов в развитие сердечнососудистых заболеваний уделяется генам, кодирующим продукты, участвующие в метаболических процессах, и лишь в последнее время появляются немногочисленные публикации, затрагивающие генетические особенности фактора роста эндотелия сосудов. В немногочисленных исследованиях полиморфизма гена чаще не выявляется достоверных различий между пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими, как атеросклероз, инфаркт миокарда, стенокардия относительно здоровых по единичным полиморфным позициям. В случаях, если подобные различия выявляются, авторы не склонны считать их независимыми предикторами заболевания, а скорее связанными с такими факторами, как курение, гипертония, диабет, уровни холестерина. В ряде работ указывают на достоверные различия внутри группы пациентов с ССЗ связанные с количеством пораженных

атеросклеротическими бляшками сосудов или степени их поражения [262]. Определенные закономерности в распределении частот между больными и здоровыми выявляются при анализе нескольких полиморфных позиций гена. Так, у пациентов с гаплотипом *AGT* (-2578/-634 / + 936) показан сниженный риск острого инфаркта миокарда [299]. Авторы объясняют это тем, что гаплотип *AG* (-2578/-634) ассоциирован с более низкими уровнями VEGF, как показано в более ранних публикациях [331].

Между комбинациями генетических признаков, состоящих из генотипов генов цитокинов с провоспалительной и противовоспалительной активностью, широко распространенных среди пациентов с ИБС и полностью отсутствующими в этой группе пациентов, нами выявлены принципиальные различия. Если для группы пациентов, с ИБС, характерно распространение генотипов, ассоциированных с более низкой продукцией противовоспалительных цитокинов, то для группы мужчин аналогичного возраста и образа жизни, но без заболевания, характерно распространение генотипов цитокинов с противовоспалительной активностью *IL4* и *IL10*, ассоциированных с высоким уровнем продукции. Кроме того, среди генотипов цитокинов, не выявляющихся в группе пациентов с ИБС, но представленными среди контрольной группы, выявлены гомозиготные генотипы *TT* и *CC* гена *IL1β* в полиморфных позициях, ассоциированных с более высоким уровнем продукции провоспалительного *IL-1β*. В настоящее время существует множество данных относительно ассоциированности отдельных генотипов с развитием атеросклероза и не меньшее данных относительно связи продукции цитокинов, СРБ и ряда других лабораторных показателей с риском развития, тяжестью течения и вероятностью острого коронарного случая у этих пациентов. Нами, тем не менее, выявлен ряд моногенотипов, ассоциированных с уровнем лабораторных показателей в группе мужчин с атеросклерозом. Показана ассоциированность высокой продукции *TNFα* с *VEGF-2578 CC* генотипом, *CD40* с *IL2-330 TG* генотипом, *IL8* с *IL6-174CC* генотипом, а низкой продукции *FNOA* с *IL10-1082GG* генотипом, *IL8* с *IL6-174GC* и *VEGF-2578 CA* генотипами. Эксперименты *in vitro* показали, что экспрессия *IL-10* в *LPS*-стимулированных

моноцитах связана с *TNF- α* по типу отрицательной обратной связи и свидетельствует о том, что *IL-10* вызывает по принципу отрицательной обратной связи замедление продукции воспалительных цитокинов. Заслуживает внимания то, что *IL-10* оказывает эти противовоспалительные эффекты при локальной продукции в сосудистой стенке [536]. В нашем исследовании именно высокоэкспрессирующий генотип *IL10-1082GG* [454], ассоциирован с низкой продукцией TNF α , что может быть элементом процесса обратного регулирования, упомянутого выше. Однако, слабые ассоциации между SNP полиморфизмом помоторных регионов цитокинов и сывороточными или плазменными уровнями белковой продукции могут отражать вклад других факторов, таких, как общее состояние организма, образ жизни. Кроме того, нельзя не учитывать и влияние каскадных реакций на уровень сывороточной продукции. Нами показано, что вклад моногенотипов в ассоциированность с уровнем продукции значительно ниже, чем отношения шансов наличия определенного уровня белковой продукции, ассоциированного со сложным генотипом. Полученные данные позволяют сделать выводы о сложных генных сетях как основе регуляции цитокиновой активности. При этом, можно предположить, что вовлеченная в воспалительный ответ единая генетическая сеть регулирует уровни каскада различных активных молекул, участвующих в процессе, тем самым создавая определенный уровень и направленность иммунного ответа. Показано, что IL-10 и IL-4 могут блокировать экспрессию MMP-9 в лимфоцитах человека, *in vitro*. Эти данные позволяют предположить, что IL-10, IL-6 и IL 4 участвуют в регуляции экспрессии MMP на претрансляционной стадии [515]. В нашем исследовании низкий уровень продукции MMP3 ассоциирован именно со сложными генотипами, в состав которых входит гомозиготные варианты провоспалительного цитокина *IL-6-174GG* и противовоспалительные цитокины *IL-4-590 CC* и *IL-10-1082 AA*. Подобный механизм регулирования может существенно зависеть от полиморфизма самих цитокинов. Так, в культуре клеток *IL-6 -174CC* генотип показывал более низкий уровень экспрессии на 62 %, чем *IL-6-174 GG* генотип. Причем в ответ на стимуляцию липополисахаридами (LPS)

или IL-1, уровень экспрессии *IL-6 -174CC* значительно не увеличивался, по сравнению с нестимулируемым уровнем, в отличие от *IL-6-174 GG*, где стимуляция значительно повышала уровень продукции [453]. На сегодняшний день нет прямых доказательств, что IL-6 имеет прямой эффект на уровень экспрессии гена *MMP3*, но повышая синтез TIMP-1, IL-6 может изменять баланс MMP3/TIMP-1, приводя к атеротромбозу и прогрессии коронарных событий. Таким образом, высокоэкспрессирующий генотип *IL-6*, через высокие плазменные уровни IL-6, может опосредованно влиять на сосудистую стенку посредством изменения баланса MMP3/TIMP-1 [453]. Мы не выявили прямой ассоциированности моногенотипов *MMP35A/6A* и *MMP9-C1562T* на уровень их продукции в группе обследуемых нами пациентов. Исследования *in vitro* показали, что экспрессия аллеля *5A* выше, чем аллеля *6A*, в фибробластах и гладкомышечных клетках, непосредственно участвующих в атерогенезе. Некоторые авторы подтвердили, что сниженная транскрипция гена *MMP3* при генотипе *6A6A* связана с уменьшением уровня стромелизина в артериальной стенке по сравнению с другими генотипами, и эти низкие уровни протеолитической активности способствуют изменению внеклеточного матрикса при атеросклеротическом повреждении [268]. Нами выявлена единственная ассоциация низкого уровня продукции MMP3 с низкопродуцирующим аллельным вариантом *MMP36A6A* гена, но в составе сложного генотипа с низкопродуцирующими генотипами *IL1-31 TT* и *MMP9-1562 CC*, что еще раз подчеркивает функциональность генных взаимодействий. Мы показали ассоциированность высокого уровня MMP3 с генотипом *IL-10 -592CA/ MMP3 -1171 5A6A*. Ранее продемонстрировано, что *IL-10-592 A* аллель (и в гетерозиготном и в гомозиготном генотипе) связан с более низкими уровнями IL-10 и TIMP-3 [167]. Это позволяет предположить совокупность двух механизмов, приводящих к высокой продукции MMP3 - смещение баланса TIMP-3/MMP3 и непосредственно увеличенный уровень экспрессии MMP 3 за счет гетерозиготности в сайте связывания с транскрипционным фактором [573].

<i>TNFα G-308A</i> <i>N=374</i>	<i>G</i>	680		0,9091				
	<i>A</i>	68		0,0909				
	<i>GG</i>	310	309,09		0,8289	0,8264	0,32	0,5195
	<i>GA</i>	60	61,82		0,1604	0,1653		
	<i>AA</i>	4	3,09		0,0107	0,0083		
<i>TNFα G-238A</i> <i>N=346</i>	<i>G</i>	660		0,9538				
	<i>A</i>	32		0,0462				
	<i>GG</i>	315	314,74		0,9104	0,9096	0,01	0,5158
	<i>GA</i>	30	30,57		0,0867	0,0883		
	<i>AA</i>	1	0,74		0,0029	0,0021		
<i>IL1 T-31C</i> <i>N=353</i>	<i>T</i>	448		0,6346				
	<i>C</i>			0,3654				
	<i>TT</i>	142	142,14		0,4023	0,4027	0,001	0,9989
	<i>TC</i>	164	163,72		0,4646	0,4638		
	<i>CC</i>	47	47,14		0,1331	0,1335		
<i>IL4 C-590T</i> <i>N=356</i>	<i>C</i>	547		0,7683				
	<i>T</i>	165		0,2317				
	<i>CC</i>	211	210,12		0,5927	0,5902	0,07	0,7683
	<i>CT</i>	125	126,76		0,3511	0,3561		
	<i>TT</i>	20	19,12		0,0562	0,0537		
<i>IL6 G-174C</i> <i>N=352</i>	<i>G</i>	368		0,5227				
	<i>C</i>	336		0,4773				
	<i>GG</i>	98	96,18		0,2784	0,2732	0,15	0,7478
	<i>GC</i>	172	175,64		0,4886	0,4990		
	<i>CC</i>	82	80,18		0,2330	0,2278		
<i>IL10 A-1082G</i> <i>N=190</i>	<i>A</i>	199		0,5237				
	<i>G</i>	181		0,4763				
	<i>AA</i>	50	52,11		0,2631	0,2743	0,38	0,6612
	<i>AG</i>	99	94,79		0,5211	0,4989		
	<i>GG</i>	41	43,11		0,2158	0,2158		
<i>IL10 C-592A</i> <i>N=346</i>	<i>C</i>	554		0,8006				
	<i>A</i>	138		0,1994				
	<i>CC</i>	216	221,76		0,6243	0,6409	3,71	0,0630
	<i>CA</i>	122	110,48		0,3526	0,3193		
	<i>AA</i>	8	13,76		0,0231	0,0398		

Примечание. *N.O.* и *N.E.* - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; *P_gen* - частота аллельного варианта гена в долях единицы; *H_obs* и *H_exp* - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; *P*- достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов -с поправкой на непрерывность (Йетса)

Таблица 5.2.

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга у женщин с СД 2 типа.

Полиморфные позиции	<i>N.O.</i>	<i>N.E.</i>	<i>P_gen</i>	<i>H_obs</i>	<i>H_exp</i>	<i>Xi2</i>	<i>P_tmF2</i>	
<i>TNFα C-863A</i> <i>N=316</i>	<i>C</i>	510		0,8070				
	<i>A</i>	122		0,1930				
	<i>CC</i>	206	205,78		0,6519	0,6512	0,006	0,9963
	<i>CA</i>	98	98,45		0,3101	0,3115		
	<i>AA</i>	12	11,78		0,0380	0,0373		

<i>TNFα G-308A</i> N=316	G	551		0,8718				
	A	81		0,1282				
	GG	237	240,19		0,7500	0,7601	2,57	0,1318
	GA	77	70,62		0,2437	0,2235		
	AA	2	5,19		0,0063	0,0164		
<i>TNFα G-238A</i> N=316	G	594		0,9399				
	A	38		0,0601				
	GG	280	279,14		0,8861	0,8834	0,73	0,3033
	GA	34	35,72		0,1076	0,1130		
	AA	2	1,14		0,0063	0,0036		
<i>IL1 T-31C</i> N=308	T	380		0,6169				
	C	236		0,3831				
	TT	123	117,21		0,3993	0,3805	1,94	0,1841
	TC	134	145,58		0,4351	0,4727		
	CC	51	45,21		0,1656	0,1468		
<i>IL4 C-590T</i> N=312	C	482		0,7724				
	T	142		0,2276				
	CC	184	186,16		0,5897	0,5967	0,48	0,6266
	CT	114	109,69		0,3654	0,3516		
	TT	14	16,16		0,0449	0,0518		
<i>IL6 G-174C</i> N=315	G	340		0,5397				
	C	290		0,4603				
	GG	89	91,75		0,2825	0,2912	0,38	0,5713
	GC	162	156,51		0,5143	0,4969		
	CC	64	66,75		0,2032	0,2119		
<i>IL10 A-1082G</i> N=308	A	360		0,5844				
	G	256		0,4156				
	AA	120	105,19		0,3896	0,3415	12,07	0,0006
	AG	120	149,61		0,3896	0,4858		
	GG	68	53,19		0,2208	0,1727		
<i>IL10 C-592A</i> N=307	C	454		0,7394				
	A	160		0,2606				
	CC	173	167,85		0,5635	0,5467	2,31	0,1378
	CA	108	118,31		0,3518	0,3854		
	AA	26	20,85		0,0847	0,0679		

Примечание. *N.O.* и *N.E.* - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; *P_{gen}* - частота аллельного варианта гена в долях единицы; *H_{obs}* и *H_{exp}* - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; *P* - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса)

Распределение частот генотипов *TNF- α* в позиции -238, *IL-1 β* -31, *IL-4-590*, *IL-6* - практически идентично в группах женщин, страдающих СД 2 типа и здоровых женщин (таблица 5.3). Частота генотипов дикого типа *TNF- α -863CC* и *TNF- α -308 GG* снижена у пациенток с СД2 (OR=0,67 P=0,0193 и OR=0,62 P=0,0141 соответственно), а частота гетерозиготного генотипа *TNF- α -308 GA*, напротив, возрастает до 24,37% у больных относительно 16,04% у здоровых и является фактором риска развития заболевания (OR=1,64 P=0,0084 соответственно). Частоты генотипов противовоспалительного цитокина *IL-10*

достоверно различаются в группах в двух анализируемых полиморфных позициях, причем у пациентов возрастают частоты гомозиготных генотипов *IL-101082AA* и *IL-10-592AA*, ответственные за более низкий уровень транскрипционной активности (OR=1,79 P= 0,0052 и OR=3,91 P= 0,0007 соответственно) и снижены частоты с более высоким уровнем экспрессии *IL-101082AG* (OR=0,59 P=0,0054). Эти закономерности сохраняются в группе с отягощенным семейным анамнезом по сахарному диабету 2 типа относительно здоровых (таблица 5.4), которых в общей группе больных СД 2 типа было большинство (80.38%). В группе больных женщин, ближайшие родственники которых не страдали этим заболеванием, повышена частота типа *TNF α -863AA* генотипа относительно здоровых (OR=4,92 P= 0,0296).

Таблица 5.3

Частоты генотипов цитокинов в группах пациенток с СД 2 типа и практически здоровых женщин Западной Сибири.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациенты с СД2 (%)	Здоровые (%)	OR	95% CI
		1	2		
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =316 N ² =362	CC	206(65,19)	267(73,76)	0,67*	0,47-0,94
	CA	98(31,01)	90(24,86)	1,36	0,96-1,93
	AA	12(3,80)	5(1,38)	2,85	0,82-9,38
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =316 N ² =374	GG	237(75,00)	310(82,89)	0,62**	0,42-0,91
	GA	77(24,37)	60(16,04)	1,69***	1,14-2,50
	AA	2(0,63)	4(1,07)	0,59	0,07-3,75
<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =316 N ² =346	GG	280(88,61)	315(91,04)	0,77	0,45-1,31
	GA	34(10,76)	30(8,67)	1,27	0,74-2,20
	AA	2(0,63)	1(0,29)	2,20	0,16-61,46
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =308 N ² =353	TT	123(39,93)	142(40,23)	0,99	0,71-1,37
	TC	134(43,51)	164(46,46)	0,89	0,64-1,22
	CC	51(16,56)	47(13,31)	1,29	0,82-2,03
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =312 N ² =356	CC	184(58,97)	211(59,27)	0,99	0,72-1,36
	CT	114(36,54)	125(35,11)	1,06	0,77-1,48
	TT	14(4,49)	20(5,62)	0,79	0,37-1,67
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =315 N ² =352	GG	89(28,25)	98(27,84)	1,02	0,72-1,45
	GC	162(51,43)	172(48,86)	1,11	0,81-1,52
	CC	64(20,32)	82(23,30)	0,84	0,57-1,23
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =308 N ² =190	AA	120(38,96)	50(26,31)	1,79****	1,18-2,71
	AG	120(38,96)	99(52,11)	0,59****	0,40-0,86
	GG	68(22,08)	41(21,58)	1,03	0,65-1,63
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =307 N ² =346	CC	173(56,35)	216(62,43)	0,78	0,56-1,08
	CA	108(35,18)	122(35,26)	1,00	0,71-1,39
	AA	26(8,47)	8(2,31)	3,91*****	1,66-9,54

Примечание. * $X^2=5.47$ p 0.0193, ** $X^2=6.01$ p 0.0141, *** $X^2=6.94$ p 0.0084, **** $X^2=7.80$ p 0.0052, ***** $X^2=7.72$ p 0.0054, ***** $X^2=11.28$ p 0.0007 с поправкой на непрерывность Йетса

Показано, что СД 2-го типа является одним из главных независимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии и причиной смерти более 60 % больных данной категории от сердечно-сосудистых осложнений. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом 2 типа в 2–4 раза выше, а риск развития острого инфаркта миокарда — в 6–10 раз выше, чем в общей популяции больных [47]. В нашей группе пациенток с СД 2 типа ИБС диагностирована у 138 женщин (43,67%) в возрасте $64,79 \pm 7,24$. У пациенток без признаков ИБС относительно здоровых особенности распределения частот генотипов схожи с выявленными в общей группе пациенток относительно здоровых женщин. Частоты *TNF α -863 CC* и *TNF α -308 GG* снижены в субгруппе пациенток с СД2 без ИБС (OR=0,67 P=0,0493 и OR=0,42 P=0,00003 соответственно), а частота гетерозиготного генотипа *TNF α -308 GA*, напротив, возрастает относительно здоровых (OR=2,47 P= 0,00002). Показано достоверное возрастание частоты минорного генотипа *TNF α -863 AA* в данной субгруппе пациенток (OR=3,80 P= 0,0183). При этом, выделение субгруппы только с СД 2 типа, без сопутствующего ССЗ усиливает значения OR и значительно увеличивает степень достоверности, что подчеркивает прогностическое значение генотипа дикого типа и фактор риска генотипа с наличием минорного аллеля для развития СД 2 типа. Однако между субгруппами пациенток с СД 2 типа с наличием и отсутствием ИБС выявлены инвертированные различия именно по этой полиморфной позиции. Частота *TNF α -308 GG* генотипа увеличена в субгруппе с ИБС относительно СД2 пациенток без ИБС (OR=2,93 P=0,0002), а частота гетерозиготного варианта гена, напротив, снижена (OR=0,36 P= 0,0005). Кроме того, выявлены различия между субгруппами по минорному генотипу *IL-10-592AA*, частота которого достоверно выше в субгруппе с наличием ИБС относительно пациенток без признаков ИБС (OR=2,65 P= 0,0332). Распределение частот генотипов других анализируемых полиморфных позиций обеих субгрупп относительно здоровых женщин аналогично общей группе пациенток с СД 2 типа относительно здоровых (таблица 5.5) .

Таблица 5.4

Анализ полиморфизма генов цитокинов у пациенток с СД 2 и без СД2 в семейном анамнезе.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациентки с отягощением по СД2 (%)	OR 1/3	95% CI	Пациентки без отягощения по СД2 (%)	OR 2/3	95% CI	Здоровые (%)	OR 1/2	95% CI
<i>TNFA C-863A</i> N ¹ =254 N ² =62 N ³ =362	CC	166 (65,36)	0,67*	0,47-0,97	40 (64,52)	0,65	0,35-1,19	267(73,76)	1,04	0,56-1,93
	CA	80(31,49)	1,39	0,96-2,02	18(29,03)	1,24	0,65-2,33	90(24,86)	1,12	0,59-2,16
	AA	8(3,15)	2,32	0,68-8,26	4(6,45)	4,92*****	1,07-21,92	5(1,38)	0,47	0,12-1,94
<i>TNFA G-308A</i> N ¹ =254 N ² =62 N ³ =374	GG	189(74,41)	0,60**	0,40-0,90	48(77,42)	0,70	0,35-1,44	310(82,89)	0,85	0,42-1,71
	GA	63(24,80)	1,73***	1,14-2,62	14(22,58)	1,53	0,75-3,07	60(16,04)	1,13	0,56-2,31
	AA	2(0,79)	0,73	0,09-4,48	0	0,00	0,00-9,31	4(1,07)	0,00	00
<i>TNFA G-238A</i> N ¹ =254 N ² =62 N ³ =346	GG	226(88,98)	0,79	0,45-1,41	54(87,10)	0,66	0,27-1,66	315(91,04)	1,20	0,47-2,94
	GA	27(10,63)	1,25	0,70-2,24	7(11,29)	1,34	0,51-3,40	30(8,67)	0,93	0,36-2,50
	AA	1(0,39)	1,36	0,00-50,04	1(1,61)	5,18	0,00-19,23	1(0,29)	0,24	0,01-8,96
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =248 N ² =60 N ³ =353	TT	103(41,53)	1,06	0,75-1,49	20(33,33)	0,74	0,40-1,37	142(40,23)	1,42	0,76-2,97
	TC	106(42,74)	0,86	0,61-1,21	28(46,67)	1,01	0,56-1,81	164(46,46)	0,85	0,47-1,56
	CC	39(15,73)	1,21	0,75-1,97	12(20,00)	1,63	0,76-3,45	47(13,31)	0,75	0,35-1,63
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =250 N ² =62 N ³ =356	CC	152(60,80)	1,07	0,76-1,50	32(51,61)	0,73	0,41-1,30	211(59,27)	1,45	0,80-2,64
	CT	86(34,40)	0,97	0,68-1,38	28(45,16)	1,52	0,85-2,72	125(35,11)	0,64	0,35-1,16
	TT	12(4,80)	0,85	0,38-1,86	2(3,23)	0,56	0,09-2,58	20(5,62)	1,51	0,31-10,67
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =253 N ² =62 N ³ =352	GG	76(30,04)	1,11	0,77-1,61	13(20,97)	0,69	0,34-1,38	98(27,84)	1,62	0,80-3,34
	GC	128(50,59)	1,07	0,77-1,50	34(54,84)	1,27	0,71-2,26	172(48,86)	0,84	0,47-1,53
	CC	49(19,37)	0,79	0,52-1,20	15(24,19)	1,05	0,53-2,06	82(23,30)	0,75	0,37-1,54
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =248 N ² =60 N ³ =190	AA	96(38,71)	1,77****	1,15-2,73	24(40,00)	1,87	0,47-3,59	50(26,31)	0,95	0,51-1,75
	AG	98(39,52)	0,60*****	0,40-0,90	22(36,67)	0,53	0,28-1,01	99(52,11)	1,13	0,61-2,11
	GG	54(21,77)	1,01	0,62-1,64	14(23,33)	1,11	0,52-2,32	41(21,58)	0,91	0,45-1,89
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =248 N ² =59 N ³ =346	CC	142(57,26)	0,81	0,57-1,14	31(52,54)	0,67	0,37-1,20	216(62,43)	1,21	0,66-2,22
	CA	84(33,87)	0,94	0,66-1,34	24(40,68)	1,26	0,69-2,23	122(35,26)	0,75	0,40-1,39
	AA	22 (8,87)	4,11*****	1,70-10,24	4(6,78)	2,18	0,53-8,38	8(2,31)	1,34	0,41-4,79

Примечание. * $\chi^2 = 4,65$ $p 0,03108$, ** $\chi^2 = 6,15$ $p 0,0131$, *** $\chi^2 = 6,83$ $p 0,0089$, **** $\chi^2 = 6,89$ $p 0,0086$, ***** $\chi^2 = 6,39$ $p 0,0114$, ***** $\chi^2 = 11,63$ $p 0,0006$ с поправкой Йетса, ***** $\chi^2 = 4,34$ $p 0,0296$ двусторонним методом Фишера для значений меньше пяти.

Таблица 5.5.

Анализ полиморфизма генов цитокинов у пациенток с СД2 типа и ИБС в анамнезе.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациентки с	OR	95% CI	Пациентки с	OR	95% CI	Здоровые	OR	95% CI
		СД2 и ИБС (%)	1/3		СД2 без ИБС (%)	2/3		(%)	1/2	
		1			2			3		
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =138 N ² =178 N ³ =362	CC	90 (65,22)	0,67	0,43-1,04	116 (65,17)	0,67****	0,44-1,00	267(73,76)	1,00	0,61-1,64
	CA	45(32,61)	1,46	0,93-2,29	53(29,77)	1,28	0,84-1,95	90(24,86)	1,14	0,69-1,90
	AA	3(2,17)	1,59	0,30-7,73	9(5,06)	3,80****	1,14-13,25	5(1,38)	0,42	0,09-1,72
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =138 N ² =178 N ³ =374	GG	118(85,51)	1,22	0,69-2,18	119(66,85)	0,42*****	0,27-0,64	310(82,89)	2,93*****	1,60-5,38
	GA	20(14,49)	0,89	0,49-1,58	57(32,03)	2,47*****	1,59-3,89	60(16,04)	0,36*****	0,20-0,66
	AA	0	0,00	0,00-4,16	2(1,12)	1,05	0,13-6,72	4(1,07)	0,00	0,00-5,26
<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =138 N ² =178 N ³ =346	GG	121(87,69)	0,70	0,36-1,38	159(89,33)	0,82	0,43-1,57	315(91,04)	0,85	0,10-1,80
	GA	16 (11,59)	1,38	0,69-2,74	18(10,11)	1,18	0,61-2,28	30(8,67)	1,17	0,54-2,51
	AA	1(0,72)	2,52	0,00-92,7	1(0,56)	2,00	0,00-73,8	1(0,29)	1,29	0,02-23,17
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =137 N ² =171 N ³ =353	TT	59(43,07)	1,12	0,74-1,71	64(37,43)	0,89	0,60-1,32	142(40,23)	1,26	0,78-2,05
	TC	60(43,79)	0,90	0,59-1,36	74(43,27)	0,88	0,60-1,29	164(46,46)	1,02	0,63-1,65
	CC	18(13,14)	0,98	0,53-1,83	33(19,30)	1,56	0,93-2,61	47(13,31)	0,63	0,32-1,23
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =138 N ² =174 N ³ =356	CC	77(55,80)	0,87	0,57-1,32	107(61,49)	1,10	0,74-1,62	211(59,27)	0,79	0,49-1,28
	CT	53(38,41)	1,15	0,75-1,76	61(35,06)	1,00	0,67-1,48	125(35,11)	1,16	0,71-1,89
	TT	8(5,79)	1,03	0,41-2,55	6(3,45)	0,60	0,21-1,62	20(5,62)	1,72	0,53-5,76
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =137 N ² =178 N ³ =352	GG	36(26,27)	0,92	0,58-1,48	53(29,77)	1,10	0,72-1,67	98(27,84)	0,84	0,50-1,42
	GC	67(48,91)	1,00	0,66-1,52	95(53,37)	1,20	0,82-1,75	172(48,86)	0,84	0,52-1,34
	CC	34(24,82)	1,09	0,67-1,76	30(16,85)	0,67	0,41-1,09	82(23,30)	1,63	0,91-2,93
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =136 N ² =172 N ³ =190	AA	51(37,50)	1,68*	1,02-2,78	69(40,12)	1,88*****	1,17-3,00	50(26,31)	0,90	0,55-1,46
	AG	52(38,23)	0,38**	0,24-0,60	68(39,53)	0,60*****	0,39-0,93	99(52,11)	0,95	0,58-1,54
	GG	33(24,27)	1,16	0,67-2,03	35(20,35)	0,93	0,54-1,59	41(21,58)	1,25	0,71-2,23
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =134 N ² =173 N ³ =346	CC	73 (54,48)	0,72	0,47-1,10	100(57,81)	0,82	0,56-1,22	216(62,43)	0,87	0,54-1,41
	CA	44(32,84)	0,90	0,58-1,40	64(36,99)	1,08	0,72-1,60	122(35,26)	0,83	0,50-1,38
	AA	17(12,68)	6,14***	2,42-15,9	9(5,20)	2,32	0,80-6,73	8(2,31)	2,65*****	1,07-6,68

Примечание. * $\chi^2 = 4,13$ p 0,0421, ** $\chi^2 = 18,62$ p 0,00001, *** $\chi^2 = 19,01$ p 0,00001 **** $\chi^2 = 3,86$ p 0,0493 с поправкой Йейтса., ***** $\chi^2 = 5,01$ p 0,0183 двусторонним методом Фишера для значений меньше пяти., ***** $\chi^2 = 16,99$ p 0,00003, ***** $\chi^2 = 17,49$ p 0,00002, ***** $\chi^2 = 7,18$ p 0,0073, ***** $\chi^2 = 5,25$ p 0,0220, ***** $\chi^2 = 13,45$ p 0,0002, ***** $\chi^2 = 12,03$ p 0,0005, ***** $\chi^2 = 4,53$ p 0,0332 с поправкой Йейтса

5.2. Сравнительный анализ полиморфизма промоторных регионов генов матричных металлопротеиназ у пациенток с сахарным диабетом второго типа

У пациентов с СД 2 типа обнаружена увеличенная сывороточная продукция металлопротеиназ, оказывающих деструктивный эффект на окружающие ткани, эластические и коллагеновые волокна, выявлена ассоциированность с рядом полиморфных позиций кодирующих их генов [37,120,479].

Частоты генотипов в группе популяционного контроля и группе пациенток с СД 2 типа соответствуют равновесию Харди-Вайнберга (таблицы 5.6, 5.7).

Таблица 5.6.

Проверка распределения генотипов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* на равновесие Харди-Вайнберга у здоровых женщин.

ПОЛИМОРФИЗМЫ	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	X ²	P
<i>MMP2</i> C-1306T N=224	C	341	0,7612			1,40	0,2676
	T	107	0,2388				
	CC	133	129,78	0,5938	0,5794		
	TC	75	81,44	0,3348	0,3635		
	TT	16	12,78	0,0714	0,0571		
<i>MMP3</i> -5A6A N=128	6	170	0,6641			3,25	0,0752
	5	86	0,3359				
	66	61	56,45	0,4766	0,4410		
	56	48	57,11	0,3750	0,4461		
	55	19	14,45	0,1484	0,1129		
<i>MMP9</i> C-1562T N=329	C	543	0,8252			3,58	0,0819
	T	115	0,1748				
	CC	229	224,05	0,6960	0,6810		
	CT	85	94,90	0,2584	0,2884		
	TT	15	10,05	0,0456	0,0306		

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов;; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йейтса)

Таблица 5.7.

Проверка распределения генотипов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* на равновесие Харди-Вайнберга у пациенток с СД2 типа

ПОЛИМОРФИЗМЫ	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	X ²	P
<i>MMP2 C-1306T</i> N=305	C	462	0,7574			3,57	0,0618
	T	148	0,2426				
	CC	181	174,65	0,5934	0,5726		
	TC	100	112,09	0,3279	0,3675		
	TT	24	17,95	0,0787	0,0589		
<i>MMP3-1171 5A6A</i> N=296	6	306	0,5169			3,38	0,0636
	5	286	0,4831				
	66	87	79,08	0,2939	0,2672		
	56	132	147,83	0,4459	0,4994		
	55	77	69,08	0,2601	0,2334		
<i>MMP9 C-1562T</i> N=315	C	507	0,8048			3,20	0,0739
	T	123	0,1952				
	CC	209	204,01	0,6635	0,6476		
	CT	89	98,99	0,2825	0,3142		
	TT	17	12,01	0,0540	0,0382		

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йейтса)

Анализ ассоциированности полиморфизма промоторных регионов генов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* выявил, что в группе пациенток с СД2 достоверно реже встречается гомозиготный генотип *MMP36A6A*, (OR =0,46, P= 0,0004), в то время, как гомозиготный генотип *MMP3 5A5A* является фактором риска развития патологии (OR =2,02, P= 0,0165) (таблица 5.8).

Таблица 5.8.

Анализ частоты генотипов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* у пациенток с СД 2 типа относительно здоровых женщин.

полиморфизм	СД 2 типа (%)	Здоровые (%)	OR	95% CI
<i>MMP2-1306</i>	N=305	N=224		
CC	181(59,34)	133 (59,38)	1,00	0,69-1,44
CT	100(32,79)	75(33,48)	0,97	0,66-1,42
TT	24(7,87)	16(7,14)	1,11	0,55-2,25
<i>MMP3-1171</i>	N=296	N=128		
6A6A	87(29,39)	61(47,66)	0,46*	0,29-0,72
5A6A	132(44,59)	48(37,50)	1,34	0,86-2,10
5A5A	77(26,01)	19(14,84)	2,02**	1,13-3,64
<i>MMP9-1562</i>	N=315	N=329		
CC	209(66,35)	229(69,60)	0,86	0,61-1,22
CT	89(28,25)	85(25,84)	1,13	0,79-1,63
TT	17(5,40)	15(4,56)	1,24	0,57-2,66

Примечание. *X²=12,33 P 0,0004, **X²=5,74 P 0,0165, с учетом поправки на непрерывность (Йейтса)

Выявленные различия сохраняются с учетом наличия СД 2 типа в семейном анамнезе (таблица 5.9) ($OR = 0,50$, $P = 0,0027$ для женщин с СД 2 типа с семейной отягощенностью и генотипом *MMP36A6A* и $OR = 2,04$, $P = 0,0176$ для женщин с СД 2 с семейной отягощенностью и генотипом *MMP35A5A* относительно здоровых женщин) и для генотипа *MMP36A6A* в группе без семейного отягощения СД 2 типа ($OR = 0,30$, $P = 0,0014$).

Показано, что у больных с СД 2 типа выявлено увеличение содержания ММР в стенках артерий, установлена связь между повышением ММР в крови и выраженностью атеросклероза сонных артерий [162,163]. При анализе особенностей генотипов субгрупп пациенток с СД 2 типа с наличием/отсутствием ИБС выявлено, что снижение частоты *MMP3-11716A6A* генотипа характерно для пациенток с СД 2 типа как с наличием ИБС в анамнезе, так и без ИБС ($OR = 0,57$, $P = 0,0389$ и $OR = 0,38$, $P = 0,0001$ соответственно). Гетерозиготность *MMP3-1171* является протективным фактором развития ИБС у пациенток с СД 2 типа ($OR = 0,56$, $P = 0,0219$ – для группы с ИБС относительно пациенток без ИБС). Частота генотипа дикого типа *MMP3-11715A5A* повышена у пациенток с СД и ИБС относительно здоровых женщин ($OR = 2,38$, $P = 0,0082$) (таблица 5.10).

Таблица 5.9.

Распределение частот генотипов *MMP 2*, *MMP 3* и *MMP 9* у пациенток с СД2 и без СД2 в семейном анамнезе.

Полиморфная позиция	СД2 в семейном анамнезе (%)	нет СД2 в семейном анамнезе (%)	Здоровые (%)	OR 1/3	95%CI	OR 2/3	95%CI	OR 1/2	95%CI
	1	2	3						
<i>MMP2-1306</i>	N=248	N=57	N=224						
<i>CC</i>	150(60,48)	31(54,39)	133 (59,38)	1,05	0,71-1,54	0,82	0,44-1,53	1,28	0,69-2,38
<i>CT</i>	76(30,64)	24(42,10)	75(33,48)	0,61	0,32-1,14	1,44	0,76-2,73	0,61	0,32-1,14
<i>TT</i>	22(8,87)	2(3,51)	16(7,14)	2,68	0,58-10,99	0,47	0,07-2,24	2,68	0,58-10,45
<i>MMP3-1171</i>	N=240	N=56	N=128						
<i>6A6A</i>	75(31,25)	12(21,43)	61(47,66)	0,50*	0,31-0,80	0,30***	0,14-0,65	1,67	0,80-3,55
<i>5A6A</i>	102(42,50)	30(53,57)	48(37,50)	1,23	0,78-1,96	1,92	0,97-3,82	0,64	0,34-1,19
<i>5A5A</i>	63(26,25)	14(25,00)	19(14,84)	2,04**	1,12-3,74	1,91	0,82-4,45	1,07	0,52-2,21
<i>MMP9-1562</i>	N=253	N=62	N=329						
<i>CC</i>	170(67,19)	39(62,91)	229(69,60)	0,89	0,62-1,29	0,74	0,41-1,36	1,21	0,65-2,24
<i>CT</i>	71(28,06)	18(29,03)	85(25,84)	1,12	0,76-1,65	1,17	0,62-2,23	0,95	0,50-1,84
<i>TT</i>	12(4,75)	5(8,06)	15(4,56)	1,04	0,45-2,41	1,84	0,56-4,69	0,57	0,18-1,93

Примечание. * $\chi^2=8,95$ P 0,0027, ** $\chi^2= 5,63$ P 0,0176, *** $\chi^2= 10,13$ P 0,0014 с учетом поправки Йейтса

Таблица 5.10.

Распределение частот генотипов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* у пациенток с СД 2 типа и ИБС в анамнезе

Полиморфная позиция	СД2 и ИБС (%)	СД2 без ИБС (%)	Здоровые (%)	OR 1/3	95%CI	OR 2/3	95%CI	OR 1/2	95%CI
	1	2	3						
<i>MMP2</i> -1306	N=136	N=169	N=224						
<i>CC</i>	76(55,88)	105(62,13)	133 (59,38)	0,87	0,55-1,36	1,12	0,73-1,73	0,77	0,47-1,25
<i>CT</i>	49(36,03)	51(30,18)	75(33,48)	1,12	0,70-1,79	0,86	0,55-1,35	1,30	0,79-2,17
<i>TT</i>	11(8,09)	13(7,69)	16(7,14)	1,14	0,48-2,71	1,08	0,47-2,46	1,06	0,42-2,62
<i>MMP3</i> -1171	N=126	N=170	N=128						
<i>6A6A</i>	43(34,13)	44(25,88)	61(47,66)	0,57*	0,33-0,97	0,38***	0,23-0,64	1,48	0,87-2,53
<i>5A6A</i>	46(36,51)	86(50,59)	48(37,50)	0,96	0,56-1,65	1,71****	1,04-2,80	0,56*****	0,34-0,92
<i>5A5A</i>	37(29,36)	40(23,53)	19(14,84)	2,38**	1,23-4,65	1,77	0,93-3,37	1,35	0,78-2,35
<i>MMP9</i> -1562	N=139	N=176	N=329						
<i>CC</i>	91(65,47)	118(67,05)	229(69,60)	0,83	0,53-1,29	0,89	0,59-1,34	0,93	0,57-1,53
<i>CT</i>	39(28,06)	50(28,41)	85(25,84)	1,12	0,70-1,79	1,14	0,74-1,75	0,98	0,58-1,66
<i>TT</i>	9(6,47)	8(4,54)	15(4,56)	1,45	0,57-3,63	1,06	0,40-2,73	1,45	0,50-4,27

Примечание. * $\chi^2=4,26$ P 0,0389, ** $\chi^2= 6,97$ P 0,0082, *** $\chi^2=14,23$ P 0,0001, **** $\chi^2= 4,54$ P 0,0331, ***** $\chi^2= 5,25$ P 0,0219с учетом поправки Йейтса

5.3. Сравнительный анализ распределения генотипов регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов с развитием и особенностями сахарного диабета второго типа

Сосудистые нарушения при сахарном диабете 2 типа (СД2) являются основной причиной микро- и макрососудистых осложнений: ретинопатии, нефропатии, ИБС, ангиопатии нижних конечностей, которые являются основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смертности пациентов с СД.

Базовый уровень продукции каждого из потенциальных регуляторов ангиогенеза во многом зависит от аллельного варианта регуляторных участков промоторных регионов соответствующих генов и является конституционно присущим и относительно стабильным у каждого человека на протяжении его жизни. Распределение частот генотипов *VEGFA* в популяции практически здоровых женщин сибирского региона и пациенток с СД 2 типа соответствует равновесию Харди-Вайнберга в обеих исследуемых группах (таблицы 5.11, 5.12).

Таблица 5.11.

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга у здоровых женщин.

Полиморфные позиции	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	X ²	P
<i>VEGF-C2578A</i> N=293	C	325		0,4454			
	A	261		0,5546			
	CC	82	90,12		0,2799	0,3076	1,42
	CA	161	144,75		0,5495	0,4940	
	AA	50	58,12		0,1706	0,1984	
<i>VEGFC+936T</i> N=297	C	503		0,8468			
	T	91		0,1532			
	CC	217	212,97		0,7306	0,7171	3,25
	CT	69	77,06		0,2323	0,2595	
	TT	11	6,97		0,0371	0,234	
							0,0738

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса)

Таблица 5.12.

Проверка распределения генотипов на равновесие
Харди-Вайнберга у пациенток с СД 2 типа

Полиморфные позиции	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	X ²	P
VEGF-C2578A N=314	C	321		0,5111			
	A	307		0,4889			
	CC	78	82,04		0,2484	0,2613	
	CA	165	156,92		0,5255	0,4997	
	AA	71	75,04		0,2261	0,2261	0,81
							0,4286
VEGFC+936T N=259	C	440		0,8494			
	T	78		0,1506			
	CC	186	186,87		0,7182	0,7215	
	CT	68	66,25		0,2625	0,2558	
	TT	5	5,87		0,0193	0,0227	0,17
							0,8046

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой Йейтса

Сравнение частот C-2578A и C+936T генотипов в группах женщин, больных СД 2 типа и практически здоровых женщин не выявило статистически значимых различий (таблица 5.13).

Таблица 5.13.

Распределение частот генотипов VEGFA в популяции практически здоровых
женщин сибирского региона и пациенток с СД 2 типа

VEGFA		Пациентки с СД 2 типа (%)	Здоровые (%)	OR	95%CI
		1	2		
C-2578A N ₁ =314 N ₂ =293	CC	78(24,84)	82(27,99)	0,85	0,58-1,24
	AC	165(52,55)	161(54,95)	0,91	0,65-1,27
	AA	71(22,61)	50(17,06)	1,42	0,93-2,17
C+936T N ₁ =259 N ₂ =297	CC	186(71,82)	217(73,06)	0,94	0,64-1,39
	CT	68(26,25)	69(23,23)	1,18	0,79-1,76
	TT	5(1,93)	11(3,71)	0,51	0,15-1,62

Предполагая, что в развитие патологии может вносить свой вклад наследование определенных аллелей в том числе и гена VEGF, проведен анализ распределения генотипов в группах пациенток типа с наличием СД 2 в семейном анамнезе относительно пациенток, в семейном анамнезе которых не было больных диабетом 2 типа (таблица 5.14) и относительно здоровых женщин. Не выявлено достоверных различий по распределению частот генотипов у пациенток анализируемых полиморфных позиций. Кроме того, нет достоверных различий и в распределении частот генотипов обеих полиморфных позиций при анализе субгрупп пациенток с СД 2 типа с наличием/отсутствием ИБС (таблица 5.15).

Таблица 5.14.

Распределение генотипов *VEGFA* у пациенток с СД 2 типа в семейном анамнезе и без такового

Полиморфная позиция	генотип	Пациентки с СД 2 в семейном анамнезе (%)	Пациентки без СД 2 в семейном анамнезе (%)	Здоровые (%)	OR (1/3)	95% CI	OR (2/3)	95% CI	OR (1/2)	95% CI
		1	2	3						
C-2578A N ¹ =253 N ² =61 N ³ =293	CC	61(24,11)	17(27,87)	82(27,99)	0,82	0,55-1,22	0,99	0,51-1,41	0,82	0,42-1,62
	AC	132(52,17)	33(54,10)	161(54,95)	0,89	0,63-1,27	0,97	0,54-1,74	0,93	0,51-1,68
	AA	60(23,72)	11(18,03)	50(17,06)	1,51	0,97-2,35	1,07	0,49-2,30	1,41	0,66-3,08
C+936T N ¹ =223 N ² =36 N ³ =297	CC	164(73,55)	22(61,11)	217(73,06)	1,02	0,68-1,55	0,58	0,27-1,26	1,77	0,80-3,90
	CT	55(24,66)	13(36,11)	69(23,23)	1,08	0,71-1,66	1,87	0,84-4,10	0,58	0,26-1,30
	TT	4(1,79)	1(2,78)	11(3,71)	0,47	0,13-1,64	0,74	0,10-5,34	0,64	0,06-15,46

Таблица 5.15.

Распределение частот генотипов *VEGFA* у пациенток с СД 2 типа и ИБС в анамнезе

Полиморфная позиция		СД2 и ИБС (%)	СД2 без ИБС (%)	Здоровые (%)	OR 1/3	95% CI	OR 2/3	95% CI	OR 1/2	95% CI
		1	2	3						
C-2578A N ¹ =137 N ² =177 N ³ =293	CC	31(22,62)	47(26,55)	82(27,99)	0,75	0,46-1,24	0,93	0,60-1,45	0,81	0,46-1,41
	AC	75(54,75)	90(50,85)	161(54,95)	0,99	0,65-1,52	0,85	0,57-1,25	1,17	0,79-1,88
	AA	31(22,63)	40(22,60)	50(17,06)	1,42	0,83-2,42	1,42	0,87-2,32	1,00	0,57-1,76
C+936T N ¹ =119 N ² =140 N ³ =297	CC	90(75,63)	96(68,57)	217(73,06)	1,14	0,68-1,93	0,80	0,51-1,28	1,42	0,79-2,56
	CT	25(21,01)	43(30,72)	69(23,23)	0,88	0,51-1,52	1,46	0,91-2,35	0,60	0,33-1,10
	TT	4(3,36)	1(0,71)	11(3,71)	0,90	0,24-3,15	0,19	0,01-1,41	4,83	0,50-41,53

5.4. Комплексный анализ полиморфизма исследуемых генов у пациенток с сахарным диабетом второго типа

Поскольку ассоциированность СД 2 типа с моногенотипами анализируемых генов, не дает однозначного ответа об их значимости при сочетании в геноме одного пациента комплекса генотипов, продукты которых принимают непосредственное участие в процессах воспаления и ангиогенеза, нами проведен анализ распределения в группах здоровых женщин и пациенток с СД 2 типа комбинированных генетических признаков, представленных в виде комплекса генотипов генов цитокинов *TNF-A863C*; *TNF-A308G*; *TNF-A238G*;; *IL1 β T-511C*; *IL1 β C-31T*; *IL4-C590T*; *IL6-C174G*; *IL10- A 1082G* и *IL10-A592C*, матричных металлопротеиназ *MMP2 T-1306C*, *MMP3-5A6A*, *MMP9 C-1562T*, фактора роста эндотелия сосудов *VEGF C-2578A*, *VEGF C+936T*. Из 2020 достоверно различающихся между пациентками с СД 2 типа и здоровыми женщинами комбинаций генов цитокинов в позициях *TNF-A863C*; *TNF-A308G*; *TNF-A238G*; *IL1 β C-31T*; *IL4-C590T*; *IL6-C174G*; *IL10- A 1082G* и *IL10-A592C*, генов матричных металлопротеиназ *MMP2 T-1306C*, *MMP3-5A6A*, *MMP9 C-1562T*, гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF C-2578A*, *VEGF C+936T* 746 комплексных генотипа позитивно ассоциированы с заболеванием, из них 32 с высоким уровнем достоверности менее 0,001 (таблица 5.16). Специфичность данных генотипов 82,31-100%. 129 позитивно ассоциированных с СД 2 типа комбинаций имеют отношения шансов развития патологии выше 10, из них 71 комбинация со 100% специфичностью (таблица 5.17). Негативно ассоциированных с заболеванием комбинация выявилось 1274, из них 29 комбинаций с уровнем достоверности менее 0,001 (таблица 5.18) и 50 комбинаций со значениями отношения шансов развития заболевания менее или равно 0,05, причем специфичность последних 100% (таблица 5.19). Среди генов цитокинов, которые вошли в состав позитивно ассоциированных с СД2 комбинированных генетических признаков, обращает на себя внимание чрезвычайно высокая доля гомозиготных вариантов *IL10-1082AA* и *IL4-590 CC*,

ассоциированных с низким уровнем кодируемых ими противовоспалительных цитокинов и *IL1 β -31 CC* и *IL6 -174 GG* ассоциированных с более высоким относительно минорных генотипов уровнем продукции. Негативно ассоциированные комбинации с высоким отношением шанса развития патологии и высоким уровнем достоверности отличает наличие в составе комбинаций гетерозиготных вариантов указанных выше генов. Кроме того, в позитивно ассоциированных с СД 2 типа комбинациях полиморфная позиция регуляторного региона *VEGF +936* гена регуляции ангиогенеза присутствует только в виде гомозиготного варианта дикого типа, в то время, как в негативно ассоциированных комбинациях преимущественно в виде гетерозигот.

Таблица 5.16.

Индивидуальные позитивные комбинации для СД 2 типа с уровнем достоверности менее 0,001

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR CI95	P_TMF2	SP
TNF-863:IL10-1082	CA-AA	200	26(13,00)	130	3(2,31)	6,33	1.87 - 21.36	0,0005	97,69
TNF-308:IL10-1082	GG-AA	200	64(32,00)	130	20(15,38)	2,59	1.48 - 4.54	0,0007	84,62
TNF-238:IL10-1082	GG-AA	200	74(37,00)	130	23(17,69)	2,73	1.60 - 4.66	0,0002	82,31
IL10-1082:MMP9-1562	AA-CC	200	56(28,00)	129	12(9,30)	3,79	1.94 - 7.41	0,0000	90,70
TNF-863:IL10-592:VEGF+936	CC-AA-CC	157	9(5,73)	253	1(0,40)	15,32	1.92 - 122.17	0,0010	99,60
TNF-308:IL4-590:MMP9-1562	GA-CC-CT	205	14(6,83)	291	3(1,03)	7,04	2.00 - 24.81	0,0006	98,97
TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	200	44(22,00)	129	8(6,20)	4,27	1.94 - 9.40	0,0001	93,80
TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-CC-AA	192	49(25,52)	130	14(10,77)	2,84	1.49 - 5.40	0,0010	89,23
TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	200	51(25,50)	129	12(9,30)	3,34	1.70 - 6.55	0,0003	90,70
IL1B-31:IL6-174:VEGF-2578	CC-GG-CC	205	10(4,88)	292	1(0,34)	14,92	1.90 - 117.51	0,0009	99,66
IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	AA-CA-CC	198	35(17,68)	128	5(3,91)	5,28	2.01 - 13.88	0,0001	96,09
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592	CC-GA-GG-CC	211	16(7,58)	332	5(1,51)	5,37	1.94 - 14.88	0,0008	98,49
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AA-CC	200	39(19,50)	129	8(6,20)	3,66	1.65 - 8.12	0,0006	93,80
TNF-308:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GA-CC-GC-CT	205	10(4,88)	285	0	30,67	1.79 - 526.43	0,0001	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GA-GG-CC-CA	210	8(3,81)	287	0	24,14	1.39 - 420.56	0,0009	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936	GA-GG-CC-CC	157	11(7,01)	247	2(0,81)	9,23	2.02 - 42.22	0,0008	99,19
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	198	26(13,13)	128	3(2,34)	6,30	1.86 - 21.27	0,0005	97,66
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	198	34(17,17)	128	5(3,91)	5,10	1.94 - 13.42	0,0002	96,09
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	157	21(13,38)	122	3(2,46)	6,13	1.78 - 21.05	0,0010	97,54
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592	CC-GA-GG-GG-CC	211	16(7,58)	320	5(1,56)	5,17	1.86 - 14.33	0,0009	98,44
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936	CC-GA-GG-CC-CC	157	11(7,01)	247	1(0,40)	18,53	2.37 - 145.04	0,0002	99,60
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CC	211	14(6,64)	277	2(0,72)	9,77	2.20 - 43.48	0,0004	99,28
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GA-GG-CC-GC-CT	205	8(3,90)	274	0	23,63	1.36 - 411.79	0,0010	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF+936	GA-GG-GG-CC-CC	157	11(7,01)	240	2(0,83)	8,97	1.96 - 41.02	0,0010	99,17
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-AA-CA-CC	198	25(12,63)	128	3(2,34)	6,02	1.78 - 20.38	0,0009	97,66
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GA-GG-CC-CC-CC	157	10(6,37)	243	1(0,41)	16,46	2.09 - 129.92	0,0005	99,59
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC-CC	157	21(13,38)	122	3(2,46)	6,13	1.78 - 21.05	0,0010	97,54

TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF+936	CC-GA-GG-GG-CC-CC	157	11(7,01)	240	1(0,42)	18,01	2.30 - 140.93	0,0002	99,58
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GA-GG-GG-CC-CC	211	14(6,64)	266	2(0,75)	9,38	2.11 - 41.75	0,0004	99,25
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CC-CC	157	10(6,37)	243	0	34,67	2.02 - 596.01	0,0001	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GA-GG-GG-CC-CC-CC	157	10(6,37)	236	1(0,42)	15,99	2.03 - 126.18	0,0006	99,58
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-GG-GG-CC-CC-CC	157	10(6,37)	236	0	33,67	1.96 - 578.93	0,0001	100,00

Таблица 5.17.

Индивидуальные позитивные комбинации для СД 2 типа со значениями OR выше 10 и специфичностью 100%.

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
TNF-863:IL10-592:VEGF-2578	CA-CA-AA	210	7(3,33)	294	0	21,71	1.23 - 382.22	0,0021	100,00
IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	GC-AA-AA	198	12(6,06)	128	0	17,23	1.01 - 293.55	0,0042	100,00
IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	AA-AA-CC	157	12(7,64)	124	0	21,39	1.25 - 364.99	0,0015	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF-2578	CC-GA-CC-AA	203	7(3,45)	303	0	23,17	1.32 - 407.95	0,0016	100,00
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF-2578	CA-GG-CA-AA	210	7(3,33)	294	0	21,71	1.23 - 382.22	0,0021	100,00
TNF-863:TNF-238:IL10-592:VEGF-2578	CA-GG-CA-AA	210	6(2,86)	282	0	17,96	1.01 - 320.59	0,0058	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:VEGF-2578	CC-CC-GG-CC	205	6(2,93)	292	0	19,06	1.07 - 340.26	0,0047	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CA-TC-AA-CC	196	12(6,12)	126	0	17,14	1.01 - 292.15	0,0042	100,00
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CA-CC-AA-CC	154	10(6,49)	124	0	18,09	1.05 - 311.92	0,0026	100,00
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	CA-CC-CA-AA	202	6(2,97)	293	0	19,42	1.09 - 346.65	0,0044	100,00
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF+936	CC-CC-AA-CC	152	5(3,29)	253	0	18,91	1.04 - 344.35	0,0071	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:VEGF-2578	GG-CC-GG-CC	205	7(3,41)	292	0	22,10	1.26 - 389.22	0,0019	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF+936	GA-CT-GG-CC	154	6(3,90)	250	0	21,93	1.23 - 392.08	0,0029	100,00

Продолжение Таблицы 5.17.

TNF-308:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GA-CC-GC-CT	205	10(4,88)	285	0	30,67	1.79 - 526.43	0,0001	100,00
TNF-308:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	GA-CC-CA-CT	203	6(2,96)	283	0	18,66	1.05 - 333.17	0,0051	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GA-GG-CC-CA	210	8(3,81)	287	0	24,14	1.39 - 420.56	0,0009	100,00
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-AA-AA-CC	157	10(6,37)	124	0	17,73	1.03 - 305.55	0,0028	100,00
TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936	GA-CT-AA-CC	152	5(3,29)	248	0	18,53	1.02 - 337.57	0,0076	100,00
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-AA-AA-CC	157	10(6,37)	124	0	17,73	1.03 - 305.55	0,0028	100,00
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-CC-CC	204	7(3,43)	282	0	21,46	1.22 - 377.86	0,0022	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF-2578	CC-GA-GG-CC-AA	203	7(3,45)	292	0	22,33	1.27 - 393.20	0,0018	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF+936	CC-GG-GA-CT-CC	154	5(3,25)	249	0	18,36	1.01 - 334.37	0,0078	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:MMP9-1562	CC-GA-GG-GC-CT	213	7(3,29)	275	0	20,01	1.14 - 352.40	0,0029	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF-2578	CA-GG-GG-CA-AA	210	6(2,86)	282	0	17,96	1.01 - 320.59	0,0058	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF+936	CC-GA-CT-GG-CC	154	6(3,90)	250	0	21,93	1.23 - 392.08	0,0029	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	CC-GA-CC-GC-CT	205	7(3,41)	285	0	21,57	1.23 - 379.93	0,0021	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	CA-GG-CC-CA-AA	202	6(2,97)	293	0	19,42	1.09 - 346.65	0,0044	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-CC-AA-CC	152	5(3,29)	253	0	18,91	1.04 - 344.35	0,0071	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GA-CC-AA-CC	152	5(3,29)	255	0	19,05	1.05 - 347.06	0,0070	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	CC-GA-GG-CC-CA	210	7(3,33)	287	0	21,19	1.20 - 373.16	0,0023	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF-2578	CC-GG-CC-GG-CC	205	6(2,93)	280	0	18,28	1.02 - 326.34	0,0055	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CA-GG-CC-AA-CC	154	10(6,49)	124	0	18,09	1.05 - 311.92	0,0026	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	CA-GG-CC-CA-AA	202	6(2,97)	282	0	18,69	1.05 - 333.69	0,0051	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF-2578	GG-GG-CC-GG-CC	205	7(3,41)	280	0	21,20	1.20 - 373.29	0,0023	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF+936	GA-GG-CT-GG-CC	154	6(3,90)	243	0	21,32	1.19 - 381.15	0,0032	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GA-GG-CC-GC-CT	205	8(3,90)	274	0	23,63	1.36 - 411.79	0,0010	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GA-GG-GG-CC-CA	210	8(3,81)	275	0	23,13	1.33 - 403.04	0,0011	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GA-TC-CC-GC-CT	199	6(3,02)	280	0	18,84	1.06 - 336.49	0,0049	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TC-AA-CA-CC	194	13(6,70)	125	0	18,67	1.10 - 316.96	0,0022	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GA-CC-GG-CC-CA	202	6(2,97)	286	0	18,95	1.06 - 338.40	0,0048	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF+936	GA-CT-GG-CC-CC	152	5(3,29)	247	0	18,46	1.01 - 336.22	0,0077	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF+936:MMP9-1562	GA-CC-GC-CC-CT	154	6(3,90)	246	0	21,58	1.21 - 385.84	0,0031	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF+936:MMP9-1562	GA-CT-GG-CC-CC	154	6(3,90)	246	0	21,58	1.21 - 385.84	0,0031	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-CC-GC-CC-CT	203	8(3,94)	215	0	18,74	1.07 - 326.82	0,0029	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GA-GG-CC-CA-CC	210	7(3,33)	274	0	20,23	1.15 - 356.32	0,0027	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-GG-CC-CC-CC	209	9(4,31)	212	0	20,14	1.16 - 348.27	0,0017	100,00

Продолжение Таблицы 5.17.

TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GG-CC-GG-CC-CC	204	7(3,43)	270	0	20,54	1.17 - 361.85	0,0026	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-CC-GG-CC-CC	197	7(3,55)	272	0	21,46	1.22 - 377.96	0,0022	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF+936	CC-GA-GG-CT-GG-CC	154	6(3,90)	243	0	21,32	1.19 - 381.15	0,0032	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	CA-GG-GG-CC-CA-AA	202	6(2,97)	282	0	18,69	1.05 - 333.69	0,0051	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GA-GG-CC-AA-CC	152	5(3,29)	248	0	18,53	1.02 - 337.57	0,0076	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	CC-GA-GG-GG-CC-CA	210	7(3,33)	275	0	20,31	1.15 - 357.62	0,0027	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF+936	CC-GA-CT-GG-CC-CC	152	5(3,29)	247	0	18,46	1.01 - 336.22	0,0077	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-CT-GG-CC-CC	154	6(3,90)	246	0	21,58	1.21 - 385.84	0,0031	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-CA-CA-CC	208	9(4,33)	216	0	20,62	1.19 - 356.59	0,0015	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CC-CC	157	10(6,37)	243	0	34,67	2.02 - 596.01	0,0001	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CC-CC	209	8(3,83)	212	0	17,93	1.03 - 312.65	0,0034	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-TC-AA-CA-CC	194	13(6,70)	125	0	18,67	1.10 - 316.96	0,0022	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GA-GG-CC-GG-CC-CA	202	6(2,97)	275	0	18,23	1.02 - 325.44	0,0055	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF+936:MMP9-1562	GA-GG-CT-GG-CC-CC	154	6(3,90)	239	0	20,97	1.17 - 374.91	0,0034	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GA-GG-GG-CC-CA-CC	210	7(3,33)	263	0	19,42	1.10 - 342.08	0,0032	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-GG-GG-CC-CC-CC	209	9(4,31)	205	0	19,47	1.13 - 336.83	0,0036	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-CC-GG-CC-CC	197	6(3,05)	272	0	18,50	1.04 - 330.34	0,0053	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-GG-CC-CC-CC-CC	156	7(4,49)	198	0	19,92	1.13 - 351.48	0,0030	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-CC-GG-CC-CC	197	7(3,55)	261	0	20,59	1.17 - 362.74	0,0026	100,00

Окончание Таблицы 5.17.

TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-GG-CT-GG-CC-CC	154	6(3,90)	239	0	20,97	1.17 - 374.91	0,0034	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-GG-CA-CA-CC	208	9(4,33)	209	0	19,95	1.15 - 345.09	0,0017	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-GG-GG-CC-CC-CC	157	10(6,37)	236	0	33,67	1.96 - 578.93	0,0001	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CC-CC-CC	156	7(4,49)	198	0	19,92	1.13 - 351.48	0,0030	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-GG-GG-CC-CC-CC-CC	156	7(4,49)	193	0	19,41	1.10 - 342.66	0,0033	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GA-GG-GG-CC-CC-CC-CC	156	7(4,49)	193	0	19,41	1.10 - 342.66	0,0033	100,00

Таблица 5.18.

Индивидуальные негативные комбинации для СД 2 типа с уровнем достоверности различий менее 0,001

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
TNF-308:IL10-1082	GG-AG	200	53(26,50)	130	60(46,15)	0,42	0.26 - 0.67	0,0003	73,50
TNF-238:IL10-1082	GG-AG	200	70(35,00)	130	70(53,85)	0,46	0.29 - 0.72	0,0009	65,00
TNF-308:TNF-238:IL10-1082	GG-GG-AG	200	49(24,50)	130	56(43,08)	0,43	0.27 - 0.69	0,0005	75,50
TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AG-CT	200	10(5,00)	129	21(16,28)	0,27	0.12 - 0.60	0,0009	95,00
TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	GG-AG-TC	199	18(9,05)	117	27(23,08)	0,33	0.17 - 0.63	0,0008	90,95
TNF-308:TNF-238:IL4-590:MMP2-1306	GG-GG-CT-TC	203	5(2,46)	215	24(11,16)	0,20	0.08 - 0.54	0,0004	97,54
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AG-CT	200	9(4,50)	129	21(16,28)	0,24	0.11 - 0.55	0,0006	95,50
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-CC-CC	203	11(5,42)	214	35(16,36)	0,29	0.14 - 0.59	0,0005	94,58
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-CT-AG-CC	190	5(2,63)	129	16(12,40)	0,19	0.07 - 0.54	0,0009	97,37
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CT-AG-CC	190	0	129	8(6,20)	0,04	0.00 - 0.66	0,0006	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-TC-CT-AG	188	3(1,60)	127	14(11,02)	0,13	0.04 - 0.47	0,0005	98,40
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TC-CC-CC	203	7(3,45)	214	30(14,02)	0,22	0.09 - 0.51	0,0001	96,55
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-CC-CC-CC	201	12(5,97)	219	37(16,89)	0,31	0.16 - 0.62	0,0004	94,03

Окончание Таблицы 5.18.

TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-GG-TC-CT-AG	188	2(1,06)	127	12(9,45)	0,10	0.02 - 0.47	0,0005	98,94
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-CC	199	5(2,51)	275	30(10,91)	0,21	0.08 - 0.55	0,0005	97,49
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-CT-AG-CC	190	4(2,11)	129	15(11,63)	0,16	0.05 - 0.50	0,0006	97,89
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-CT-AG-TC	191	1(0,52)	117	10(8,55)	0,06	0.01 - 0.45	0,0004	99,48
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-CT-CC-CC	203	10(4,93)	272	39(14,34)	0,31	0.15 - 0.64	0,0007	95,07
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-CT-CC-TC	153	1(0,65)	199	17(8,54)	0,07	0.01 - 0.54	0,0005	99,35
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CC-CC-CC	203	7(3,45)	209	26(12,44)	0,25	0.11 - 0.59	0,0009	96,55
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CC	201	8(3,98)	219	30(13,70)	0,26	0.12 - 0.58	0,0005	96,02
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-CT-AG-CC	188	0	126	9(7,14)	0,03	0.00 - 0.57	0,0002	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-CC-CC	203	7(3,45)	207	26(12,56)	0,25	0.11 - 0.59	0,0008	96,55
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CC-CC-CC	203	3(1,48)	209	21(10,05)	0,13	0.04 - 0.46	0,0002	98,52
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-TC-CT-AG-CC	186	1(0,54)	126	10(7,94)	0,06	0.01 - 0.50	0,0007	99,46
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-AG-CC	188	0	126	8(6,35)	0,04	0.00 - 0.65	0,0006	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-CC-CC	197	2(1,02)	267	20(7,49)	0,13	0.03 - 0.55	0,0007	98,98
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CC-CA-CC-CC	202	2(0,99)	208	17(8,17)	0,11	0.03 - 0.49	0,0006	99,01
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-TC-CC-CC-CC	203	3(1,48)	202	19(9,41)	0,14	0.04 - 0.50	0,0003	98,52

Таблица 5.19.

Индивидуальные негативные комбинации для СД 2 типа
со значениями отношения шансов развития заболевания менее 0,05 включительно

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TM F2	SP
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CT-AG-CC	190	0	129	8(6,20)	0,04	0.00 - 0.66	0,0006	100,00
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AG-CC-CT	198	0	128	6(4,69)	0,05	0.00 - 0.85	0,0034	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	TC-CT-AG-TC	187	0	114	6(5,26)	0,04	0.00 - 0.80	0,0027	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	TC-AG-CC-CT	157	0	121	8(6,61)	0,04	0.00 - 0.74	0,0011	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-CT-AG-CC	190	0	129	6(4,65)	0,05	0.00 - 0.89	0,0041	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-CT-AG-CC	190	0	129	7(5,43)	0,04	0.00 - 0.76	0,0016	100,00
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CT	198	0	128	6(4,69)	0,05	0.00 - 0.85	0,0034	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-TC-CT-AG-CC	186	0	126	6(4,76)	0,05	0.00 - 0.89	0,0040	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TC-CT-AG-TC	187	0	114	5(4,39)	0,05	0.00 - 0.97	0,0074	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CT	157	0	121	8(6,61)	0,04	0.00 - 0.74	0,0011	100,00
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CT-AG-CC-CC	190	0	128	7(5,47)	0,04	0.00 - 0.75	0,0015	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TC-CT-AG-TC	187	0	114	6(5,26)	0,04	0.00 - 0.80	0,0027	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-CT-AG-CC	188	0	126	9(7,14)	0,03	0.00 - 0.57	0,0002	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CT	157	0	121	8(6,61)	0,04	0.00 - 0.74	0,0011	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	TC-CT-AG-CC-TC	185	0	114	5(4,39)	0,05	0.00 - 0.98	0,0076	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-CT-AG-CC-CC	187	0	113	5(4,42)	0,05	0.00 - 0.96	0,0072	100,00
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC-TC	156	0	109	7(6,42)	0,04	0.00 - 0.77	0,0018	100,00
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CT	190	0	127	7(5,51)	0,04	0.00 - 0.75	0,0015	100,00
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GC-AG-CA-CC-TC	156	0	113	6(5,31)	0,05	0.00 - 0.95	0,0051	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-CC-CC	197	0	212	10(4,72)	0,05	0.00 - 0.84	0,0019	100,00

TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-AG-CC	188	0	126	6(4,76)	0,05	0.00 - 0.88	0,0039	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-CT-AG-CC-CC	187	0	113	5(4,42)	0,05	0.00 - 0.96	0,0072	100,00
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-AG-CC-CC-CT	189	0	116	5(4,31)	0,05	0.00 - 0.98	0,0075	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-TC-CT-AG-CC	186	0	126	6(4,76)	0,05	0.00 - 0.89	0,0040	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-TC-CT-AG-TC	187	0	114	5(4,39)	0,05	0.00 - 0.97	0,0074	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-AG-CC	188	0	126	8(6,35)	0,04	0.00 - 0.65	0,0006	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-TC-AG-CC-CT	157	0	121	8(6,61)	0,04	0.00 - 0.74	0,0011	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-CT-AG-CC-CC	190	0	128	6(4,69)	0,05	0.00 - 0.89	0,0040	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-TC-CT-GG-CC-CC	197	0	272	12(4,41)	0,05	0.00 - 0.90	0,0018	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-CC-AG-CC-CT	154	0	120	7(5,83)	0,05	0.00 - 0.87	0,0028	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	156	0	109	6(5,50)	0,05	0.00 - 0.91	0,0045	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-GG-AG-CC-CT	190	0	127	6(4,72)	0,05	0.00 - 0.88	0,0038	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-CC-TC	156	0	113	6(5,31)	0,05	0.00 - 0.95	0,0051	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-CT-AG-CC-TC	185	0	114	5(4,39)	0,05	0.00 - 0.98	0,0076	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-TC-CT-AG-CC-CC	186	0	125	6(4,80)	0,05	0.00 - 0.88	0,0039	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CT-AG-CC-CC	187	0	113	5(4,42)	0,05	0.00 - 0.96	0,0072	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	156	0	109	7(6,42)	0,04	0.00 - 0.77	0,0018	100,00

Окончание Таблицы 5.19.

TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-GG-AG-CC-CT	190	0	127	7(5,51)	0,04	0.00 - 0.75	0,0015	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC-CC-TC	155	0	109	6(5,50)	0,05	0.00 - 0.92	0,0046	100,00
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-AG-CA-CC-TC-CC	156	0	112	6(5,36)	0,05	0.00 - 0.94	0,0049	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-TC-CT-CC-CC	197	0	205	10(4,88)	0,05	0.00 - 0.81	0,0018	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-AG-CC-CC	187	0	113	5(4,42)	0,05	0.00 - 0.96	0,0072	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CC-CT	189	0	116	5(4,31)	0,05	0.00 - 0.98	0,0075	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-GG-CC-CC	197	0	261	12(4,60)	0,05	0.00 - 0.86	0,0016	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-AG-CC-CC	186	0	125	6(4,80)	0,05	0.00 - 0.88	0,0039	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-TC-CC-AG-CC-CT	154	0	120	7(5,83)	0,05	0.00 - 0.87	0,0028	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-CC-TC	156	0	109	6(5,50)	0,05	0.00 - 0.91	0,0045	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-AG-CC-CT	190	0	127	6(4,72)	0,05	0.00 - 0.88	0,0038	100,00
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CC-TC-CC	156	0	112	6(5,36)	0,05	0.00 - 0.94	0,0049	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-CC-TC	155	0	109	6(5,50)	0,05	0.00 - 0.92	0,0046	100,00

5.5. Анализ ассоциированности комплексных генотипов исследуемых генов с сывороточным уровнем основных лабораторных показателей, анализируемых при сахарном диабете второго типа.

Продолжая клинико-генетическое исследование в группе пациенток с СД2, был проведен анализ ассоциированности генетических маркеров с уровнем факторов, характеризующих состояние секреции инсулина, ИР, гормональную активность жировой ткани. В сыворотке крови больных определяли содержание 12 биомаркеров инсулинорезистентности - инсулина, С-пептида, висфатина, резистина, лептина, глюкагона, IL6, TNF- α , грелина, глюкагонподобного пептида (GLP-1), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), глюкозозависимого пептида (GIP). Данные циркулирующие белки участвуют в метаболизме и усвоении глюкозы и вырабатываются в том числе и жировой тканью. Статистические данные лабораторных показателей представлены в таблице 5.20.

Таблица 5.20.

Статистические данные анализируемых лабораторных показателей

	Кол-во обследованных	Среднее	Нижняя перцентиль	Верхняя перцентиль
с-пептид	80	1034,085 \pm 92,616	760,065	1186,305
GIP	79	37,633 \pm 9,663	8,840	56,700
Ghrelin	80	429,123 \pm 177,797	200,730	260,130
Глюкагон	80	1126,353 \pm 33,461	1039,880	1216,370
GLP 1	79	267,486 \pm 25,435	182,820	349,660
IL 6	80	15,060 \pm 1,901	11,590	15,610
Инсулин	80	1442,731 \pm 618,209	610,520	1252,390
Лептин	79	6019,303 \pm 1657,176	2022,990	6254,320
PAI 1	71	7570,660 \pm 1509,583	5303,280	7275,970
Резистин	76	1716,160 \pm 402,77	1035,810	1638,515
ФНО а	80	15,104 \pm 0,519	13,860	16,185
Висфатин	55	1814,933 \pm 721,167	579,200	1940,640

Примечание.: значения представлены в пг/мл

При анализе данных применен квантильный подход. Из 12 исследованных показателей лишь у 3 из них высокие уровни исследованных лабораторных показателей ассоциированы с генотипами цитокинов (таблица 5.21).

Высокий уровень лептина – гормона, вырабатываемого жировой тканью, ассоциирован с двумя комплексными генотипами *IL6-174 GC:VEGF-2578CA* и

TNF-238 GG:IL6-174 GC:VEGF- 2578CA (OR=9.44 P= 0.0128 и OR=7.65 P= 0.0293 соответственно). Три генотипа, в том числе моногенотип *TNF- 308 GA* (OR=12.00 P= 0.0197) ассоциирован с высокой сывороточной продукцией резистина. Включение в генотип *TNF- 238 GG* (OR=12.00 P= 0.0197) снижает значение отношения шансов: *TNF- 308 GA: TNF- 238 GG* (OR=10.50 P= 0.0422). Аналогично и с другим генотипом: *IL6-174 GC-:VEGF-2578 CA* (OR=7.65 P= 0.0293). Три генотипа ассоциированы с высоким сывороточным уровнем ингибитора 1 типа активатора плазминогена (PAI-1), наибольшие значения отношения шансов у которых: *TNF-238 GG:IL6-174GC* и *TNF-863 CC:TNF-238 GG:IL6-174GC* (OR=7.80 P= 0.0149).

Из четырех комплексных генотипов, ассоциированных с низким уровнем IL6, три обладают 100% специфичностью к анализируемому признаку (таблица 5.22). Ведущим мотивом при этом является *IL6-174 GG:VEGF- 2578 CA* (OR=0.05 P= 0.0083). Четыре сложных генотипа ассоциированы с низким уровнем TNF- α , максимальная сила ассоциированности при этом у генотипа *TNF-863 CC:IL10-592 CC:VEGF-2578 CA* (OR=0.13 P= 0.0234). 11 комплексных генотипов ассоциированы с низким уровнем инсулина. При этом в виде моногенотипа низкая сывороточная продукция инсулина ассоциирована с низкоэкспрессирующим генотипом *IL1 β -31 TT* (OR=0.05 P= 0.0060). Этот же генотип входит в состав всех 11 комплексов, причем наибольшая ассоциированность с низкой продукцией инсулина в сочетании с *IL1 β -31 TT:IL10-592CA* (OR=0.03 P= 0.0047). У шести комплексных генотипов, ассоциированных с низким уровнем сывороточной продукции лептина два ведущих генотипа: *IL10-592CA* в комплексе с полиморфным генотипам *TNF-238GG, -308GG,-863CC* и *IL6-174 GG* в комплексе с *VEGF-2578 CA* и *TNF-238GG, -308GG,-863CC*. Низкие сывороточные уровни резистина и глюкозозависимый пептид (GIP) ассоциированы с единственными комплексами: *TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL6-174-GG* и *TNF-238 GG:IL1 β -31 TC:VEGF-2578 CA* соответственно (OR=0.10 P= 0.0422 и OR=0.10 P= 0.0422 соответственно).

Таблица 5.21.

Генотипы, ассоциированные с высокими уровнями гормонов и биологически активных пептидов у пациентов с СД2.

Лабораторный показатель	Полиморфная позиция	генотип	Высокий уровень лаб. показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	SP
Лептин	IL6-174:VEGF2578	GC-CA	52,63	10,53	9,44	1.69 - 52.73	89,47
Лептин	TNF-238:IL6-174:VEGF2578	GG-GC-CA	47,37	10,53	7,65	1.37 - 42.71	89,47
РАИ	TNF-238:IL6-174	GG-GC	70,59	23,53	7,80	1.69 - 36.06	76,47
РАИ	TNF-863:TNF-238:IL6-174	CC-GG-GC	70,59	23,53	7,80	1.69 - 36.06	76,47
РАИ	TNF-238:IL6-174:VEGF2578	GG-GC-CA	52,94	17,65	5,25	1.09 - 25.21	82,35
Резистин	TNF-308	GA	40,00	5,26	12,00	1.33 - 108.68	94,74
Резистин	TNF-308:TNF-238	GA-GG	36,84	5,26	10,50	1.14 - 96.58	94,74
Резистин	IL6-174:VEGF2578	GC-CA	47,37	10,53	7,65	1.37 - 42.71	89,47

Таблица 5.22.

Генотипы, ассоциированные с низкими уровнями гормонов и биологически активных пептидов у пациентов с СД2.

Лабораторный показатель	Полиморфная позиция	генотип	Высокий уровень лаб. показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	SP
IL6	TNF-238:IL6-174	GG-GG	15,79	50,00	0,19	0.04 - 0.85	84,21
IL6	IL6-174:VEGF2578	GG-CA	0,00	35,00	0,05	0.00 - 0.88	100,00
IL6	TNF-863:IL6-174:VEGF2578	CC-GG-CA	0,00	35,00	0,05	0.00 - 0.88	100,00
IL6	TNF-238:IL6-174:VEGF2578	GG-GG-CA	0,00	35,00	0,05	0.00 - 0.88	100,00
ФНО а	TNF-863:VEGF2578	CC-CA	25,00	64,71	0,18	0.04 - 0.75	75,00
ФНО а	TNF-863:TNF-238:IL10-592	CC-GG-CC	25,00	58,82	0,23	0.06 - 0.95	75,00
ФНО а	TNF-863:TNF-238:VEGF2578	CC-GG-CA	25,00	64,71	0,18	0.04 - 0.75	75,00
ФНО а	TNF-863:IL10-592:VEGF2578	CC-CC-CA	10,00	47,06	0,13	0.02 - 0.71	90,00

Окончание Таблицы 5.22.

ГIP	TNF-238:IL1B-31:VEGF2578	GG-TC-CA	5,26	36,84	0,10	0.01 - 0.88	94,74
Инсулин	IL1B-31	TT	35,29	90,91	0,05	0.01 - 0.54	64,71
Инсулин	TNF-863:IL1B-31	CC-TT	23,53	72,73	0,12	0.02 - 0.66	76,47
Инсулин	TNF-308:IL1B-31	GG-TT	29,41	90,91	0,04	0.00 - 0.42	70,59
Инсулин	TNF-238:IL1B-31	GG-TT	35,29	90,91	0,05	0.01 - 0.54	64,71
Инсулин	IL1B-31:IL10-592	TT-CA	0,00	45,45	0,03	0.00 - 0.70	100,00
Инсулин	TNF-863:TNF-308:IL1B-31	CC-GG-TT	23,53	72,73	0,12	0.02 - 0.66	76,47
Инсулин	TNF-863:TNF-238:IL1B-31	CC-GG-TT	23,53	72,73	0,12	0.02 - 0.66	76,47
Инсулин	TNF-863:IL1B-31:IL10-592	CC-TT-CA	0,00	45,45	0,03	0.00 - 0.70	100,00
Инсулин	TNF-308:TNF-238:IL1B-31	GG-GG-TT	29,41	90,91	0,04	0.00 - 0.42	70,59
Инсулин	TNF-308:IL1B-31:IL10-592	GG-TT-CA	0,00	45,45	0,03	0.00 - 0.70	100,00
Инсулин	TNF-308:IL1B-31:VEGF2578	GG-TT-CA	23,53	63,64	0,18	0.03 - 0.93	76,47
Инсулин	TNF-238:IL1B-31:IL10-592	GG-TT-CA	0,00	45,45	0,03	0.00 - 0.70	100,00
Лептин	TNF-863:IL10-592	CC-CA	10,53	52,63	0,11	0.02 - 0.59	89,47
Лептин	TNF-238:IL6-174	GG-GG	10,53	47,37	0,13	0.02 - 0.73	89,47
Лептин	IL6-174:VEGF2578	GG-CA	0,00	36,84	0,04	0.00 - 0.82	100,00
Лептин	TNF-863:TNF-308:IL10-592	CC-GG-CA	5,26	42,11	0,08	0.01 - 0.70	94,74
Лептин	TNF-863:TNF-238:IL10-592	CC-GG-CA	10,53	47,37	0,13	0.02 - 0.73	89,47
Лептин	TNF-238:IL6-174:VEGF2578	GG-GG-CA	0,00	36,84	0,04	0.00 - 0.82	100,00
Резистин	TNF-308:TNF-238:IL6-174	GG-GG-GG	5,26	36,84	0,10	0.01 - 0.88	94,74

5.6. Обсуждение

В настоящее время показано, что цитокины могут включаться в патогенез СД2, участвуя в развитии воспаления жировой ткани и в формировании инсулинорезистентности [67]. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, TNF α – которые участвуют в формировании воспалительной реакции, угнетающе действуют на продукцию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, вызывая торможение секреции инсулина с образованием NO и смертью бета-клеток, а противовоспалительные ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 – оказывают защитное и антидиабетическое действие [14,57,356]. В нашей группе частоты генотипов дикого типа *TNFA-863 CC* и *TNFA-308 GG* снижены у пациенток с СД2, а частота гетерозиготного генотипа в полиморфной позиции *TNFA-308*, напротив, возрастает у больных. Метаанализ, проведенный сотрудниками отделения Молекулярной Кардиологии Института Медицинских Исследований Университета Буэнос-Айреса (Аргентина) показал, что у носителей *TNF-308A* аллельного вариант - при риске развития ожирения на 23 % выше относительно контрольной группы, значительно выше плазменные уровни инсулина и систолического артериального давления. Авторы делают вывод, что полиморфизм гена *TNF- α* участвует в патогенезе метаболического синдрома и диабета 2 типа [507]. В одном из последних исследований показано, что гомозиготный мутантный генотип *TNF- α AA* значительно реже встречается у здоровых, чем у пациентов с метаболическим синдромом. Полиморфизм *TNF G-308A* может быть независимо связан с уровнем лептина, гиперхолестеролемией, независимо от наличия инсулинорезистентности и гипергликемии [241]. Предполагают, что пациенты с генотипом *TNF-308A* могут быть более склонны к осложнениям заболевания, таким, как атеросклероз и ИБС [485], что подтверждается в нашем исследовании. Подтверждается и ассоциированность полиморфной позиции *TNF-C863A* с диабетом 2 типа [297].

Несмотря на то, что результаты анализа полиморфизма *IL 10* весьма не однозначны, в большинстве работ *IL-1082GA+GG* и *-592 A/C+ CC* генотипы

считают факторами повышенного риска развития СД 2 типа [106]. В нашей группе, напротив, частота низкоэкспрессирующих генотипов в обеих позициях повышена у пациенток с СД 2 типа., что может быть связано как с популяционными особенностями, так и с опосредованной ассоциированностью полиморфизма гена не непосредственно с патологией, а с факторами, на нее влияющими. Так, ряд авторов связывают полиморфизм генов воспаления не с развитием непосредственно заболевания, а с факторами с ним ассоциированными, такими, как, например, ожирение [152,507]. Однако в нашей группе мы не смогли оценить ассоциированность полиморфизма анализируемых нами генов с наличием лишнего веса у женщин, страдающих СД 2 типа, поскольку ИМТ практически всех женщин превышал нормативные значения (средние значения ИМТ в группе $33,88 \pm 5,91$). При СД 2 типа диагностируется повышенный уровень матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови [162,163,304]. Однако полиморфизм кодирующих их генов рассматривают не как фактор риска развития заболевания, а скорее как фактор риска развития сосудистых осложнений. Нами выявлено увеличение частоты генотипа *MMP3-1171 5A5A* у пациенток с СД 2 типа и снижение частоты *MMP3-1171 6A6A*, как в общей группе пациенток относительно здоровых, так и у пациенток с СД 2 типа, страдающих ИБС. Было показано, что гомозиготный вариант *5A5A MMP3* гена ассоциирован с аневризмами коронарных артерий и инфарктом миокарда. Можно предположить, что больные СД2 с генотипом *6A/6A MMP3* имеют более «прочную» стенку ретинальных сосудов, уменьшающую риск возникновения кровоизлияний, экссудатов и микроаневризм [78].

Однако не вызывает сомнения тот факт, что оценка вклада нескольких цитокинов и продуктов деструкции и ангиогенеза значительно информативнее, чем исследование влияние одного конкретного цитокина на развитие диабета 2 типа [512]. Анализ комплексных генотипов, ассоциированных с патологией позволил выявить генотипы с высокими значениям отношений шансов, со 100% специфичностью к заболеванию и высоким уровнем достоверности выявленных различий. Поскольку данные генетические варианты связаны с различной

интенсивностью транскрипции генов, можно предполагать, что комплексный генотип косвенно отражает, в том числе и баланс продукции про/противовоспалительных цитокинов и факторов ангиогенеза. А именно, среди генов цитокинов, которые вошли в состав позитивно ассоциированных с СД 2 типа комбинированных генетических признаков в нашей группе, высокая доля гомозиготных вариантов *IL10-1082AA* и *IL4-590 CC*, ассоциированных с низким уровнем кодируемыми ими противовоспалительных цитокинов и *IL1 β -31 CC* и *IL6 -174 GG* ассоциированные с более высоким относительно минорных генотипов уровнем продукции. Негативно ассоциированные комбинации, напротив, отличает наличие в составе комбинаций гетерозиготных вариантов указанных выше генов. Кроме того, в позитивно ассоциированных с СД 2 типа комбинациях полиморфная позиция регуляторного региона гена регуляции ангиогенеза присутствует только в виде гомозиготного высокоэкспрессирующего варианта, в то время, как в негативно ассоциированных комбинациях преимущественно в виде гетерозиготного варианта гена.

Основным в патогенезе СД2 является инсулино-резистентность (ИР), которая имеет основное значение в инициации механизмов, приводящих к развитию диабета и его сосудистых осложнений. ИР при СД2 более выражена у больных, страдающих избыточной массой тела. Жировая ткань секретирует гормоны и медиаторы воспаления, усиливающие проявления ИР. Проведенный анализ сывороточной продукции основных лабораторных показателей, анализируемых при СД2 выявил выраженные различия между низкими или высокими значениями отдельных показателей углеводного обмена у пациентов с СД2. При этом выявлены ассоциации высокой/ низкой продукции 7 лабораторных показателей с комплексными генотипами цитокинов в обследуемой нами группе, функциональный полиморфизм которых, вероятно принимает участие в механизмах патогенеза ИР.

Полученные данные свидетельствуют о функциональной значимости изученных полиморфных сайтов, в том числе и для иммунопатологических механизмов, и обосновывает их рассмотрение при развитии СД 2 типа.

**ГЛАВА 6. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У
ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И
АССОЦИИРОВАННОСТЬ С ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**6.1. Сравнительный анализ распределение аллельных вариантов и генотипов
промоторных регионов генов цитокинов у женщин с раком молочной
железы**

Исходя из ключевой роли цитокинов в развитии неоплазий, проведен анализ распределения генотипов промоторного региона генов цитокинов *TNF α* , *IL1*, *IL-4*, *IL-6* и *IL-10* в группе здоровых женщин и больных РМЖ с целью выявления информативных маркеров, ассоциированных с риском развития заболевания.

Распределение частот генотипов в группе здоровых женщин соответствует распределению, ожидаемому при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга и представлено в таблице 5.1, а в группе пациенток с РМЖ наблюдается отклонение от нормального распределения по некоторым генотипам, что вероятно связано со специфическим накоплением определенных генотипов в группе с патологией (таблица 6.1).

Таблица 6.1.

Проверка распределения генотипов на равновесие
Харди-Вайнберга у женщин с РМЖ.

Полиморфные позиции	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_tmF2
<i>TNFα C-863A</i> <i>N=390</i>	C	675	0,8654				
	A	105	0,1346				
	CC	292	292,07	0,7487	0,7489		
	CA	91	90,87	0,2333	0,2330		
	AA	7	7,06	0,0179	0,0181	0,03	1,0000
<i>TNFα G-308A</i> <i>N=391</i>	G	691	0,8836				
	A	91	0,1164				
	GG	309	305,29	0,7903	0,7807		
	GA	73	80,41	0,1867	0,2057		
	AA	9	5,30	0,0230	0,0135	2,56	0,0808

<i>TNFα</i> G-238A N=391	G	752		0,9616				
	A	30		0,0384				
	GG	364	361,58		0,9309	0,9247		
	GA	24	28,85		0,0614	0,0739		
	AA	3	0,57		0,0077	0,0015	7,11	0,0144
<i>IL1</i> T-31C N=383	T	498		0,6501				
	C	268		0,3499				
	TT	162	161,88		0,4230	0,4227		
	TC	174	174,23		0,4543	0,4549		
	CC	47	46,88		0,1227	0,1224	0,00	0,9989
<i>IL4</i> C-590T N=381	C	569		0,7467				
	T	193		0,2533				
	CC	212	212,44		0,5564	0,5576		
	CT	145	144,12		0,3806	0,3783		
	TT	24	24,44		0,0630	0,0642	0,00	1,0000
<i>IL6</i> G-174C N=381	G	421		0,5525				
	C	341		0,4475				
	GG	114	116,30		0,2992	0,3053		
	GC	193	188,40		0,5066	0,4945		
	CC	74	76,30		0,1942	0,2003	0,16	0,6790
<i>IL10</i> A-1082G N=267	A	312		0,5843				
	G	222		0,4157				
	AA	118	91,15		0,4419	0,3414		
	AG	76	129,70		0,2846	0,4857		
	GG	73	46,15		0,2734	0,1728	45,76	0,0000
<i>IL10</i> C-592A N=381	C	582		0,7638				
	A	180		0,2362				
	CC	229	222,26		0,6010	0,5834		
	CA	124	137,48		0,3255	0,3608		
	AA	28	21,26		0,0735	0,0558	3,24	0,0640

Примечание. *N.O.* и *N.E.* - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; *P_{gen}* - частота аллельного варианта гена в долях единицы; *H_{obs}* и *H_{exp}* - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; *P* - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность Йетса

При анализе распределения частот генотипов промоторного региона гена *IL-10* показано, что у пациенток с РМЖ частота генотипа *IL-10-592AA* со сниженной транскрипционной активностью возрастает в три раза относительно группы здоровых женщин ($OR=3,33$ $P= 0,00331$) и является потенциальным фактором риска развития патологического процесса (таблица 6.2). Аналогично, в группе пациенток увеличена частота низкоэкспрессирующего генотипа *IL-10-1082AA* ($OR=2,22$ $P= 0,000139$) при статистически значимом снижении в группе больных гетерозиготного генотипа в этой позиции ($OR=0,37$ $P= 0,0000005$).

Частоты генотипов цитокинов в группах больных РМЖ и практически здоровых женщин Западной Сибири.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациентки с РМЖ (%)	Здоровые (%)	OR	95% CI
		1	2		
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =390 N ² =362	CC	292(74,87)	267(73,76)	1,06	0,75-1,49
	CA	91(23,33)	90(24,86)	0,93	0,65-1,31
	AA	7(1,80)	5(1,38)	1,30	0,37-4,77
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =391 N ² =374	GG	309(79,03)	310(82,89)	0,78	0,53-1,14
	GA	73(18,67)	60(16,04)	1,20	0,81-1,78
	AA	9(2,30)	4(1,07)	2,18	0,61-8,47
<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =391 N ² =346	GG	364(93,09)	315(91,04)	1,33	0,75-2,35
	GA	24(6,14)	30(8,67)	0,69	0,38-1,24
	AA	3(0,77)	1(0,29)	2,67	0,25-16,83
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =383 N ² =353	TT	162(42,30)	142(40,23)	1,30	0,82-2,06
	TC	174(45,43)	164(46,46)	0,96	0,71-1,30
	CC	47(12,27)	47(13,31)	1,09	0,80-1,48
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =381 N ² =356	CC	212(55,64)	211(59,27)	0,86	0,64-1,17
	CT	145(38,06)	125(35,11)	1,14	0,83-1,55
	TT	24(6,30)	20(5,62)	1,13	0,59-2,17
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =381 N ² =349	GG	114(29,92)	97(27,79)	1,11	0,79-1,55
	GC	193(50,66)	171(49,00)	1,07	0,79-1,44
	CC	74(19,42)	81(23,21)	0,80	0,55-1,16
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =267 N ² =190	AA	118(44,19)	50(26,32)	2,22**	1,45-3,99
	AG	76(28,46)	99(52,10)	0,37***	0,24-0,55
	GG	73(27,35)	41(21,58)	1,37	0,86-2,17
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =381 N ² =344	CC	229(60,10)	216(62,79)	0,89	0,65-1,22
	CA	124(32,55)	120(34,88)	0,90	0,65-1,24
	AA	28(7,35)	8(2,33)	3,33*	1,43-8,95

Примечание. N¹ – количество обследованных больных РМЖ, N² – количество обследованных практически здоровых женщин. * χ^2 8,63 P=0,00331, ** χ^2 14,50 P=0,000139, *** χ^2 25,26 P=0,0000005 с поправкой Йефтса

Предполагая, что наследование определенных аллельных вариантов генов цитокинов и, соответственно, их сочетание в генотипах, может быть потенциальным фактором риска развития патологии, мы провели анализ распределения генотипов в группах пациенток с РМЖ с наличием наследственной отягощенности (онкопатологии любой локализации у родственников 1 и 2 степени родства) и пациенток с РМЖ в семейном анамнезе (бабушки, мамы, сестры, тети) относительно пациенток, в семейном анамнезе которых онкопатологий не выявлялось (таблица 6.3) и относительно здоровых женщин (таблица 6.4). Каких либо различий в распределении генотипов *TNFα-308* и *-238*, *IL-31*, *IL-4-590*, *IL-6 -174* и *IL10 -592*, *-1082* между группами с наследственной онкоотягощенностью, включая РМЖ в семейном анамнезе и без таковой

невыявлено. Частота минорного генотипа *TNF α -863 AA* достоверно увеличена в группах с наследственными онкопатологиями и наследственным РМЖ до 3,92% и 7,15% соответственно, относительно группы без наследственной онкоотягощенности, где данный генотип не встретился ни разу. Частота этого редкого генотипа достоверно увеличена и у пациенток с РМЖ в семейном анамнезе относительно здоровых женщин (OR=5,49 P= 0,02), что позволяет рассматривать носительство данного генотипа как определенный наследственный фактор предрасположенности к патологии.

Анализ распределения генотипов *IL10-1082* и *IL10-592* выявил увеличение частоты гомозиготного варианта дикого типа в позиции *IL10-1082* у пациенток с наследственной отягощенностью онкопатологиями, РМЖ у ближайших родственников и пациенток без онкоотягощенности относительно здоровых женщин (OR=2,19 P= 0,003, OR=2,24 P= 0,04, OR=2,59 P= 0,0001 соответственно) и снижение гетерозиготного варианта *IL10-1082AG* у больных РМЖ с общей наследственной отягощенностью онкопатологиями и без наследственной онкоотягощенности относительно здоровых женщин (OR=0,44 P= 0,002 и OR=0,29 P=0,000001 соответственно). Частота *IL10-592AA* у пациентов с наследственными онкопатологиями и пациенток со sporadическим РМЖ также достоверно выше относительно здоровых (OR= 4,36 P= 0,001 и OR=3,05 P= 0,02 соответственно). Деление пациенток по возрастной категории до 35 лет и 35 лет и старше не выявили статистических различий в распределении генотипов между группами (таблица 6.5). Сравнительный анализ выделенных возрастных групп относительно здоровых женщин показал увеличение частоты минорного генотипа *IL10-1082AA* у пациенток обеих групп (OR= 4,48 P= 0,02 и OR= 2,33 P= 0,00005 соответственно) при снижении гетерозиготности в группах больных (OR= 0,08 P= 0,005 и OR= 0,36 P= 0,0000004 соответственно) и увеличение частоты генотипа *IL10-592AA* в старшей возрастной группе относительно здоровых женщин (OR=3,38 P= 0,004), что повторяет картину в общей группе.

Таблица 6.3.

**Распределение генотипов цитокинов у пациенток
с наследственной отягощенностью онкопатологиями и без онкоотягощенности**

Полиморфная позиция	генотипы	PMЖ с наследственной отягощенностью онкопатологиями.	PMЖ с наследственной отягощенностью PMЖ	PMЖ без наследственной онко отягощенности	OR (колонка 1/ колонка 3)	95% CI	OR (колонка 2/ колонка 3)	95% CI
		1	2	3				
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =153 N ² =56 N ³ =182	CC	112(73,20)	39(69,64)	139(76,37)	0,85	0,50-1,43	0,71	0,35-1,46
	CA	35(22,88)	13(23,21)	43(23,63)	0,96	0,56-1,65	0,98	0,45-2,09
	AA	6(3,92)	4(7,15)	0	16,08*	0,00-0,00	31,28**	0,00-0,00
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =153 N ² =56 N ³ =182	GG	123(80,39)	51(91,07)	144(79,12)	1,08	0,61-1,91	2,69	0,94-8,25
	GA	26(16,99)	4(7,14)	34(18,68)	0,89	0,49-1,62	0,33	0,10-1,05
	AA	4(2,62)	1(1,79)	4(2,20)	1,19	0,25-5,79	0,81	0,09-7,12
<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =153 N ² =56 N ³ =182	GG	142(92,81)	50(89,29)	166(91,21)	1,24	0,53-2,98	0,80	0,28-2,44
	GA	9(5,88)	5(8,92)	15(8,24)	0,70	0,27-1,75	1,09	0,38-3,42
	AA	2(1,31)	1(1,79)	1(0,55)	2,40	0,17-67,42	3,29	0,00-122,64
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =150 N ² =55 N ³ =175	TT	62(41,33)	21(38,18)	79(45,14)	0,86	0,54-1,36	0,75	0,39-1,46
	TC	67(44,67)	27(49,09)	83(47,43)	0,89	0,56-1,42	1,03	0,54-1,97
	CC	21(14,00)	7(12,73)	13(7,43)	2,03	0,93-4,48	1,82	0,61-5,24
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =149 N ² =54 N ³ =177	CC	75(50,34)	25(46,30)	104(58,76)	0,78	0,45-1,13	0,61	0,31-1,17
	CT	63(42,28)	24(44,44)	64(36,16)	1,29	0,81-2,07	1,41	0,73-2,74
	TT	11(7,38)	5(9,26)	9(5,08)	1,49	0,55-4,03	1,90	0,53-6,61
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =151 N ² =55 N ³ =176	GG	45(29,80)	15(27,27)	49(27,84)	1,10	0,66-1,83	0,97	0,47-2,01
	GC	76(50,33)	30(54,55)	94(53,41)	0,88	0,56-1,40	1,05	0,55-2,01
	CC	30(19,87)	10(18,18)	33(18,75)	1,07	0,60-1,93	0,96	0,41-2,23
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =105 N ² =36 N ³ =129	AA	48(45,71)	16(44,44)	62(48,06)	0,91	0,53-1,58	0,86	0,39-1,93
	AG	34(32,38)	12(33,33)	31(24,03)	1,91	0,82-2,80	1,58	0,66-3,78
	GG	23(21,91)	8(22,23)	36(27,91)	0,72	0,38-1,38	0,74	0,28-1,90
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =149 N ² =56 N ³ =177	CC	94(63,09)	35(62,50)	103(58,19)	1,23	0,77-1,97	1,20	0,62-2,33
	CA	41(27,52)	17(30,36)	62(35,03)	0,70	0,43-1,16	0,81	0,40-1,62
	AA	14(9,39)	4(7,14)	12(6,78)	1,43	0,60-3,47	1,06	0,27-3,75

Примечание. * χ^2 5,21 $P=0,0085$ точным двусторонним методом Фишера, ** χ^2 9,25 $P=0,0028$ точным двусторонним методом Фишера

Таблица 6.4.

Распределение генотипов цитокинов у пациенток с наследственной отягощенностью онкопатологиями и без онкоотягощенности относительно контрольной группы

Полиморфная позиция	генотипы	РМЖ с отягощенностью онкопатологиями.	РМЖ с отягощенностью РМЖ	РМЖ без наследственной отягощенности	Здоровые	OR колонка 1/4	95% CI	OR колонка 2/4	95% CI	OR колонка 3/4	95% CI
		1	2	3	4						
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =153 N ² =56 N ³ =182	CC	112(73,20)	39(69,64)	139(76,37)	267(73,76)	0,97	0,62-1,53	0,82	0,42-1,58	1,15	0,74-1,78
	CA	35(22,88)	13(23,21)	43(23,63)	90(24,86)	0,90	0,56-1,43	0,91	0,44-1,85	0,93	0,60-1,45
	AA	6(3,92)	4(7,15)	0	5(1,38)	2,91	0,77-11,19	5,49****	1,19-24,55	0,00	0,00-2,31
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =153 N ² =56 N ³ =182	GG	123(80,39)	51(91,07)	144(79,12)	310(82,89)	0,85	0,51-1,41	2,11	0,77-6,25	0,78	0,49-1,25
	GA	26(16,99)	4(7,14)	34(18,68)	60(16,04)	1,07	0,63-1,82	0,40	0,12-1,22	1,20	0,74-1,96
	AA	4(2,62)	1(1,79)	4(2,20)	4(1,07)	2,48	0,52-11,96	1,68	0,19-14,67	2,08	0,43-9,99
<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =153 N ² =56 N ³ =182	GG	142(92,81)	50(89,29)	166(91,21)	315(91,04)	1,27	0,59-2,77	0,82	0,31-2,31	1,02	0,52-2,02
	GA	9(5,88)	5(8,92)	15(8,24)	30(8,67)	0,66	0,68-1,49	1,03	0,33-2,96	0,95	0,47-1,88
	AA	2(1,31)	1(1,79)	1(0,55)	1(0,29)	4,57	0,32-128,20	6,09	0,00-226,49	1,91	0,00-70,05
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =150 N ² =55 N ³ =175	TT	62(41,33)	21(38,18)	79(45,14)	142(40,23)	1,05	0,70-1,57	0,92	0,49-1,71	1,22	0,83-1,79
	TC	67(44,67)	27(49,09)	83(47,43)	164(46,46)	0,93	0,62-1,39	1,11	0,61-2,04	1,04	0,71-1,52
	CC	21(14,00)	7(12,73)	13(7,43)	47(13,31)	1,06	0,59-1,90	0,95	0,37-2,35	0,52	0,26-1,03
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =149 N ² =54N ³ =177	CC	75(50,34)	25(46,30)	104(58,76)	211(59,27)	0,70	0,47-1,04	0,59	0,32-1,09	0,98	0,67-1,44
	CT	63(42,28)	24(44,44)	64(36,16)	125(35,11)	1,35	0,90-2,04	1,48	0,80-2,74	1,05	0,71-1,55
	TT	11(7,38)	5(9,26)	9(5,08)	20(5,62)	1,34	0,58-3,03	1,71	0,54-5,13	0,90	0,37-2,14
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =151 N ² =55 N ³ =176	GG	45(29,80)	15(27,27)	49(27,84)	97(27,79)	1,10	0,71-1,71	0,97	0,49-1,92	1,00	0,66-1,53
	GC	76(50,33)	30(54,55)	94(53,41)	171(49,00)	1,05	0,71-1,57	1,25	0,68-2,30	1,19	0,82-1,74
	CC	30(19,87)	10(18,18)	33(18,75)	81(23,21)	0,82	0,30-1,35	0,74	0,33-1,59	0,76	0,47-1,23
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =105 N ² =36 N ³ =129	AA	48(45,71)	16(44,44)	62(48,06)	50(26,32)	2,19*	1,28-3,74	2,24*****	1,04-4,85	2,59*****	1,57-4,28
	AG	34(32,38)	12(33,33)	31(24,03)	99(52,10)	0,44**	0,26-0,75	0,46	0,20-1,03	0,29*****	0,17-0,50
	GG	23(21,91)	8(22,23)	36(27,91)	41(21,58)	1,02	0,55-1,89	1,04	0,40-2,61	1,41	0,81-2,44
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =149 N ² =56N ³ =177	CC	94(63,09)	35(62,50)	103(58,19)	216(62,79)	1,01	0,67-1,54	0,99	0,53-1,84	0,82	0,56-1,21
	CA	41(27,52)	17(30,36)	62(35,03)	120(34,88)	0,71	0,45-1,10	0,81	0,42-1,56	1,01	0,68-1,50
	AA	14(9,39)	4(7,14)	12(6,78)	8(2,33)	4,36***	1,67-11,64	3,23	0,79-12,40	3,05*****	1,14-8,36

Примечание. * χ^2 8,68 P=0,0032, ** χ^2 9,85 P=0,0017, *** χ^2 10,59 P=0,0011 с поправкой Йетса, **** χ^2 5,15 P=0,0218 точным двусторонним методом Фишера, ***** χ^2 3,97 P=0,0462, ***** χ^2 15,01 P=0,0001, ***** χ^2 23,47 P=0,000001, ***** χ^2 5,13 P=0,0234 с поправкой Йетса

Таблица 6.5.

Распределение генотипов цитокинов у пациенток до 35 лет и от 35 лет включительно и старше

Полиморфная позиция	генотипы	PMЖ до 35 лет (%)	PMЖ от 35 лет и старше (%)	Здоровые	OR колонка 1/2	95% CI	OR колонка 1/3	95% CI	OR Колонка 2/3	95% CI
		1	2	3						
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =16 N ² =371 N ³ =362	CC	10(62,5)	279(75,20)	267(73,76)	0,55	0,18-1,75	0,59	0,19-1,89	1,08	0,76-1,52
	CA	6(37,5)	85(22,91)	90(24,86)	2,02	0,63-6,26	1,81	0,57-5,61	0,90	0,63-1,28
	AA	0	7(1,89)	5(1,38)	0,00	0,00-19,78	0,00	0,00-28,84	1,37	0,39-5,02
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =15 N ² =380 N ³ =374	GG	11(73,33)	294(77,37)	310(82,89)	0,80	0,23-3,08	0,57	0,16-2,19	0,71	0,48-1,03
	GA	4(26,67)	77(20,26)	60(16,04)	1,43	0,37-5,04	1,90	0,49-6,76	1,33	0,90-1,96
	AA	0	9(2,37)	4(1,07)	0,00	0,00-16,26	0,00	0,00-45,59	2,24	0,63-8,72
<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =16 N ² =372 N ³ =346	GG	14(87,50)	347(93,28)	315(91,04)	0,50	0,10-3,41	0,69	0,14-4,61	1,37	0,76-2,45
	GA	2(12,50)	22(5,91)	30(8,67)	2,27	0,01-11,54	1,50	0,00-7,46	0,66	0,36-1,21
	AA	0	3(0,81)	1(0,29)	0,00	0,00-56,88	0,00	0,00-396,32	2,80	0,26-70,28
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =16 N ² =363 N ³ =353	TT	6(37,50)	156(42,97)	142(40,23)	0,80	0,25-2,44	0,89	0,28-2,74	1,12	0,82-1,52
	TC	8(50,00)	163(44,91)	164(46,46)	1,23	0,41-3,68	1,14	0,38-3,43	0,94	0,69-1,27
	CC	2(12,50)	44(12,12)	47(13,31)	1,04	0,27-3,88	0,93	0,25-3,53	0,90	0,57-1,43
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =16 N ² =362 N ³ =356	CC	10(62,50)	200(55,25)	211(59,27)	1,35	0,44-4,28	1,15	0,37-3,63	0,85	0,62-1,15
	CT	5(31,25)	139(38,40)	125(35,11)	0,73	0,22-2,33	0,84	0,25-2,69	1,15	0,84-1,58
	TT	1(6,25)	23(6,35)	20(5,62)	0,98	0,14-6,84	1,12	0,16-7,78	1,14	0,59-2,21
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =14 N ² =364 N ³ =349	GG	4(28,57)	109(29,94)	97(27,79)	0,94	0,24-3,33	1,12	0,29-4,00	1,11	0,75-1,56
	GC	7(50,00)	184(50,55)	171(49,00)	0,98	0,30-3,17	1,04	0,32-3,38	1,06	0,78-1,44
	CC	3(21,43)	71(19,51)	81(23,21)	1,13	0,24-4,51	0,90	0,19-3,60	0,80	0,55-1,17
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =13 N ² =262 N ³ =190	AA	8(61,54)	119(45,42)	50(26,32)	1,92	0,55-6,97	4,48*	1,25-16,67	2,33***	1,53-3,56
	AG	1(7,69)	74(28,24)	99(52,10)	0,21	0,01-1,61	0,08**	0,00-0,58	0,36****	0,24-0,55
	GG	4(30,77)	69(26,34)	41(21,58)	1,24	0,31-4,64	1,62	0,40-6,15	1,30	0,82-2,07
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =15 N ² =363 N ³ =344	CC	9(60,00)	219(60,33)	216(62,79)	0,99	0,31-3,19	0,89	0,28-2,88	0,90	0,96-1,23
	CA	5(33,33)	117(32,23)	120(34,88)	1,05	0,31-3,44	0,93	0,27-3,05	0,89	0,64-1,23
	AA	1(6,67)	27(7,44)	8(2,33)	0,89	0,13-6,16	3,00	0,38-26,47	3,38*****	1,44-8,19

Примечание. * $\chi^2=5,77$ $P=0,0108$ точным двусторонним методом Фишера, ** $\chi^2=7,91$ $P=0,0049$, *** $\chi^2=16,36$ $P=0,00005$, **** $\chi^2=25,54$ $P=0,0000004$, ***** $\chi^2=8,75$ $P=0,0038$ с поправкой Йефтса

6.2. Сравнительный анализ распределение аллельных вариантов и генотипов генов матричных металлопротеиназ у женщин с раком молочной железы

Одним из главных молекулярных механизмов, лежащих в основе инвазии и метастазирования опухолей, считается разрушение окружающей базальной мембраны и внутриклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеазами [249,580]. Для многих типов опухолей возрастание уровней MMP в плазме крови позитивно коррелирует с высокими показателями метастазирования и считается весомым прогностическим фактором [130]. Опухоли различной локализации связывают в основном с наиболее исследованными типами металлопротеиназ MMP-2, MMP-3 и MMP-9 [194].

Нами охарактеризовано распределение частот генотипов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* в популяции практически здоровых женщин сибирского региона. Частоты генотипов в группе популяционного контроля соответствует распределению частот в европеоидных популяциях и равновесию Харди-Вайнберга и представлена в таблице 5.6. Наблюдается отклонение от распределения Харди-Вайнберга в сторону уменьшения гетерозиготности *MMP2* -1306 у пациенток с РМЖ (таблица 6.6).

Таблица 6.6.

Проверка распределения генотипов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* на равновесие Харди-Вайнберга у пациенток с РМЖ

ПОЛИМОРФИЗМЫ	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	X ²	P
<i>MMP2</i> C-1306T N=371	C	553	0,7453				
	T	189	0,2547				
	CC	216	206,07		0,5822	0,5554	
	TC	121	140,86		0,3261	0,3797	7,37
	TT	34	24,07		0,0917	0,0649	0,0089
<i>MMP3</i> -5A6A N=320	6	347	0,5422				
	5	293	0,4578				
	66	95	94,07		0,2968	0,2940	
	56	157	158,86		0,4907	0,4964	0,16
	55	68	67,07		0,2125	0,2096	0,8218
<i>MMP9</i> C-1562T N=390	C	666	0,8538				
	T	114	0,1462				
	CC	280	284,33		0,7179	0,7291	
	CT	106	97,34		0,2718	0,2496	3,08
	TT	4	8,33		0,0103	0,0213	0,1018

Примечание. $N.O.$ и $N.E.$ - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_{gen} - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_{obs} и H_{exp} - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йейтса)

Анализ ассоциированности полиморфизма промоторных регионов генов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* выявил, что в группе здоровых женщин достоверно чаще встречается гомозиготный генотип дикого типа *MMP36A6A* ($OR = 0,46$, $P = 0,0005$) и минорный гомозиготный генотип *MMP 9-1562TT* ($OR = 0,22$, $P = 0,0067$), в то время, как гетерозиготный генотип *MMP3 5A6A* является фактором риска развития патологии ($OR = 1,61$, $P = 0,0344$) (таблица 6.7).

Таблица 6.7.

Анализ частоты генотипов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* у пациенток с РМЖ относительно здоровых женщин.

полиморфизм	РМЖ (%)	Здоровые (%)	OR	95% CI
<i>MMP2-1306</i>	N=371	N=224		
<i>CC</i>	216(58,22)	133 (59,38)	0,95	0,67-1,35
<i>CT</i>	121(32,61)	75(33,48)	0,96	0,67-1,39
<i>TT</i>	34(9,17)	16(7,14)	1,31	0,68-2,55
<i>MMP3-1171</i>	N=320	N=128		
<i>6A6A</i>	95(29,68)	61(47,66)	0,46*	0,30-0,72
<i>5A6A</i>	157(49,07)	48(37,50)	1,61**	1,03-2,50
<i>5A5A</i>	68(21,25)	19(14,84)	1,55	0,86-2,81
<i>MMP9-1562</i>	N=390	N=329		
<i>CC</i>	280(71,79)	229(69,60)	1,11	0,79-1,55
<i>CT</i>	106(27,18)	85(25,84)	1,07	0,76-1,52
<i>TT</i>	4(1,03)	15(4,56)	0,22***	0,06-0,71

Примечание. * $X^2=12,33$ $P 0,00047$, ** $X^2=4,47$ $P 0,0344$, *** $X^2=7,34$ $P 0,0067$ с учетом поправки Йейтса

Распределение частот генотипов матричных металлопротеиназ у пациенток с РМЖ с учетом статуса региональных лимфатических узлов представлено в таблице 6.8. Риск лимфогенного метастазирования снижен у пациенток с *MMP9-1562CC* генотипом. Напротив, гетерозиготный генотип может рассматриваться как фактор риска метастазирования ($OR = 0,60$, $P = 0,0389$ и $OR = 1,66$, $P = 0,0389$ соответственно). Поскольку повышение содержания MMP в первичной опухоли больных РМЖ тесно связано со степенью злокачественности новообразования, а уровень секреции металлопротеиназ обусловлен, в том числе и генетическими особенностями, мы проанализировали ассоциированность полиморфизма *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* со степенью злокачественности новообразования. Из анализа

были исключены пациентки с поражением обеих молочных желез с разной степенью злокачественности опухоли (таблица 6.9).

Выявлена ассоциированность гетерозиготного варианта *MMP3 5A6A* со степенью злокачественности опухоли. Частота этого генотипа достоверно снижена у пациенток с III степенью злокачественности относительно пациенток с I и II степенью злокачественности опухоли (OR =0,23, P= 0,03 и OR =0,19, P= 0,04 соответственно), что можно рассматривать как защитный фактор развития заболевания.

Таблица 6.8.

Распределение частот генотипов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* у пациенток с РМЖ с учетом лимфогенного метастазирования

полиморфизм	Лимфогенное метастазирование (%)	Отсутствие лимфогенного метастазирования (%)	OR	95%CI
<i>MMP2-1306</i>	N=162	N=197		
<i>CC</i>	93(57,41)	117(59,39)	1,01	0,47-2,20
<i>CT</i>	54(33,33)	62(31,47)	1,09	0,68-1,74
<i>TT</i>	15(9,26)	18(9,14)	0,92	0,59-1,44
<i>MMP3-1171</i>	N=137	N=170		
<i>6A6A</i>	39(28,47)	51(30,00)	1,32	0,74-2,36
<i>5A6A</i>	65(47,44)	86(50,59)	0,88	0,55-1,42
<i>5A5A</i>	33(24,09)	33(19,41)	0,93	0,55-1,57
<i>MMP9-1562</i>	N=167	N=210		
<i>CC</i>	110(65,87)	160(76,19)	0,60*	0,37-0,97
<i>CT</i>	55(32,93)	48(22,86)	1,66**	1,02-2,68
<i>TT</i>	2(1,20)	2(0,95)	1,26	0,13-12,64

Примечание. * $\chi^2=4,38$ P 0,0389, ** $\chi^2=4,26$ P 0,0389 с учетом поправки Йейтса

Таблица 6.9.

Распределение частот генотипов *MMP 2*, *MMP 3* и *MMP 9* у пациенток с различной степенью злокачественности опухоли.

Полиморфная позиция	Степень злокачественности 1	Степень злокачественности 2	Степень злокачественности 3	OR 2/ 1	95%CI	OR 3/ 2	95%CI	OR 3/1	95%CI
	1	2	3						
<i>MMP2</i> -1306	N=32	N=193	N=19						
<i>CC</i>	17(53,13)	110(56,99)	12(63,16)	1,17	0,52-2,63	1,29	0,45-3,82	1,51	0,41-5,69
<i>CT</i>	11(34,37)	63(32,65)	7(36,84)	0,93	0,40-2,19	1,20	0,41-3,49	1,11	0,29-4,26
<i>TT</i>	4(12,50)	20(10,36)	0	0,81	0,24-3,03	0,00	0,00-2,47	0,00	0,00-2,59
<i>MMP3</i> -1171	N=27	N=173	N=18						
<i>6A6A</i>	8(29,63)	56(32,37)	10(55,55)	1,14	0,44-3,03	2,61	0,89-7,75	2,97	0,73-12,57
<i>5A6A</i>	14(51,85)	81(46,82)	3(16,67)	0,82	0,34-1,98	0,23*	0,05-0,88	0,19**	0,03-0,93
<i>5A5A</i>	5(18,52)	36(20,81)	5(27,78)	1,16	0,38-3,76	1,46	0,42-4,81	1,69	0,33-8,66
<i>MMP9</i> -1562	N=32	N=208	N=19						
<i>CC</i>	23(71,88)	143(68,75)	10(52,63)	0,86	0,35-2,09	0,51	0,18-1,43	0,43	0,11-1,66
<i>CT</i>	9(28,12)	62(29,81)	9(47,37)	1,09	0,45-2,70	2,12	0,75-5,99	2,30	0,60-8,95
<i>TT</i>	0	3(1,44)	0	ns		ns		ns	

Примечание. * $\chi^2 = 4,86$ $P 0,0275$, ** $\chi^2 = 4,29$ $P 0,0383$ с учетом поправки Йейтса

6.3. Сравнительный анализ распределения генотипов регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов с развитием и особенностями течения рака молочной железы

Развитие, характер и особенности течения многих патологий, так или иначе связанных с ангиогенезом и лимфангиогенезом связывают с факторами роста эндотелия сосудов (VEGF) и их рецепторами. Формирование новых кровеносных сосудов опухоли - принципиальное условие роста новообразования и может считаться фактором злокачественной опухолевой прогрессии в силу двух обстоятельств. А именно, ангиогенез - образование и развитие новых кровеносных сосудов - типично индуцируется трансформирующими сигналами, промотирующими прогрессию и непосредственно индуцирующими экспрессию ангиогенных факторов. Кроме того, активный ангиогенез с результирующим ростом микрососудистой плотности, наряду с ролью сайтов воспаления, побуждает инвазивные клетки опухоли мигрировать в просвет сосудов и диссеминировать с током крови. В свою очередь, лимфангиогенез, в котором по последним данным также участвует VEGFA, непосредственно промотирует формирование метастазов в лимфатических узлах в пределах дренажного бассейна опухоли [569]. Учитывая важное значение уровня VEGF в состоянии системы регуляции ангиогенеза и ассоциированности этого параметра с аллельными вариантами полиморфных участков регуляторных областей кодирующего его гена, нами проанализирована ассоциированность функционального полиморфизма гена *VEGFA* в позициях -2578 промоторного региона и в позиции +936 3' нетранслируемого региона в группе здоровых женщин и больных РМЖ с целью выявления информативных маркеров, ассоциированных с риском развития заболевания.

Нами охарактеризовано распределение частот генотипов *VEGFA* в популяции практически здоровых женщин сибирского региона. Частоты генотипов *C-2578A* и *C+936T VEGFA* в группе популяционного контроля

соответствует распределению частот в европеоидных популяциях и равновесию Харди-Вайнберга в обеих исследуемых группах (таблицы 5.11, 6.10).

Таблица 6.10.

Проверка распределения генотипов на равновесие
Харди-Вайнберга у пациенток с РМЖ

Полиморфные позиции	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	X ²	P
VEGF-C2578A N=389	C	362	0,5347			0,74	0,4160
	A	416	0,4653				
	CC	80	84,22	0,2056	0,2165		
	CA	202	193,56	0,5193	0,4976		
	AA	107	111,22	0,2751	0,2859		
VEGFC+936T N=389	C	649	0,8341			0,06	0,9959
	T	129	0,1659				
	CC	270	270,69	0,6941	0,6959		
	CT	109	107,61	0,2802	0,2766		
	TT	10	10,69	0,0257	0,0275		

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса) для одной степени свободы

Сравнение частот C–2578A генотипов в группах женщин, больных РМЖ и практически здоровых женщин выявило статистически значимое повышение частоты генотипа –2578AA в группе больных РМЖ (27,51% против 17,06%) при достоверном снижении частоты генотипа дикого типа, (OR=1,81 P= 0,002 и OR= 0,66 P= 0,02). Различий в распределении частот C+936T генотипов в оппозитных группах установлено не было. Анализ распределения частот сложного генотипа C–2578A /C+936T выявил снижение частоты –2578CC /+936CC среди женщин больных РМЖ: 13,25% против 20,48% (OR= 0,59 P=0,01) (таблица 6.11). Предполагая, что наследование определенных аллельных вариантов генов и, соответственно, их сочетание в генотипах может быть потенциальным фактором риска развития патологии, мы провели анализ распределения генотипов в группах пациенток с РМЖ с наличием наследственной отягощенности относительно пациенток, в семейном анамнезе которых онкопатологий не выявлялось (таблица 6.12) и относительно здоровых женщин (таблица 6.13).

Распределение частот генотипов *VEGFA* в популяции практически здоровых женщин сибирского региона и пациенток с РМЖ

<i>VEGFA</i>		Пациентки	Здоровые	OR	95%CI
		с РМЖ %			
		1	2		
C-2578A N ₁ =389 N ₂ =293	CC	80(20,56)	82(27,99)	0.66*	0.45-0.95
	AC	202(51,93)	161(54,95)	0.91	0.66-1.24
	AA	107(27,51)	50(17,06)	1.81**	1.22-2.69
C+936T N ₁ =389 N ₂ =297	CC	270(69,41)	217(73,06)	0.84	0.59-1.19
	CT	109(28,02)	69(23,23)	1.29	0.89-1.85
	TT	10(2,57)	11(3,71)	0.69	0.27-1.76
C-2578A/ C+936T N ₁ =385 N ₂ =293	AA/CC	74(19,22)	39(13,31)	1.55	1.00-2.42
	AA/CT	27(7,01)	10(3,41)	2.13	0.97-4.80
	AA/TT	2(0,52)	1(0,34)	1.52	0.11-42.64
	AC/CC	141(36,62)	115(39,26)	0.89	0.65-1.24
	AC/CT	55(14,29)	40(13,65)	1.05	0.66-1.67
	AC/TT	5(1,30)	6(2,05)	0.63	0.17-2.35
	CC/CC	51(13,25)	60(20,48)	0.59***	0.39-0.91
	CC/CT	27(7,01)	19(6,48)	1.09	0.57-2.08
CC/TT	3(0,78)	3(1,02)	0.76	0.12-4.73	

Примечание. * χ^2 5,08 $P=0,0241$, ** χ^2 9,14 $P=0,00249$, *** χ^2 5,84 $P=0,0156$

Частота гетерозиготного генотипа достоверно снижалась в группах пациенток с наследственной отягощенностью онкопатологиями и РМЖ относительно группы пациенток без наследственной онкоотягощенности, (OR=0,50 $P=0,002$ и OR=0,50 $P=0,03$ соответственно). Снижена частота сложного генотипа -2578AC/+936CC (OR=0,45 $P=0,001$). Напротив, частоты генотипов -2578AA/+936CC и -2578CC/+936CT достоверно выше в группе пациенток с наличием онкоотягощенности относительно группы пациенток с отсутствием таковой (OR=1,84 $P=0,044$ и OR=2,91 $P=0,031$ соответственно).

При анализе частоты встречаемости генотипов *VEGF* у пациенток с наследственной онкоотягощенностью и без таковой относительно здоровых женщин, нами выявлено достоверное снижение гетерозиготности в позиции -2578 у пациенток с общей онкоотягощенностью относительно здоровых (OR=0,62 $P=0,02$) и возрастание гетерозиготности в позиции +936 в этой же группе относительно здоровых (OR=1,70 $P=0,02$). У этих же пациенток частота сложного генотипа -2578AC/+936CC статистически значимо снижена (OR=0,57 $P=0,01$) относительно группы здоровых женщин. При этом частота -2578AA/+936CC

является фактором риска развития заболевания у пациенток и с общей онкоотягощенностью и с отягощенностью РМЖ у близких родственниц (OR=2,02 P= 0,008 и OR=2,17 P= 0,04 соответственно).

Анализ особенностей распределения генотипов *VEGFA* у пациенток с различным менструальным статусом также выявил определенные закономерности. Учитывая, что в группе пациенток с сохраненным менструальным статусом наблюдается значительный разброс по возрасту, мы разбили группу пациенток с сохраненным менструальным статусом на подгруппы до 35 лет и после 35 лет (таблица 6.14). Возраст всех пациенток с перименопаузой и с постменопаузой превышал 35 лет. Распределение частот генотипов *VEGFA* в двух группах с сохраненным менструальным статусом не зависело от возраста. Отношения шансов развития патологии достоверно выше у пациенток с гетерозиготным генотипом *VEGFA* -2578 с сохраненным менструальным статусом, чем у пациенток с перименопаузой и постменопаузой одной возрастной группы - после 35 лет (OR= 1,63 P= 0,036) . Частота -2578 AA/+936CT и -2578 CC /+93 6CC генотипов снижена у пациенток после 35 лет с сохраненным менструальным статусом (OR= 0,15, P= 0,007 и OR= 0,044, P= 0,038 соответственно).

Таблица 6.12.

Распределение генотипов *VEGFA* у пациентов с наследственной отягощенностью онкопатологиями и без онкоотягощенности

		РМЖ с наследственной отягощенностью онкопатологиями.	РМЖ с наследственной отягощенностью РМЖ	РМЖ без наследственной отягощенности	OR (колонка 1/ колонка 3)	95%CI	OR (колонка 2/ колонка 3)	95%CI
		1	2	3				
<i>C-2578A</i>		N=153	N=56	N=181				
	<i>AA</i>	49(32,03)	19(33,93)	40(22,10)	1,66	0,99-2,79	1,81	0,89-3,66
	<i>AC</i>	66(43,14)	24(42,86)	109(60,22)	0,50*	0,32-0,79	0,50*****	0,26-0,95
	<i>CC</i>	38(24,83)	13(23,21)	32(17,68)	1,54	0,88-2,70	1,41	0,64-3,08
<i>C+936T</i>		N=153	N=56	N=181				
	<i>CC</i>	98(64,05)	39(69,64)	131(72,38)	0,68	0,42-1,11	0,88	0,43-1,78
	<i>CT</i>	52(33,99)	17(30,36)	45(24,86)	1,56	0,94-2,57	1,32	0,64-2,68
	<i>TT</i>	3(1,96)	0	5(2,76)	0,70	0,11-3,69	0,00	0,00-3,54
<i>C-2578A/ C+936T</i>		N=152	N=56	N=180				
	<i>AA/CC</i>	36(23,68)	14(25,00)	26(14,44)	1,84**	1,01-3,34	1,97	0,89-4,36
	<i>AA/CT</i>	12(7,89)	5(8,93)	14(7,78)	1,02	0,42-2,42	1,16	0,31-3,63
	<i>AA/TT</i>	1(0,66)	0	1(0,56)	1,19	0,02-9,56	NS	NS
	<i>AC/CC</i>	41(26,97)	17(30,36)	81(45,00)	0,45***	0,28-0,74	0,53	0,27-1,06
	<i>AC/CT</i>	24(15,79)	7(12,50)	25(13,89)	1,16	0,61-2,22	0,89	0,33-2,32
	<i>AC/TT</i>	1(0,66)	0	2(1,11)	0,59	0,01-1,40	NS	NS
	<i>CC/CC</i>	20(13,16)	8(14,29)	22(12,22)	1,09	0,54-2,18	1,20	0,46-3,06
	<i>CC/CT</i>	16(10,53)	5(8,93)	7(3,89)	2,91*****	1,09-8,05	2,42	0,58-9,26
<i>CC/TT</i>	1(0,66)	0	2(1,11)	0,59	0,01-11,4	NS	NS	

Примечание: * X^2 9,03 $p=0,002$, ** X^2 4,04 $p=0,044$, *** X^2 10,76 $p=0,001$, **** X^2 4,65 $p=0,031$, ***** X^2 4,55 $p=0,032$

Таблица 6.13.

Распределение генотипов *VEGFA* у пациенток с наследственной отягощенностью онкопатологиями
и без онкоотягощенности относительно здоровых

<i>VEGF</i>		PMЖ с отягощенностью онкопатологиями	PMЖ с отягощенностью PMЖ	PMЖ без онко отягощенности	Здоровые	OR (кол. 1 /кол4)	95%CI	OR (кол. 2 /кол.4)	95%CI	OR (кол.3 /кол.4)	95%CI
		1	2	3	4						
		N=153	N=56	N=181	N=293						
<i>C-2578A</i>	<i>AA</i>	49(32,03)	19(33,93)	40(22,10)	82(27,99)	1.21	0.78-1.89	1.32	0.69-2.53	0.73	0.46-1.15
	<i>AC</i>	66(43,14)	24(42,86)	109(60,22)	161(54,95)	0.62*	0.41-0.94	0.61	0.33-1.14	1.24	0.84-1.84
	<i>CC</i>	38(24,83)	13(23,21)	32(17,68)	50(17,06)	1.61	0.97-2.66	1.47	0.69-3.07	1.04	0.62-1.75
		N=153	N=56	N=181	N=297						
<i>C+936T</i>	<i>CC</i>	98(64,05)	39(69,64)	131(72,38)	217(73,06)	0.66	0.42-1.02	0.85	0.43-1.66	0.97	0.63-1.49
	<i>CT</i>	52(33,99)	17(30,36)	45(24,86)	69(23,23)	1.70**	1.08-2.67	1.44	0.73-2.82	1.09	0.69-1.72
	<i>TT</i>	3(1,96)	0	5(2,76)	11(3,71)	0.52	0.11-2.05	0.00	0.00-2.50	0.74	0.22-2.35
		N=152	N=56	N=180	N=293						
<i>C-2578A/ C+936T</i>	<i>AA/CC</i>	36(23,68)	14(25,00)	26(14,44)	39(13,31)	2.02***	1.19-3.45	2.17*****	1.02-4.56	1.10	0.62-1.94
	<i>AA/CT</i>	12(7,89)	5(8,93)	14(7,78)	10(3,41)	2.43	0.95-6.23	2.77	0.79-9.32	2.39	0.97-5.93
	<i>AA/TT</i>	1(0,66)	0	1(0,56)	1(0,34)	1.19	0.00-43.32	0.00	0.0-91.97	1.63	0.0-59.98
	<i>AC/CC</i>	41(26,97)	17(30,36)	81(45,00)	115(39,26)	0.57*****	0.36-0.90	0.67	0.35-1.30	1.27	0.85-1.88
	<i>AC/CT</i>	24(15,79)	7(12,50)	25(13,89)	40(13,65)	1.19	0.66-2.12	0.90	0.35-2.26	1.02	0.58-1.80
	<i>AC/TT</i>	1(0,66)	0	2(1,11)	6(2,05)	0.32	0.01-2.67	0.00	0.00-4.96	0.54	0.07-2.97
	<i>CC/CC</i>	20(13,16)	8(14,29)	22(12,22)	60(20,48)	0.59	0.33-1.05	0.65	0.27-1.52	0.54*****	0.31-0.94
	<i>CC/CT</i>	16(10,53)	5(8,93)	7(3,89)	19(6,48)	1.70	0.80-3.58	1.41	0.44-4.26	0.58	0.22-1.51
<i>CC/TT</i>	1(0,66)	0	2(1,11)	3(1,02)	0.64	0.03-6.94	0.00	0.0-11.91	1.09	0.13-8.05	

Примечание. * $X^2 5,15 p=0,0232$, ** $X^2 5,41 p=0,0201$, *** $X^2 6,96 p=0,0083$, **** $X^2 6,10 p=0,0135$, ***** $X^2 4,12 p=0,0423$,
***** $X^2 4,74 p=0,0294$

Таблица 6.14

Распределение частот генотипов *VEGFA* у пациенток с РМЖ с разным менструальным статусом с учетом возраста

<i>VEGFA</i>	Код 1	Код 2	Код 3	OR	95%CI	OR	95%CI	OR	95%
C-2578A	N=16	N=124	N=246	1/2		1/3		2/3	
AA	2(12,5)	30(24,2)	70(28,5)	0,45	0,07-2,25	0,36	0,05-1,72	0,80	0,47-1,35
AC	12(75,0)	73(58,9)	115(46,7)	2,10	0,58-8,22	3,42	0,99-12,95	1,63*	1,03-2,58
CC	2(12,5)	21(16,9)	61(24,8)	0,70	0,10-3,62	0,43	0,07-2,08	0,62	0,34-1,11
C+936T	N=15	N=124	N=248						
CC	9(60)	92(74,2)	168(67,8)	0,52	0,15-1,81	0,71	0,22-2,35	1,37	0,82-2,28
CT	5(33,3)	29(23,4)	74(29,8)	1,64	0,44-5,80	1,18	0,34-3,91	0,72	0,42-1,21
TT	1(6,7)	3(2,4)	6(2,4)	2,88	0,31-24,84	2,88	0,35-21,45	1,00	0,19-4,59
C-2578A/ C+936T	N=15	N=122	N=245						
AA/CC	2(13,3)	28(23,0)	44(18,0)	0,52	0,08-2,64	0,70	0,11-3,45	1,36	0,77-2,40
AA/CT	0	2(1,6)	24(9,8)	0,00	0,00-35,96	NS		0,15**	0,02-0,69
AA/TT	0	0	2(0,8)		NS	NS		NS	
AC/CC	7(46,7)	52(42,6)	81(33,1)	1,18	0,36-3,87	1,77	0,55-5,61	1,50	0,94-2,41
AC/CT	5(33,3)	19(15,6)	30(12,2)	2,71	0,71-10,01	3,58	0,99-12,49	1,32	0,68-2,56
AC/TT	0	1(0,8)	4(1,6)	NS		NS		0,50	0,02-4,78
CC/CC	0	10(8,2)	41(16,7)	NS		NS		0,44***	0,20-0,96
CC/CT	0	8(6,6)	19(7,8)	NS		NS		0,83	0,32-2,09
CC/TT	1(6,7)	2(1,6)	0	4,29	0,00-67,03	NS		NS	

Примечание: код 1- менструальный статус сохранен, возраст до 35 лет; код 2- менструальный статус сохранен, возраст после 35 лет; код 3- перименопауза (до 5 лет) и постменопауза (более 5 лет), возраст после 35 лет;
* χ^2 4,37 p 0,0364, ** χ^2 7,04 p 0,0079, *** χ^2 4,45 p 0,0349

Индукцированный опухолью ангиогенез играет важную роль в прогрессии не только опухолевого роста, но и метастазировании. Распределение частот генотипов *VEGFA* у пациенток с РМЖ с учетом статуса региональных лимфатических узлов представлено в таблице 6.15. Риск лимфатического метастазирования снижен у пациенток с -2578 AC/+936CT гетерозиготным генотипом у пациенток в пере- и постменопаузе относительно пациенток с лимфатическим метастазированием с сохраненным менструальным статусом (OR= 0,32, P= 0,015). Частота гетерозиготного варианта -2578 AC снижена (OR= 0,44, P= 0,012) а частота -2578 AA/+936CT, напротив, увеличена до 6,48% в группе пациенток в пере- и постменопаузе с лимфатическим метастазированием относительно женщин с сохраненным менструальным статусом и отсутствием

метастазов, где данный генотип не встретился ни разу.

Неоангиогенез в опухолях участвует не только в поддержании гормоно-независимого роста опухолевых клеток [172], но и тесно связан с активностью фермента синтеза эстрогенов - стероидсульфатазой, а также с наличием эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ER и PR) в опухоли [36]. Крайне важным представляется учет наличия в опухолевых тканях пациенток тирозин - киназного рецептора к эпидермальному фактору роста HER -2/neu. Его коварство заключается не только в способности стимуляции опухоли своего роста, но также в вовлечении стромы в экспрессию рецепторов к самому фактору с последующей "косвенной" индукцией опухолевого роста (так называемый "двойной" механизм опухолевой прогрессии) [409]. Высокая экспрессия mRNA VEGF коррелирует с негативным эстроген-прогестероновым рецепторным статусом, отсутствием эффекта при антиэстрогеновой терапии, низкой степенью гистологической дифференцировки опухоли [350]. Поэтому уровень продукции VEGF клетками во многом определяет клиническое течение неопластического процесса.

Анализ полиморфизма *VEGFA* гена с РМЖ с учетом результатов иммуногистохимического исследования опухолевой ткани (ER, PR, Her-2/neu) выявил значительное повышение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа $-2578 AC / +936CT$ в группе пациенток с наличием эстрогеновых рецепторов в опухолевых тканях (OR= 0,46, P= 0,03) и незначительное повышение этого генотипа в группе пациенток с наличием прогестероновых рецепторов (OR=0,49, P= 0,06) (таблица 6.16). Кроме того, выявлены генотипы, частоты которых достоверно выше в группе PR-позитивных женщин относительно PR-негативных: $-2578 AA$ (OR= 1,89, P= 0,04) и $-2578 AA/+936CC$ (OR= 2,20, P=0,02). Данные закономерности сохраняются у пациенток с ER+/PR+ статусом опухоли относительно пациенток с ER-/PR- статусом опухоли: $-2578 AA/+936CC$ (OR=2,46,P= 0,04) и $-2578 AC /+936CT$ (OR= 0,38, P= 0,02) (Таблица 6.17).

Таблица 6.15

Распределение частот генотипов *VEGFA* у пациенток с РМЖ с лимфогенным метастазированием с разным менструальным статусом

VEGFA	Сохраненный менструальный статус		Пере-постменопауза		OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
	Наличие метастазов	Отсутствие метастазов	Наличие метастазов	Отсутствие метастазов	1/2	1/2	3/4	3/4	1/4	1/4	3/2	3/2
	1	2	3	4								
C-2578A	N=60	N=74	N=108	N=133								
AA	16(26,7)	13(17,6)	31(28,7)	37(27,8)	0,71	0,69-4,23	1,04	0,57-1,91	0,94	0,45-1,97	1,89	0,86 -4,19
AC	33(55,0)	49(66,2)	50(46,3)	63(47,4)	0,62	0,29-1,33	0,96	0,56-1,65	1,36	0,70-2,62	0,44*	0,23-0,85
CC	11(18,3)	12(16,2)	27(25,0)	33(24,8)	1,16	0,43-3,11	1,01	0,54-1,89	0,68	0,29-1,54	1,72	0,76-3,94
C+936T	N=60	N=73	N=108	N=134								
CC	45(75)	50(68,5)	79(73,1)	86(64,2)	1,38	0,60-3,18	1,52	0,84-2,75	1,67	0,81-3,51	1,25	0,62-2,53
CT	14(23,3)	20(27,4)	26(24,1)	45(33,6)	0,81	0,34-1,90	0,63	0,34-1,15	0,60	0,28-1,27	0,84	0,40-1,75
TT	1(1,7)	3(4,1)	3(2,8)	3(2,2)	0,40	0,02-4,44	1,24	0,19-7,87	0,74	0,01-9,45	0,67	0,09-5,13
C-2578A/ C+936T	N=59	N=72	N=108	N=132								
AA/CC	14(23,7)	13(18,1)	23(21,3)	20(15,2)	1,40	0,56-3,58	1,52	0,74-3,09	1,35	0,60-3,05	1,23	0,54-2,80
AA/CT	2(3,4)	0	7 (6,5)	16(12,1)	NS		0,50	0,18-1,36	0,25	0,03-1,15	10,71	
AA/TT	0	0	1(0,9)	1(0,7)	NS			NS		NS	NS	
AC/CC	25(42,3)	31(43,1)	39(36,1)	41(31,1)	0,97	0,46-2,07	1,25	0,71-2,23	1,63	0,82-3,23	0,75	0,39-1,44
AC/CT	8(13,6)	16(22,2)	9(8,3)	20(15,2)	0,55	0,20-1,51	0,51	0,20-1,25	0,88	0,33-2,28	0,32**	0,12-0,83
AC/TT	0	1(1,4)	2(1,9)	2(1,5)	NS		1,23	0,12-12,41		NS	1,34	0,07-80,14
CC/CC	5(8,5)	5(6,9)	17(15,7)	23(17,4)	1,24	0,29-5,28	0,89	0,42-1,85	0,44	0,12-1,27	2,50	0,83-9,08
CC/CT	4(6,8)	4(5,5)	10(9,3)	9(6,8)	1,24	0,25-6,23	1,39	0,50-3,91	0,99	0,21-3,75	1,73	0,47-7,87
CC/TT	1(1,7)	2(2,8)	0	0	0,60	0,02-8,79	NS		NS		NS	

Примечание.* $\chi^2=6,24$ $P 0,0124$, ** $\chi^2=5,85$ $P 0,0155$

Таблица 6.16.

Распределение частот генотипов *VEGFA* у пациенток с РМЖ с ER, PR, Her2/neu рецепторным статусом опухоли

<i>VEGFA</i>	ER+	ER-	OR	95% CI ER+/ ER-	PR+	PR-	OR	95% CI PR+/ PR-	Her2/neu +	Her2/neu -	OR	95% CI Her2/neu +/ Her2/neu -
<i>C-2578A</i>	N=191	N=101			N=173	N=116			N=48	N=186		
<i>AA</i>	51(26,7)	22(21,8)	1,31	0,71-2,41	51(29,5)	21(18,1)	1,89**	1,03-3,50	8(16,7)	51(27,4)	0,53	0,21 -1,28
<i>AC</i>	94(49,2)	58(57,4)	0,72	0,43-1,20	84(48,5)	66(56,9)	0,72	0,43-1,18	27(56,2)	93(50,0)	1,29	0,65-2,56
<i>CC</i>	46(24,1)	21(20,8)	1,21	0,65-2,26	38(22,0)	29(25)	0,84	0,47-1,52	13(27,1)	42(22,6)	1,27	0,58-2,77
<i>C+936T</i>	N=193	N=100			N=174	N=116			N=48	N=187		
<i>CC</i>	143(74,1)	65(65,0)	1,54	0,88-2,68	128(73,6)	79(68,1)	1,30	0,75-2,25	30(62,5)	135(72,2)	0,64	0,31-1,32
<i>CT</i>	43(22,3)	33(33,0)	0,82	0,33-1,03	40(23,0)	34(29,3)	0,72	0,41-1,27	17(35,4)	46(24,6)	1,68	0,81-3,49
<i>TT</i>	7(3,6)	2(2,0)	1,84	0,34-13,11	6(3,4)	3(2,6)	1,35	0,29-6,94	1(2,1)	6(3,2)	0,64	0,03-4,88
<i>C-2578A/ C+936T</i>	N=190	N=99			N=171	N=115			N=47	N=185		
<i>AA/CC</i>	40(21,1)	15(15,1)	1,49	0,75-3,02	40(23,4)	14(12,1)	2,20***	1,09-4,51	5(10,7)	39(21,1)	0,45	0,14-1,28
<i>AA/CT</i>	9(4,7)	7(7,1)	0,65	0,21-2,02	10(5,8)	6(5,2)	1,13	0,36-3,61	3(6,4)	10(5,4)	1,19	0,25-4,99
<i>AA/TT</i>	2(1,1)	0		NS	1(0,6)	1(0,9)	0,67	0,02-24,78	0	2(1,1)		NS
<i>AC/CC</i>	70(36,8)	37(37,4)	0,98	0,57-1,67	63(36,8)	44(38,3)	0,94	0,56-1,58	16(34,0)	67(36,2)	0,91	0,44-1,87
<i>AC/CT</i>	20(10,5)	20(20,2)	0,45*	0,22-0,96	17(9,9)	21(18,3)	0,49	0,23-1,04	11(23,4)	23(12,4)	2,15	0,89-5,14
<i>AC/TT</i>	4(2,1)	0		NS	4(2,3)	0		NS	0	2(1,1)		NS
<i>CC/CC</i>	30(15,8)	12(12,1)	1,36	0,63-2,97	22(12,9)	20(17,4)	0,70	0,35-1,42	8(17,0)	27(14,6)	1,20	0,46-3,04
<i>CC/CT</i>	14(7,4)	6(6,1)	1,23	0,42-3,73	13(7,7)	7(6,1)	1,32	0,47-3,78	3(6,4)	13(7,0)	0,90	0,19-3,60
<i>CC/TT</i>	1(0,5)	2 (2,0)	0,26	0,01-3,66	1(0,6)	2(1,7)	0,33	0,01-4,74	1(2,1)	2(1,1)	2,01	0,18-21,48

Примечание. * $X^2 = 4,64$ $P 0,0311$, ** $X^2 = 4,22$ $P 0,0401$, *** $X^2 = 4,94$ $P 0,0262$,

Таблица 6.17.

Распределение частот генотипов *VEGFA* у пациенток с РМЖ с ER+/PR+ и ER-/PR- статусом опухоли и наличием/отсутствием рецидива заболевания за период наблюдения более 5 лет

<i>VEGFA</i>	ER+/PR+	ER-/PR-	OR	95%CI ER+/ ER-	Наличие рецидива	Отсутствие рецидива	OR	95%CI
<i>C-2578A</i>	N=149	N=75			N=14	N=47		
<i>AA</i>	44(29,5)	14(18,7)	1,83	0,88-3,82	5(35,7)	16(34,0)	1,08	0,24-4,33
<i>AC</i>	73(49,0)	46(61,3)	0,61	0,33-1,11	7(50,0)	24(51,1)	0,96	0,25-3,69
<i>CC</i>	32(21,5)	15(20,0)	1,09	0,52-2,31	2(14,3)	7(14,9)	0,95	0,09-5,99
<i>C+936T</i>	N=151	N=75			N=14	N=47		
<i>CC</i>	113(74,8)	49(65,3)	1,58	0,83-3,00	14(100)	33(70,2)	1,42***	1,18-1,72
<i>CT</i>	32(21,2)	24(32,0)	0,57	0,29-1,12	0	13(27,6)	0,00	0,00-1,11
<i>TT</i>	6(4,0)	2(2,7)	1,51	0,26-15,63	0	1(2,1)	NS	
<i>C-2578A/ C+936T</i>	N=148	N=74			N=14	N=47		
<i>AA/CC</i>	34(23,0)	8(10,8)	2,46*	1,02-6,15	5(35,7)	11(23,4)	1,82	0,39-7,64
<i>AA/CT</i>	9(6,1)	6(8,0)	0,73	0,22-2,62	0	5(10,6)	0,00	0,00-3,71
<i>AA/TT</i>	1(0,7)	0	NS		0	0	NS	
<i>AC/CC</i>	56(37,8)	30(40,5)	0,89	0,49-1,64	7(50,0)	18(38,3)	1,61	0,42-6,28
<i>AC/CT</i>	13(8,8)	15(20,4)	0,38**	0,16-0,91	0	5(10,6)	0,00	0,00-3,71
<i>AC/TT</i>	4(2,7)	0	NS		0	1(2,1)	NS	
<i>CC/CC</i>	20(13,5)	10(13,5)	1,00	0,41-2,45	2(14,3)	4(8,5)	1,79	0,14-14,20
<i>CC/CT</i>	10(6,7)	3(4,1)	1,71	0,42-9,98	0	3(6,4)	NS	
<i>CC/TT</i>	1(0,7)	2(2,7)	0,24	0,01-4,81	0	0	NS	

Примечание. * $X^2 = 4,00 P 0,0455$, ** $X^2 = 4,91 P 0,0267$, *** $X^2 = 3,86 P 0,0263$

Учитывая, что наличие в опухолевых тканях эстрогеновых, прогестероновых рецепторов, рецепторов к эпидермальному фактору роста и уровень экспрессии *VEGF* ассоциирован риском развития рецидивов опухоли, мы провели сравнительный анализ характера распределения генотипов *VEGF* в группах пациенток с наличием и отсутствием рецидивов заболевания за период наблюдения более 5 лет. Риск развития рецидивов у обследуемых нами женщин оказался достоверно выше у носительниц генотипа +936CC относительно пациенток без возникновения рецидива за период наблюдения (OR=1,42 P=0,02). Гетерозиготный вариант +936CT *VEGFA* гена в группе с наличием рецидивов не встречался ни в одном случае в отличие от пациенток без рецидивирования заболевания, где этот генотип выявлялся в 27,7% случаев (таблица 6.17).

6.4. Комплексный анализ полиморфизма исследуемых генов у пациенток с раком молочной железы

Поскольку комплексный анализ генных сетей, продукты которых вовлечены в развитие патологического процесса, более специфично и полно отражают ассоциированность с развитием болезни, проведен математический скрининг комплексных генотипов у пациенток с РМЖ относительно группы здоровых женщин. Уникальных генетических комбинаций, позитивно ассоциированных с РМЖ выявлено 650, причем в большинстве комбинаций присутствует генотип *IL10-1082AA*, обеспечивающий низкий уровень продукции *IL10*. Генотипы *IL10-1082AG* и *IL10-1082GG* не встречаются в индивидуальных позитивно ассоциированных генетических комбинациях, характерных для пациенток с РМЖ ни разу. 8 из этих комбинаций с очень высоким уровнем достоверности ($P < 0,0000$) по двустороннему критерию Фишера. Примечательно, что такой уровень достоверности достигается при одновременном носительстве *IL10-1082AA* и *MMP9-1562CC* генотипа, также ответственного за низкий транскрипционный уровень (таблица 6.18.). В 37 комбинациях генотипов отношения шансов развития заболевания выше 10, при максимальном значении $OR = 23,19$ для генотипа *TNF-863 CC/IL4-590 CC/IL10-592 AA/MMP9-1562CC*, что позволяет выявлять группы с очень высоким риском развития заболевания (таблица 6.19). В 26 характерных для РМЖ комбинаций с высоким риском развития патологии присутствует генотип *MMP9-1562 CC*, в 18 генетических комбинациях присутствует генотип *IL10-1082AA*, десять комбинаций содержат *IL10-592AA* генотип. *IL6 -174* в позитивно ассоциированных с РМЖ комбинациях с высоким отношением шансов развития патологии и высоким уровнем достоверности представлен либо гетерозиготным генотипом, либо *IL6 -174GG* генотипом. *VEGF -2578* генотип представлен в комбинациях низкоэкспрессирующим *VEGF-2578 AA* генотипом. Специфичность комбинаций с высокими значениями отношения шанса развития заболевания OR для РМЖ составляет от 99,14 % до 100 %.

Отмечается явный дисбаланс числа комбинаций генотипов, позитивно ассоциированных с предрасположенностью к развитию РМЖ к числу ассоциаций, негативно ассоциированных с развитием данной болезни, которых выявлено 3425. Таким образом, отношение числа негативно ассоциированных к числу позитивно ассоциированных генетических признаков в нашей выборке составляет практически 5,3:1, что свидетельствует о преобладании среди женщин генетических факторов, защищающих их от развития патологии. У 24 из данных комбинаций уровень достоверности по двустороннему критерию Фишера достигает $P < 0,0000$ (таблица 6.20). Во всех высокодостоверных комбинациях присутствует *IL10-1082 AG* генотип, не встречающийся в позитивно ассоциированных комбинациях для РМЖ ни разу. Кроме того, *IL10-1082 AG* генотип содержится в большинстве всех негативно ассоциированных с РМЖ генотипов. 538 резистентных к заболеванию генотипов достигают значения менее 0,1. Из них 78 генотипов со значениями OR менее 0,05 (таблица 6.21). Специфичность этих 78 генотипов - 100 %, т.е. данные генотипы ни разу не встречаются в группе с заболеванием. В 57 из 78 генотипов также присутствует *IL10-1082 AG* генотип. В восьми комбинациях генотип *MMP9-1562 TT*, в семи *VEGF2578CC* при отсутствии *IL10-1082 AG*. Кроме того, в комплексном генотипе при отсутствии *IL10-1082 AG* генотипа появляются редкие генотипы *TNF-238AG* и *TNF-308AG*, отсутствующие в положительно ассоциированных генотипах для РМЖ.

Таблица 6.18.

Индивидуальные позитивные комбинации для РМЖ с уровнем достоверности от 0,0000 до 0,001

Полиморфная позиция	генотип	пациентки	здоровые	OR	специфичность	P
TNF-238:IL10-1082	GG-AA	43,12	17,69	3,53	82,31	0,0000
IL10-1082:MMP9-1562	AA-CC	32,61	9,30	4,72	90,70	0,0000
TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	30,55	9,30	4,29	90,70	0,0000
TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	25,09	6,20	5,07	93,80	0,0000
TNF-863:IL10-1082:MMP9-1562	CC-AA-CC	25,55	7,75	4,08	92,25	0,0000
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AA-CC	23,27	6,20	4,59	93,80	0,0000
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-AA-CC	24,45	7,75	3,85	92,25	0,0000
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-AA-CC	20,07	4,65	5,15	95,35	0,0000
TNF-308:IL10-1082	GG-AA	33,70	15,38	2,80	84,62	0,0001
TNF-863:IL10-1082	CC-AA	35,27	16,15	2,83	83,85	0,0001
TNF-863:TNF-238:IL10-1082	CC-GG-AA	33,09	14,62	2,89	85,38	0,0001
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-AA-CC	12,50	1,59	8,86	98,41	0,0001
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-AA-CC	18,98	4,65	4,80	95,35	0,0001
IL10-1082:VEGF-936	AA-CT	14,13	2,42	6,64	97,58	0,0002
TNF-238:IL10-1082:VEGF-936	GG-AA-CT	13,82	2,42	6,47	97,58	0,0003
IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	AA-CT-CC	10,18	0,81	13,83	99,19	0,0003
TNF-238:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-AA-CT-CC	10,22	0,81	13,89	99,19	0,0003
TNF-308:TNF-238:IL10-1082	GG-GG-AA	31,16	14,62	2,64	85,38	0,0004
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CT-AA-CC	12,69	2,33	6,10	97,67	0,0004
IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GC-AA-CC	18,28	5,47	3,87	94,53	0,0004
TNF-863:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-CC-AA-CC	3,80	0,00	23,19	100,00	0,0004
TNF-308:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-AA-CT-CC	7,66	0,00	20,95	100,00	0,0004
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	GG-TC-CC-GG-CA	6,28	1,03	6,44	98,97	0,0004
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-AA-CT-CC	7,66	0,00	20,95	100,00	0,0004
TNF-863:IL4-590:IL10-592	CC-CC-AA	4,03	0,29	14,37	99,71	0,0005
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GC-AA-CC	17,91	5,47	3,77	94,53	0,0006
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-AA-CC	11,40	1,59	7,98	98,41	0,0006
IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	AA-CC-CC	20,73	7,32	3,31	92,68	0,0007
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CT-AA-CC	9,33	0,78	13,17	99,22	0,0007
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	GG-GG-TC-CC-GG-CA	5,46	0,71	8,03	99,29	0,0007
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-AA-CC	3,53	0,00	20,70	100,00	0,0009

Таблица 6.19

Индивидуальные позитивные комбинации для РМЖ со значениями отношения шансов развития патологии выше 10.

цитокины	генотип	пациентки	здоровые	OR	специфичность	P
TNF-863:IL10-1082:VEGF-936	CA-AA-CC	7,66	0,81	10,21	99,19	0,0037
IL6-174:IL10-592	GG-AA	2,68	0,00	19,21	100,00	0,0021
TNF-863:IL4-590:IL10-592	CC-CC-AA	4,03	0,29	14,37	99,71	0,0005
IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	AA-AA-CC	6,69	0,00	18,90	100,00	0,0012
IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	AA-CT-CC	10,18	0,81	13,83	99,19	0,0003
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592	CC-GG-CC-AA	3,76	0,30	12,94	99,70	0,0011
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592	CC-GG-CC-AA	3,23	0,29	11,40	99,71	0,0035
TNF-863:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-CC-AA-CC	3,80	0,00	23,19	100,00	0,0004
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CT-GC-AA-CC	8,78	0,78	12,22	99,22	0,0012
IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CA-CA-CT	2,98	0,00	17,61	100,00	0,0033
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CT-AA-CC	9,33	0,78	13,17	99,22	0,0007
TNF-238:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-AA-CT-CC	10,22	0,81	13,89	99,19	0,0003
TNF-308:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-AA-CT-CC	7,66	0,00	20,95	100,00	0,0004
TNF-863:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	CC-AA-CT-CC	8,79	0,81	11,76	99,19	0,0013
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF-936	GG-GG-TT-CT-CT	4,31	0,41	10,95	99,59	0,0041
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:VEGF2578	CA-GG-GG-TC-AA	2,89	0,00	17,85	100,00	0,0033
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592	CC-GG-GG-CC-AA	2,96	0,30	10,09	99,70	0,0069
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:MMP9-1562	CA-GG-GG-CT-CT	3,19	0,00	19,24	100,00	0,0017
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-AA-CC	3,53	0,00	20,70	100,00	0,0009
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-AA-CC	2,99	0,00	18,24	100,00	0,0032
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CT-GC-AA-CC	8,40	0,78	11,64	99,22	0,0021
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-CT-AA-CC	8,21	0,78	11,45	99,22	0,0021
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-TT-GC-AA-CC	7,95	0,80	10,72	99,20	0,0036
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CT-AA-CC	7,49	0,78	10,36	99,22	0,0034
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-AA-CT-CC	7,66	0,00	20,95	100,00	0,0004
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-AA-CT-CC	8,79	0,81	11,76	99,19	0,0013
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-AA-CT-CC	6,59	0,00	17,88	100,00	0,0013
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AA-TC-CC	9,36	0,86	11,88	99,14	0,0014
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-GC-CC-AA-CC	4,12	0,41	10,32	99,59	0,0039
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TT-GC-AA-CC	7,95	0,80	10,72	99,20	0,0036
TNF-863:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GC-CC-AA-CC-CC	4,86	0,50	10,11	99,50	0,0048

Окончание Таблицы 6.19.

TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-GG-AA-CT-CC	6,59	0,00	17,88	100,00	0,0013
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-AA-TC-CC	8,61	0,86	10,84	99,14	0,0023
IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CC-AA-CC-CC-CC	4,87	0,51	10,04	99,49	0,0048
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-TC-CC-GG-CA-CC	4,42	0,38	12,25	99,62	0,0018
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-TC-GC-CC-AA-CC	4,12	0,43	10,01	99,57	0,0072
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CC-AA-CC-CC-CC	4,87	0,51	10,04	99,49	0,0048

Таблица 6.20.

Индивидуальные негативные комбинации для РМЖ с уровнем достоверности от 0,0000 до 0,001

цитокины	генотип	пациентки	здоровые	_OR	специфичность	P
IL4-590:IL10-1082	CC-AG	14,87	34,62	0,33	85,13	0,0000
TNF-238:IL10-1082	GG-AG	26,09	53,85	0,30	73,91	0,0000
TNF-308:IL10-1082	GG-AG	21,01	46,15	0,31	78,99	0,0000
IL10-1082:MMP9-1562	AG-CC	16,67	37,98	0,33	83,33	0,0000
TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-CC-AG	14,13	33,08	0,33	85,87	0,0000
TNF-308:TNF-238:IL10-1082	GG-GG-AG	19,57	43,08	0,32	80,43	0,0000
TNF-863:TNF-238:IL10-1082	CC-GG-AG	19,64	40,00	0,37	80,36	0,0000
TNF-863:TNF-308:IL10-1082	CC-GG-AG	15,27	34,62	0,34	84,73	0,0000
IL4-590:IL10-1082:VEGF-936	CC-AG-CC	10,78	29,03	0,30	89,22	0,0000
TNF-238:IL10-1082:VEGF-936	GG-AG-CC	18,18	41,94	0,31	81,82	0,0000
IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	AG-CC-CC	4,00	17,07	0,20	96,00	0,0000
TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AG-CC	15,64	34,88	0,35	84,36	0,0000
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082	CC-GG-GG-AG	13,82	31,54	0,35	86,18	0,0000
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-936	GG-CC-AG-CC	10,04	28,23	0,28	89,96	0,0000
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-936	GG-GG-AG-CC	13,45	33,06	0,31	86,55	0,0000
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	CC-AG-CA-CC	2,65	14,52	0,16	97,35	0,0000
IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-AG-CC-CC	1,49	11,38	0,12	98,51	0,0000
TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-AG-CC-CC	3,27	16,26	0,17	96,73	0,0000
IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-TC-CC	2,61	14,29	0,16	97,39	0,0000
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	GG-CC-AG-CA-CC	2,27	13,71	0,15	97,73	0,0000
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-AG-CC-CC	1,12	11,38	0,09	98,88	0,0000

Окончание Таблицы 6.20.

TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	CC-CC-AG-CA-CC	1,52	12,10	0,11	98,48	0,0000
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	CC-GG-CC-AG-CA-CC	1,14	11,29	0,09	98,86	0,0000
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	CC-CC-AG-CA-CC-CC	0,76	9,76	0,07	99,24	0,0000

таблица 6.21.

Индивидуальные негативные комбинации для РМЖ со значениями отношения шансов развития патологии ниже 0,05 и 100 % специфичностью.

цитокины	генотип	пациентки	RMJ_K	OR	специфичность	P
TNF-238:IL1B-31:VEGF-936	GA-TT-CT	0,00	3,27	0,04	100,00	0,0005
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:VEGF-936	GG-GA-TT-CT	0,00	2,86	0,04	100,00	0,0014
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:VEGF-936	CC-GA-TT-CT	0,00	2,86	0,04	100,00	0,0014
TNF-238:IL1B-31:VEGF-936:	GA-TT-CT-CC	0,00	2,90	0,04	100,00	0,0013
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578	GA-CC-AG-CC	0,00	3,88	0,04	100,00	0,0034
IL1B-31:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-CA-CC-TT	0,00	2,84	0,04	100,00	0,0025
IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CA-CC-TT	0,00	2,80	0,04	100,00	0,0027
TNF-863:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CA-AG-CC-TC	0,00	5,17	0,03	100,00	0,0007
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CA-GG-TC-GC-CA	0,00	2,81	0,04	100,00	0,0013
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578	GA-GG-CC-AG-CC	0,00	3,88	0,04	100,00	0,0034
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-CC-AG-CC-CC	0,00	4,10	0,04	100,00	0,0030
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CA-TC-AG-CC-CC	0,00	4,00	0,04	100,00	0,0032
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CA-CC-AG-CC-CC	0,00	4,07	0,04	100,00	0,0029
TNF-863:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CA-CC-CC-CC-CT	0,00	2,79	0,04	100,00	0,0016
IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-CC-CA-CC-TT	0,00	2,84	0,04	100,00	0,0026
TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CA-CC-TT	0,00	2,94	0,04	100,00	0,0022
TNF-238:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CA-CC-TT	0,00	2,90	0,04	100,00	0,0023
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GA-GG-AG-CA-CC	0,00	3,94	0,04	100,00	0,0034
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CA-TC-AG-CC-TC	0,00	4,42	0,04	100,00	0,0023
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CA-GG-AG-CC-TC	0,00	5,17	0,03	100,00	0,0007
TNF-863:TNF-238:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CA-CC-TT	0,00	2,87	0,04	100,00	0,0022
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CA-GG-AG-CC-TC	0,00	4,31	0,04	100,00	0,0024

Продолжение Таблицы 6.21.

IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-AG-CA-CC-TC	0,00	4,42	0,04	100,00	0,0025
IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-TC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0023
TNF-238:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CA-CC-TT	0,00	2,91	0,04	100,00	0,0023
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CA-AG-CC-CC-TC	0,00	4,31	0,04	100,00	0,0026
TNF-863:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CA-AG-CC-CC-TC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0021
IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0023
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-CC-GG-CC-CC	0,00	3,38	0,04	100,00	0,0006
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	TC-CC-GG-CC-CC-CC	0,00	2,90	0,04	100,00	0,0016
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-TC-CC-GC-AG-CA	0,00	4,00	0,04	100,00	0,0036
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-GG-CC-CC-CC	0,00	3,32	0,04	100,00	0,0006
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	TC-CC-GC-AG-CA-CC	0,00	4,17	0,04	100,00	0,0031
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-GG-AG-CC-CC	0,00	5,04	0,03	100,00	0,0008
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-CC-AG-CC-CC	0,00	4,10	0,04	100,00	0,0030
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-CT-CC-CT-TC	0,00	3,05	0,04	100,00	0,0022
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-CC-AG-CC-CC	0,00	4,10	0,04	100,00	0,0030
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CA-GG-TC-AG-CC-CC	0,00	4,00	0,04	100,00	0,0032
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CA-GG-CC-AG-CC-CC	0,00	4,07	0,04	100,00	0,0029
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CA-GG-CC-CC-CC-CT	0,00	2,79	0,04	100,00	0,0016
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	TC-GG-AG-CC-CC-CC	0,00	4,20	0,04	100,00	0,0028
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CC-CA-CC-TT	0,00	2,94	0,04	100,00	0,0023
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GA-GG-GG-AG-CA-CC	0,00	3,94	0,04	100,00	0,0034
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CC-TC-AA-CC-CC-CC	0,00	4,17	0,04	100,00	0,0027
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	CC-TC-GG-AG-CC-CC	0,00	4,20	0,04	100,00	0,0027
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CA-GG-TC-AG-CC-TC	0,00	4,42	0,04	100,00	0,0023
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CA-GG-GG-AG-CC-TC	0,00	4,31	0,04	100,00	0,0024
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-CC-TC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0023
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	GA-GG-AG-CA-CC-CC	0,00	4,10	0,04	100,00	0,0030
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CA-TC-AG-CC-CC-TC	0,00	3,67	0,04	100,00	0,0070
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CC-AG-CA-CC-TC	0,00	4,42	0,04	100,00	0,0025
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CA-GG-AG-CC-CC-TC	0,00	4,31	0,04	100,00	0,0026
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CA-GG-AG-CC-CC-TC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0021
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC-CC-CC	0,00	4,10	0,04	100,00	0,0030
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-TC-CC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0023

Окончание Таблицы 6.21.

TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-TC-CC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0023
IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-AG-CC-CC-TC-CC	0,00	3,70	0,04	100,00	0,0068
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC-TC-CC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0025
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-TC-CC-GG-CC-CC	0,00	2,95	0,04	100,00	0,0014
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-CC-GG-CC-CC-CC	0,00	2,99	0,04	100,00	0,0014
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-TC-GG-CC-CC-CC	0,00	3,42	0,04	100,00	0,0005
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	GG-TC-CC-GC-AG-CA-CC	0,00	4,17	0,04	100,00	0,0031
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-TC-GG-AG-CC-CC	0,00	4,20	0,04	100,00	0,0027
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-CC-CC-AG-CC-CC	0,00	4,10	0,04	100,00	0,0030
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TC-GG-AG-CC-CC	0,00	4,20	0,04	100,00	0,0027
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-GG-AG-CC-CC-CC	0,00	4,20	0,04	100,00	0,0028
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-AG-CC-CC	0,00	4,00	0,04	100,00	0,0032
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-TC-GG-AG-CC-CC	0,00	4,20	0,04	100,00	0,0027
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-CC-CC	0,00	3,67	0,04	100,00	0,0069
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-TC-AG-CC-CC-CC	0,00	5,88	0,03	100,00	0,0002
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	GA-GG-GG-AG-CA-CC-CC	0,00	4,10	0,04	100,00	0,0030
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CA-GG-TC-AG-CC-CC-TC	0,00	3,67	0,04	100,00	0,0070
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CC-CC-CC	0,00	4,10	0,04	100,00	0,0030
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CC-CC-CC	0,00	4,20	0,04	100,00	0,0027
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC-TC-CC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0023
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CC-TC-CC	0,00	3,70	0,04	100,00	0,0068
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CC-TC-CC	0,00	3,70	0,04	100,00	0,0068
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-AG-CA-CC-TC-CC	0,00	4,46	0,04	100,00	0,0025

6.5. Обсуждение

Ключевая роль интерлейкинов в межклеточных взаимодействиях и разнообразие биологических функций не ставит под сомнение их значение в патогенезе неоплазий. Показано, что гиперпродукция $TNF-\alpha$ способствует развитию и прогрессии неопластических процессов, активируя ангиогенез, индуцируя гормональную среду, способствующую развитию опухоли, активируя взаимодействия опухолевых клеток с клетками и экстрацеллюлярным матриксом стромы и т.д [556]. Известно, что ряд полиморфизмов гена $TNF-\alpha$, обусловленных однонуклеотидными заменами в его промоторном регионе, оказывают влияние на уровень экспрессии гена, причем «минорный» аллельный вариант $-863A$, связывают с повышенным уровнем экспрессии $TNF-\alpha$ [543]. Частота именно минорного генотипа $TNF\alpha-863 AA$ достоверно увеличена в группах с наследственными онкопатологиями и наследственным РМЖ, что позволяет рассматривать носительство данного генотипа как определенный наследственный фактор предрасположенности к патологии. Двойственные особенности биологической функции $IL-10$ в развитии РМЖ вызывают особенный интерес. С одной стороны - это противовоспалительный, потенциально способствующий развитию злокачественных процессов цитокин, с другой стороны - участвующий в ингибции неоангиогенеза [138]. Показано, что у женщин с более высокой экспрессией $IL-10$, обусловленной генетическим полиморфизмом, риск развития рака молочной железы значительно ниже [138,333]. Есть сообщения о риске развития РМЖ у женщин с генотипом, отвечающим за низкую транскрипционную активность гена, но не найдено ассоциаций с размером опухоли и возрастом пациенток, гистологическими характеристиками и уровнями эстрогена и прогестерона. Кроме того, гаплотип с низкой промоторной активностью, включающий 5 полиморфных позиций, является протективным в отношении развития РМЖ, и не является сдерживающим прогрессию заболевания в случае развития патологии [263]. По результатам нашего исследования, именно низкоэкспрессирующие генотипы $IL10$ в двух

полиморфных позициях достоверно выше в группе пациенток с РМЖ относительно здоровых женщин. Кроме того, эта ассоциированность сохраняется при анализе распределения частот генотипов у пациентов с наследственной отягощенностью онкопатологиями относительно здоровых женщин при наследственной отягощенности РМЖ у пациенток с заболеванием относительно здоровых, при анализе возрастных особенностей относительно здоровых. Несмотря на то, что уровень MMP2 значительно выше в пораженной опухолью ткани железы, чем у здоровых [334], в европеоидных популяциях не выявляют ассоциированности полиморфизма *MMP2* с заболеванием [340], что подтверждено и в нашем исследовании. При исследовании *MMP3 -1171 5A/6A* и его ассоциации с процессом метастазирования при РМЖ, показано, что женщины с генотипом *6A/6A* имели ниже риск развития метастазов [265]. Однако в нашей группе ассоциированности *MMP3-1171* с процессами метастазирования не выявлено. Показана только протективная роль *MMP3-11715A6A* гетерозиготного генотипа с развитием заболевания и степенью злокачественности опухоли и снижение риска развития РМЖ у носительниц низкоэкспрессирующего минорного генотипа *MMP3-11716A6A*.

Ассоциации полиморфизма *VEGF* гена с риском развития патологии уделяется большое внимание в связи с тем, что *VEGF* - один из наиболее мощных ангиогенных факторов развития опухолевых тканей. Носительство высокоэкспрессирующих генотипов *VEGFA* в нашей группе не связано с повышенным риском развития РМЖ. В нашей группе повышенный риск развития патологии выявлен у женщин с сохраненным менструальным статусом и гетерозиготным генотипом *VEGFA -2578 AC*. Снижен риск развития опухоли у женщин с сохраненным менструальным статусом и генотипами *-2578AA /+936CT* и *-2578CC /+936CC* относительно группы женщин с этими генотипами, но в стадии пере- или постменопаузы. Данные закономерности сохраняются и при сравнении групп с разным менструальным статусом, но одной возрастной группы – после 35 лет, что позволяет сделать предположение об ассоциированности данных генотипов именно с менструальным статусом, а не

возрастом пациенток. Наличие в этих комбинациях аллельных вариантов как с высокой, так и с низкой экспрессирующей активностью гена не позволяет однозначно связать развитие заболевания с уровнем экспрессии гена. Однако, при исследовании одной из анализируемых нами полиморфной позиции (*C +936 T*) ранее были представлены аналогичные результаты, а именно - снижение риска развития РМЖ у женщин в перименопаузе с *+936TT* генотипом относительно женщин общей группы или женщин в постменопаузе [321]. Исследователи связывают это с более низким уровнем VEGF в плазме крови [408]. Патогенетическое значение эстрогенов прослеживается при гормонозависимых формах РМЖ, когда опухолевые клетки содержат рецепторы к стероидным гормонам - к эстрогенам (ER+) или прогестерону (PR+). Частота РМЖ у женщин с повышенным содержанием эстрогена в тканях и плазме ниже, по сравнению с женщинами, у которых повышается уровень двух гормонов одновременно. У пациенток с РМЖ в перименопаузе и постменопаузе зависимости от уровня эндогенных гормонов не обнаружено [545]. С другой стороны, в патогенезе заболевания важны и факторы опухолевого роста и прогрессии, отражающих способность опухоли к саморегулируемому росту, к которым относятся, в том числе, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эпидермальный фактор роста HER-2/neu [302,558]. Показано, что VEGF экспрессия в клетках опухоли высока у пациенток в перименопаузе с ER-негативной опухолью. У пациенток в постменопаузе высокая экспрессия VEGF связана не только с ER-негативным, но и с HER-2/neu-позитивным статусом опухоли [210]. В группе наших пациенток с ER, PR и ER/PR негативным статусом опухоли положительно ассоциирован гетерозиготный вариант *-2578 AC/+936CT*, частота которого выше, чем у пациенток с ER, PR и ER/PR «позитивным статусом». Ранее, в единичных исследованиях показана ассоциированность высоко экспрессирующего генотипа *VEGF-2578 CC* среди пациенток с ER +/PR + статусом и высказано предположение, что наследование *VEGF-2578C* аллельного варианта гена может служить независимым фактором риска как развития РМЖ, и предвестника агрессивного течения заболевания [305]. Нами, напротив, выявлено повышение

частоты гомозиготного варианта $-2578AA$ у пациенток с PR позитивным статусом. У пациенток с ER+/PR+ относительно ER-/PR- статуса опухоли позитивная ассоциированность выявлена только в сложном генотипе $-2578AA/+936CC$, причем высокоэкспрессирующий аллельный вариант гена находится в позиции $+936$. Показанное ранее отсутствие корреляций между отдельным полиморфизмом в позиции $C+936T$ 3'-нетранслируемого региона *VEGF* и размером опухоли, статусом лимфатических узлов, ER статусом, PR «статусом», и HER2/neu рецепторным «статусом» [558] подтверждено в нашем исследовании. Однако нами выявлен достоверный риск развития рецидивирования заболевания у пациенток с $+936CC$ генотипом и протективность гетерозиготного генотипа в данной полиморфной позиции при рецидивировании. Учитывая, что высокий уровень экспрессии VEGF связывают с высоким риском развития рецидивов и снижением выживаемости [484], можно предположить вклад в развитие рецидивов именно генотипа $+936CC$, ответственного за высокий уровень экспрессии белкового продукта.

Однако, несмотря на выявленную ассоциированность полиморфизма анализируемых генов с предрасположенностью к развитию РМЖ и характеру протекания заболевания, такие параметры как отношения шансов, специфичность признака достаточно низки при анализе единичных полиморфных локусов. Уровень специфичности ассоциированных с предрасположенностью или резистентностью к болезни комплексов достигают 100 % при высоких значениях отношения шанса развития болезни и отражает более полную картину сетевых взаимодействий при развитии патологии, что, несомненно, более ценно при скрининговых исследованиях.

ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ИХ АССОЦИИРОВАННОСТЬ С ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

7.1. Сравнительный анализ распределения генотипов промоторных регионов генов цитокинов у пациентов с ревматоидным артритом

Патогенез ревматоидного артрита (РА), несмотря на многолетние фундаментальные исследования, в настоящее время не до конца объяснен. Большим достижением медицинской иммунологии в области ревматологии, несомненно, является расшифровка механизмов развития воспалительного процесса в суставах, связанное с локальными и системными эффектами цитокинов. Воспаление, лежащее в основе патологического процесса при РА, во многом зависит от баланса продукции цитокинов с провоспалительной и противовоспалительной активностью. Зависимость уровня продукции клетками цитокинов от точечных замен в промоторных участках генов цитокинов, делает более понятным ассоциированность полиморфизма этих генов с РА и ставит их в ряд кандидатных генов, ассоциированных с развитием и характером течения патологии. Поскольку ревматоидный артрит среди европеоидов, включая русских, распространен преимущественно среди женщин [46], группу пациентов в нашем исследовании составили только женщины.

В обследованной нами группе здоровых распределение частот генотипов соответствует распределению, ожидаемому при соблюдении равновесия Харди-Вайнберга, а в группе женщин с РА распределение генотипов свидетельствует об отклонении от панмиксного состояния. Это проявляется в недостатке гетерозигот и избытке обеих гомозигот в позиции *IL10 A-1082G* (таблицы 5.1, 7.1). Распределение частот генотипов *TNFα* в позициях -863 и -238, *IL-1b -31*, *IL-4-590*, *IL-6* - практически идентично в группах женщин, больных РА и здоровых женщин (таблица 7.2). Частота генотипа дикого типа *TNFα-308 GG* снижена у

пациенток с РА, а частота гетерозиготного генотипа в этой полиморфной позиции, напротив, возрастает до 27,16% у больных относительно 16,04% у здоровых и является фактором риска развития заболевания (OR=0,52 P= 0,0043 и OR=1,95 P= 0,0041 соответственно). Частоты генотипов противовоспалительного цитокина *IL-10* достоверно различаются в группах в двух анализируемых полиморфных позициях, причем у пациентов возрастают частоты гомозиготных генотипов *IL-101082AA* и *IL-10-592AA* (OR=1,94 P= 0,0059 и OR=4,02 P= 0,0022 соответственно) и снижены частоты *IL-101082AG* и *IL-10-592CC* (OR=0,38 P= 0,00003 и OR=0,66 P= 0,0366 соответственно).

Таблица 7.1.

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга у женщин с РА.

Полиморфные позиции	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	Xi2	P_tmF2
<i>TNFα C-863A</i> N=162	C	275	0,8488			0,17	0,9874
	A	49	0,1512				
	CC	116	116,71	0,7161	0,7204		
	CA	43	41,59	0,2654	0,2567		
	AA	3	3,71	0,0185	0,0229		
<i>TNFα G-308A</i> N=162	G	276	0,8519			1,11	0,5246
	A		0,1481				
	GG	116	117,56	0,7161	0,7257		
	GA	44	40,89	0,2716	0,2524		
	AA	2	3,56	0,0123	0,0219		
<i>TNFα G-238A</i> N=162	G	315	0,9722			0,14	0,9347
	A	9	0,0278				
	GG	153	153,13	0,9445	0,9452		
	GA	9	8,75	0,0556	0,0540		
	AA	0	0,13	0	0,0008		
<i>IL1 T-31C</i> N=159	T	207	0,6509			1,59	0,2215
	C	111	0,3491				
	TT	71	67,37	0,4466	0,4238		
	TC	65	72,25	0,4088	0,4544		
	CC	23	19,37	0,1446	0,1218		
<i>IL4 C-590T</i> N=162	C	248	0,7654			1,62	0,2728
	T	76	0,2346				
	CC	92	94,91	0,5679	0,5859		
	CT	64	58,17	0,3951	0,3591		
	TT	6	8,91	0,0370	0,0550		
<i>IL6 G-174C</i> N=162	G	169	0,5216			0,43	0,6351
	C	155	0,4784				
	GG	42	44,08	0,2592	0,2720		
	GC	85	80,85	0,5247	0,4991		
	CC	35	37,08	0,2161	0,2289		

Окончание Таблицы 7.1.

<i>IL10 A-1082G</i> N=154	A	171		0,5552				
	G	137		0,4448				
	AA	63	47,47		0,4091	0,3082	25,67	0,0000
	AG	45	76,06		0,2922	0,4939		
	GG	46	30,47		0,2987	19,79		
<i>IL10 C-592A</i> N=161	C	231		0,7174				
	A	91		0,2826				
	CC	84	82,86		0,5217	0,5147	0,20	0,6949
	CA	63	65,28		0,3913	0,4055		
	AA	14	12,86		0,0870	0,0798		

Примечание. *N.O.* и *N.E.* - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; *P_{gen}* - частота аллельного варианта гена в долях единицы; *H_{obs}* и *H_{exp}* - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; *P* - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса)

Таблица 7.2.

Частоты генотипов цитокинов в группах больных РА и практически здоровых женщин Западной Сибири.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациенты с РА (%)	Здоровые (%)	OR	95% CI
		1	2		
<i>TNFα C-863A</i> N ¹ =162 N ² =362	CC	116(71,61)	267(73,76)	0.90	0,58-1,39
	CA	43(26,54)	90(24,86)	1.09	0,70-1,70
	AA	3(1,85)	5(1,38)	1.35	0,25-6,54
<i>TNFα G-308A</i> N ¹ =162 N ² =374	GG	116(71,61)	310(82,89)	0.52*	0,33-0,82
	GA	44(27,16)	60(16,04)	1.95**	1,22-3,11
	AA	2(1,23)	4(1,07)	1.16	0,15-7,40
<i>TNFα G-238A</i> N ¹ =162 N ² =346	GG	153(94,45)	315(91,04)	1.67	0,74-3,88
	GA	9(5,56)	30(8,67)	0.62	0,27-1,40
	AA	0	1(0,29)	0.00	0,00-37,15
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =159 N ² =353	TT	71(44,66)	142(40,23)	1.20	0,81-1,78
	TC	65(40,88)	164(46,46)	0.80	0,54-1,18
	CC	23(14,46)	47(13,31)	1.10	0,62-1,95
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =162 N ² =356	CC	92(56,79)	211(59,27)	0.90	0,61-1,34
	CT	64(39,51)	125(35,11)	1.21	0,81-1,80
	TT	6(3,70)	20(5,62)	0.65	0,23-1,74
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =162 N ² =352	GG	42(25,92)	98(27,84)	0.91	0,58-1,41
	GC	85(52,47)	172(48,86)	1.16	0,78-1,71
	CC	35(21,61)	82(23,30)	0.91	0,57-1,45
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =154 N ² =190	AA	63(40,91)	50(26,31)	1.94***	1,20-3,14
	AG	45(29,22)	99(52,11)	0.38****	0,24-0,61
	GG	46(29,87)	41(21,58)	1.55	0,92-2,60
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =161 N ² =346	CC	84(52,17)	216(62,43)	0.66*****	0,44-0,98
	CA	63(39,13)	122(35,26)	1.18	0,79-1,77
	AA	14(8,70)	8(2,31)	4.02*****	1,54-10,73

Примечание. * $X^2=8.14$ p 0.0043, ** $X^2=8.24$ p 0.0041, *** $X^2=7.56$ p 0.0059, **** $X^2=17.37$ p 0.00003, ***** $X^2=4.37$ p 0.0366, ***** $X^2=9.30$ p 0.0022 с поправкой на непрерывность Йетса

В соответствии с рабочей классификацией и номенклатурой РА, принятой на заседании пленума Ассоциации Ревматологов России 30 сентября 2007 года [27], выделяют серопозитивный и серонегативный РА, причем приблизительно у 80% больных с таким диагнозом в крови присутствует ревматоидный фактор

(РФ), при наличии которого диагностируется серопозитивный ревматоидный артрит. В нашей группе ревматоидный фактор определялся в крови у 122 женщин (75,78 %) и 39 (24,22%) женщин считались серонегативными. Серопозитивная форма РА отличается более активной и агрессивной прогрессией болезни и связана с иммунными механизмами, включающие действия хемокинов и цитокинов. Распределение частот генотипов анализируемых генов цитокинов у серопозитивных и серонегативных пациенток представлено в таблице 7.3. Показано, что достоверные различия в распределении частот генотипов гена *TNF α -308* сохраняются только для группы серонегативных пациенток относительно здоровых, причем значения отношения шансов при выделении серонегативной группы возрастают по сравнению с общей группой больных: *TNF α -308 GG* (OR=0,33 P=0,0026), *TNF α -308 GA* (OR=3.27 P= 0,0012). В группе серопозитивных пациенток выявляются достоверные различия относительно здоровых женщин только по двум полиморфным позициям гена *IL-10*. У пациенток возрастает частоты генотипов *IL-10 -1082AA* и *IL-10-592AA* (OR=1,85 P= 0,0184 и OR=4,61 P= 0,0010 соответственно) и снижены частоты с более высоким уровнем экспрессии *IL-101082AG* и *IL-10-592CC* (OR=0,34 P= 0,00003 и OR=0,62 P= 0,0325 соответственно). Нет явных достоверных различий между группами серопозитивных и серонегативных больных, однако выявляется тенденция снижения частоты *IL-4-590 CC*, ассоциированного со сниженным уровнем продукции противовоспалительного цитокина (OR=0,43 P= 0,0525) и увеличение частоты *IL-6-174GG* ассоциированный с более высоким уровнем продукции провоспалительного цитокина (OR=2,96 P= 0,0502).

Ревматоидный артрит обычно сопровождается множеством внесуставных проявлений. У 20-30 % больных ревматоидным артритом выявляются ревматоидные узелки. Они считаются специфичными для ревматоидного артрита и рассматриваются как один из диагностических критериев, ассоциированный с тяжелым течением заболевания. В нашей группе наличие узелков было диагностировано у 38 (28,15%) пациенток из 135 пациенток, описанных по этому критерию. Различий в частотах генов цитокинов между этими группами выявлено

не было, что может быть связано с малой численностью группы пациенток с наличием узелковых образований. Выявлены различия в частотах генотипов цитокинов между пациентами с РА без ревматоидных узелков и здоровыми (таблица 7.4), аналогичные общей группе больных относительно здоровых, причем значения отношения шансов развития патологии или резистентности к болезни увеличиваются. Частота генотипа дикого типа *TNF α -308 GG* снижена у пациенток с РА без наличия узелков, а частота гетерозиготного генотипа в этой полиморфной позиции, напротив, возрастает в этой группе пациенток относительно здоровых (OR=0,48 P= 0,0174 и OR=2,12 P= 0,0343 соответственно). У пациентов этой группы возрастают частоты гомозиготных генотипов *IL-101082AA* и *IL-10-592AA*, (OR=2,06 P= 0,0097 и OR=4,37 P= 0,0039 соответственно) и снижены частоты *IL-101082AG* и *IL-10-592CC* (OR=0,42 P= 0,00018 и OR=0,58 P= 0,0237 соответственно). В группе пациенток с наличием ревматоидных узелков сохраняется снижение частоты гетерозиготного генотипа *IL-101082AG* относительно здоровых (OR=0,37 P= 0,0174) и выявляется повышение частоты *IL-101082GG* генотипа относительно здоровых (OR=2,42 P= 0,0343).

Таблица 7.3 .

Анализ полиморфизма генов цитокинов у серопозитивных и серонегативных пациентов с РА

Полиморфная позиция	генотипы	РА серо- позитивный (%)	OR 1/3	95% CI	РА серо- негативный (%)	OR 2/3	95% CI	Здоровые (%)	OR 1/2	95% CI
		1			2		3			
<i>TNFA C-863A</i> N ¹ =122 N ² =39 N ³ =362	CC	88(72,13)	0,92	0,57-1,50	27(69,23)	0,80	0,37-1,75	267(73,76)	1,15	0,49-2,70
	CA	32(26,23)	1,07	0,65-1,76	11(28,21)	1,19	0,53-2,61	90(24,86)	0,91	0,38-2,19
	AA	2(1,64)	1,19	0,16-7,01	1(2,56)	1,88	0,22-15,49	5(1,38)	0,63	0,04-18,17
<i>TNFA G-308A</i> N ¹ =122 N ² =39 N ³ =374	GG	91(74,59)	0,61	0,36-1,02	24(61,54)	0,33 ^{*****}	0,16-0,70	310(82,89)	1,83	0,80-4,21
	GA	29(23,77)	1,63	0,96-2,77	15(38,46)	3,27 ^{*****}	1,53-6,95	60(16,04)	0,50	0,22-1,15
	AA	2(1,64)	1,54	0,19-9,91	0	0,00	0,00-15,17	4(1,07)	00	00
<i>TNFA G-238A</i> N ¹ =122 N ² =39 N ³ =346	GG	114(93,44)	1,40	0,60-3,42	38(97,44)	3,74	0,52-75,68	315(91,04)	0,38	0,02-3,12
	GA	8(6,56)	0,74	0,30-1,75	1(2,56)	0,28	0,01-1,99	30(8,67)	2,67	0,32-58,67
	AA	0	0,00	0,00-49,42	0	0,00	0,0-157,08	1(0,29)	00	00
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =121 N ² =37 N ³ =353	TT	58(47,93)	1,37	0,88-2,12	13(35,13)	0,80	0,37-1,72	142(40,23)	1,70	0,74-3,91
	TC	47(38,84)	0,73	0,47-1,14	17(45,95)	0,98	0,47-2,03	164(46,46)	1,17	0,51-2,71
	CC	16(13,23)	0,99	0,51-1,89	7(18,92)	1,52	0,57-3,89	47(13,31)	0,91	0,31-2,75
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =122 N ² =39 N ³ =356	CC	64(52,46)	0,76	0,49-1,17	28(71,79)	1,25	0,80-3,87	211(59,27)	0,43 ^{*****}	0,18-1,01
	CT	53(43,44)	1,42	0,91-2,20	10(25,65)	0,64	0,28-1,42	125(35,11)	2,23	0,94-5,39
	TT	5(4,10)	0,72	0,23-2,08	1(2,56)	0,44	0,02-3,25	20(5,62)	1,62	0,17-37,90
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =122 N ² =39 N ³ =352	GG	37(30,33)	1,13	0,70-1,81	5(12,82)	0,38	0,13-1,06	98(27,84)	2,96 ^{*****}	1,00-9,39
	GC	59(48,36)	0,98	0,64-1,51	25(64,10)	1,87	0,90-3,93	172(48,86)	0,52	0,23-1,17
	CC	26(21,31)	0,89	0,52-1,51	9(23,08)	0,99	0,42-2,28	82(23,30)	0,90	0,35-2,34
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =118 N ² =35 N ³ =190	AA	47(39,83)	1,85 [*]	1,10-3,12	15(38,47)	2,10	0,94-4,69	50(26,31)	0,88	0,38-2,05
	AG	32(27,12)	0,34 ^{**}	0,20-0,58	13(33,33)	0,54	0,24-1,21	99(52,11)	0,63	0,26-1,51
	GG	39(33,05)	1,79	0,04-3,11	7(18,92)	0,91	0,33-2,38	41(21,58)	1,97	0,74-5,47
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =122 N ² =38 N ³ =346	CC	62(50,82)	0,62 ^{**}	0,40-0,96	22(57,89)	0,83	0,40-1,72	216(62,43)	0,75	0,34-1,67
	CA	48(39,34)	1,19	0,76-1,86	15(39,47)	1,20	0,57-2,50	122(35,26)	0,99	0,44-2,24
	AA	12(9,84)	4,61 ^{****}	1,70-12,71	1(2,64)	1,14	0,15-8,86	8(2,31)	4,04	0,51-85,87

Примечание. * $\chi^2=5,55$ p 0,0184, ** $\chi^2=17,59$ p 0,00003, *** $\chi^2=1,57$ p 0,0325, **** $\chi^2=10,71$ p 0,0010, ***** $\chi^2=9,071$ p 0,0026, ***** $\chi^2=10,48$ p 0,0012, ***** $\chi^2=3,76$ p 0,0525, ***** $\chi^2=3,83$ p 0,0502 с поправкой на непрерывность Йетса.

Таблица 7.4.

Анализ полиморфизма генов цитокинов у пациентов с РА с наличием и отсутствием ревматоидных узелков

Полиморфная позиция	генотипы	Пациентки с наличием узелков (%)	OR 1/3	95% CI	Пациентки с отсутствием узелков (%)	OR 2/3	95% CI	Здоровые (%)	OR 1/2	95% CI
<i>TNFA C-863A</i> N ¹ =38 N ² =97 N ³ =362	CC	29(76,32)	1,15	0,50-2,71	71(73,20)	0,97	0,57-1,67	267(73,76)	1,18	0,46-3,10
	CA	8(21,05)	0,81	0,33-1,92	25(25,77)	1,05	0,61-1,80	90(24,86)	0,77	0,38-2,05
	AA	1(2,63)	1,93	0,22-15,80	1(1,03)	1,93	0,23-15,89	5(1,38)	2,59	0,00-97,91
<i>TNFA G-308A</i> N ¹ =38 N ² =97 N ³ =374	GG	27(71,05)	0,51	0,23-1,15	68(70,10)	0,48***	0,28-0,83	310(82,89)	1,05	0,43-2,59
	GA	10(26,32)	1,87	0,80-4,28	28(28,87)	2,12****	1,22-3,68	60(16,04)	0,88	0,35-2,20
	AA	1(2,63)	2,50	0,22-21,40	1(1,03)	0,96	0,10-7,52	4(1,07)	2,59	0,00-97,91
<i>TNFA G-238A</i> N ¹ =38 N ² =97 N ³ =346	GG	36(94,74)	1,77	0,39-11,17	93(95,88)	2,29	0,74-7,85	315(91,04)	0,77	0,11-6,40
	GA	2(5,26)	0,59	0,09-2,67	4(4,12)	0,45	0,13-1,40	30(8,67)	1,29	0,16-8,74
	AA	0	0,00	0,00-161,3	0	0,00	0,00-62,28	1(0,29)		
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =38 N ² =97 N ³ =353	TT	15(39,47)	0,98	0,47-2,03	48(49,48)	1,46	0,90-2,34	142(40,23)	0,67	0,29-1,52
	TC	17(44,74)	0,93	0,45-1,92	35(36,08)	0,78	0,47-1,28	164(46,46)	1,43	0,62-3,29
	CC	6(15,79)	1,22	0,43-3,27	14(14,44)	1,10	0,55-2,18	47(13,31)	1,11	0,35-3,46
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =38 N ² =97 N ³ =356	CC	21(55,26)	0,85	0,41-1,75	52(53,61)	0,79	0,49-1,28	211(59,27)	1,07	0,47-2,43
	CT	16(42,11)	1,34	0,65-2,78	41(42,27)	1,35	0,83-2,19	125(35,11)	0,99	0,43-2,27
	TT	1(2,63)	0,45	0,02-3,35	4(4,12)	0,72	0,20-2,31	20(5,62)	0,63	0,03-6,31
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =38 N ² =97 N ³ =352	GG	14(30,33)	1,51	0,71-3,20	24(24,74)	0,85	0,49-1,47	98(27,84)	1,77	0,74-4,27
	GC	19(48,36)	1,05	0,51-2,15	46(47,42)	0,94	0,59-1,52	172(48,86)	1,11	0,49-2,51
	CC	5(21,31)	0,50	0,17-1,40	27(27,84)	1,27	0,74-2,17	82(23,30)	0,39	0,52-1,20
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =35 N ² =92 N ³ =190	AA	11(31,43)	1,28	0,54-2,99	39(42,39)	2,06*****	1,18-3,60	50(26,31)	0,62	0,25-1,53
	AG	10(28,57)	0,37*	0,16-0,86	29(31,52)	0,42*****	0,24-0,74	99(52,11)	0,87	0,34-2,20
	GG	14(40,00)	2,42**	1,06-5,52	24(26,09)	1,28	0,69-2,38	41(21,58)	1,89	0,77-4,64
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =38 N ² =96 N ³ =346	CC	19(50,00)	0,60	0,29-1,24	47(48,96)	0,58*****	0,36-0,93	216(62,43)	1,04	0,46-2,36
	CA	17(44,74)	1,49	0,72-3,07	40(41,67)	1,31	0,81-2,13	122(35,26)	1,13	0,50-2,58
	AA	2(5,26)	2,35	0,50-10,33	9(9,37)	4,37*****	1,49-12,87	8(2,31)	0,54	0,08-2,87

Примечание. * $\chi^2 = 5,65$ p 0,0174, ** $\chi^2 = 4,48$ p 0,0343, *** $\chi^2 = 7,16$ p 0,0074, **** $\chi^2 = 7,51$ p 0,0061, ***** $\chi^2 = 6,69$ p 0,0097, ***** $\chi^2 = 9,78$ p 0,0018, ***** $\chi^2 = 5,11$ p 0,0237, ***** $\chi^2 = 8,32$ p 0,0039 с поправкой на непрерывность Йетса

РА относится к заболеваниям соединительной ткани, которое может приводить к поражению нервной системы человека, одним из таких внесуставных проявлений заболевания является полинейропатия [10]. Механизм возникновения полинейропатии состоит из двух основных компонентов: нарушение питания нерва и нарушение кровообращения в нервной ткани, в результате чего нервные волокна страдают как от недостатка питательных веществ, так и от гипоксии. В ряде исследований показано, что степень клинических проявлений полинейропатии и уровня нейропатической боли у пациентов РА коррелирует с уровнем экспрессии провоспалительных цитокинов в периферических нервных волокнах [169]. В группе наших пациенток признаки полинейропатии выявлены у 52 пациенток (38,5%). Нами не было выявлено достоверных различий по частотам генотипов цитокинов между двумя анализируемыми группами, разделенными по принципу наличия и отсутствия полинейропатии (таблица 7.5). Выявлены различия в частотах генотипов цитокинов между пациентами с РА и наличием полинейропатии и здоровыми, аналогичные общей группе больных относительно здоровых. Частота генотипа дикого типа *TNF α -308 GG* снижена у пациенток с РА с проявлениями полинейропатии, а частота гетерозиготного генотипа в этой полиморфной позиции, напротив, возрастает в этой группе пациенток относительно здоровых (OR=0,36 P= 0,0017 и OR=2,77 P= 0,0022 соответственно). У пациентов этой группы возрастают частоты гомозиготных генотипов *IL-10 -1082AA* и *IL-10-592AA*, ответственные за более низкий уровень транскрипционной активности (OR=2,28 P= 0,0186 и OR=5,63 P= 0,0026 соответственно) и снижены частоты *IL-101082AG* и *IL-10-592CC* (OR=0,41 P= 0,0115 и OR=0,49 P= 0,0273 соответственно). В группе пациенток без выраженной полинейропатии сохраняется снижение частоты гетерозиготного генотипа *IL-101082AG* относительно здоровых (OR=0,41 P= 0,0023).

Таблица 7.5.

Анализ полиморфизма генов цитокинов у пациентов с РА с наличием и отсутствием полинейропатии.

Полиморфная позиция	генотипы	Пациентки с наличием полинейропатии (%)	OR 1/3	95% CI	Пациентки с отсутствием полинейропатии (%)	OR 2/3	95% CI	Здоровые (%)	OR 1/2	95% CI
<i>TNFA C-863A</i> N ¹ =52 N ² =83 N ³ =362	CC	42(80,77)	1,49	0,69-3,32	58(69,88)	0,83	0,47-1,44	267(73,76)	1,81	0,73-4,54
	CA	9(17,31)	0,63	0,28-1,41	24(28,92)	1,23	0,70-2,16	90(24,86)	0,51	0,20-1,31
	AA	1(1,92)	1,40	0,12-11,68	1(1,20)	0,87	0,06-6,36	5(1,38)	1,61	0,00-60,36
<i>TNFA G-308A</i> N ¹ =52 N ² =83 N ³ =374	GG	33(63,46)	0,36*	0,18-0,70	62(74,70)	0,61	0,34-1,11	310(82,89)	0,59	0,26-1,33
	GA	18(34,62)	2,77**	1,40-5,46	20(24,09)	1,66	0,90-3,05	60(16,04)	1,67	0,73-3,83
	AA	1(1,92)	1,81	0,20-15,70	1(1,20)	1,13	0,13-9,95	4(1,07)	1,61	0,00-60,36
<i>TNFA G-238A</i> N ¹ =52 N ² =83 N ³ =346	GG	48(92,31)	1,18	0,37-4,13	81(97,59)	3,99	0,90-24,61	315(91,04)	0,30	0,04-1,96
	GA	4(7,69)	0,88	0,25-2,77	2(2,41)	0,26	0,04-1,15	30(8,67)	3,38	0,50-27,71
	AA	0	0,00	0,00-117,2	0	0,00	0,00-72,90	1(0,29)		
<i>IL1 T-31C</i> N ¹ =52 N ² =83 N ³ =353	TT	24(46,15)	1,27	0,68-2,38	39(46,99)	1,32	0,79-2,19	142(40,23)	0,47	0,45-2,05
	TC	22(42,31)	0,85	0,45-1,58	30(36,14)	0,65	0,39-1,10	164(46,46)	1,30	0,60-2,80
	CC	6(11,54)	0,87	0,31-2,27	14(16,87)	1,32	0,65-2,64	47(13,31)	0,64	0,20-1,96
<i>IL4 C-590T</i> N ¹ =52 N ² =83 N ³ =356	CC	30(57,69)	0,94	0,50-1,76	43(51,81)	0,74	0,44-1,23	211(59,27)	1,27	0,60-2,71
	CT	20(38,46)	1,16	0,61-2,19	37(44,58)	1,49	0,89-2,45	125(35,11)	0,78	0,36-1,67
	TT	2(3,8)	0,67	0,11-3,11	3(3,61)	0,63	0,15-2,31	20(5,62)	1,07	0,12-8,22
<i>IL6 G-174C</i> N ¹ =52 N ² =83 N ³ =352	GG	18(34,61)	1,37	0,71-2,65	20(24,09)	0,82	0,45-1,48	98(27,84)	1,67	0,73-3,83
	GC	25(48,08)	0,97	0,52-1,80	40(48,19)	0,97	0,59-1,61	172(48,86)	1,00	0,47-2,11
	CC	9(17,31)	0,69	0,30-1,54	23(27,72)	1,26	0,71-2,24	82(23,30)	0,55	0,21-1,39
<i>IL10 A-1082G</i> N ¹ =49 N ² =78 N ³ =190	AA	22(44,90)	2,28***	1,13-4,59	28(35,90)	1,57	0,86-2,86	50(26,31)	1,46	0,66-3,22
	AG	15(30,61)	0,41****	0,20-0,83	24(30,77)	0,41*****	0,22-0,74	99(52,11)	0,99	0,43-2,31
	GG	12(24,49)	1,18	0,53-2,60	26(33,33)	1,82	0,97-3,39	41(21,58)	0,65	0,27-1,55
<i>IL10 C-592A</i> N ¹ =51 N ² =83 N ³ =346	CC	23(45,10)	0,49****	0,26-0,93	43(51,81)	0,65	0,39-1,08	216(62,43)	0,76	0,36-1,63
	CA	22(43,14)	1,39	0,74-2,63	35(42,17)	1,34	0,80-2,24	122(35,26)	1,04	0,48-2,23
	AA	6(11,76)	5,63*****	1,64-18,97	5(6,02)	2,71	0,75-9,44	8(2,31)	2,08	0,52-8,43

Примечание. * $X^2=9,78$ p 0,0017, ** $X^2=9,32$ p 0,0022, *** $X^2=5,54$ p 0,0186, **** $X^2=6,38$ p 0,0115, ***** $X^2=4,87$ p 0,0273, ***** $X^2=9,06$ p 0,0026, ***** $X^2=9,30$ p 0,0023, с поправкой на непрерывность Йетса

7.2. Сравнительный анализ распределения генотипов генов матричных металлопротеиназ у женщин с ревматоидным артритом

При развитии РА формируется особый тип воспаления, в котором немаловажную роль играют деструктивные процессы в соединительной ткани. Среди ферментов системы протеолиза наибольшее значение принадлежит семейству матричных металлопротеиназ (ММР), которые действуют на коллаген и протеогликановый матрикс, разрушая основное внеклеточное вещество соединительной ткани [405]. В процесс формирования эрозии вовлечено несколько подсемейств ММР, которые играют основную роль в разрушении ЕСМ хрящевой, субхондральной и собственно соединительной тканей [144]. Мы проанализировали ассоциированность полиморфизма матричных металлопротеиназ *MMP 2* в позиции *-1306*, *MMP3* в позиции *-1171* и *MMP 9* в позиции *-1562* у пациенток с РА. Частоты генотипов *MMP 2 C(-1306)T*, *5A(-1171)6A* гена *MMP3* и *C (-1562) T* гена *MMP9* в группе пациенток и здоровых находятся в равновесии Харди-Вайнберга (таблица 5.6, 7.6).

Таблица 7.6.

Проверка распределения генотипов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* на равновесие Харди-Вайнберга у пациенток с РА.

ПОЛИМОРФИЗМЫ	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	X ²	P	
<i>MMP2 C-1306T</i> N=159	<i>C</i>	226	0,7107			3,60	0,0832	
	<i>T</i>	92	0,2893					
	<i>CC</i>	95	90,57		0,5975			0,5696
	<i>TC</i>	36	58,87		0,2264			0,2703
	<i>TT</i>	28	9,57		0,1761			0,1601
<i>MMP3-5A6A</i> N=158	<i>6</i>	183	0,5791			0,42	0,5150	
	<i>5</i>	133	0,4209					
	<i>66</i>	55	52,99		0,3481			0,3354
	<i>56</i>	73	77,02		0,4620			0,4875
	<i>55</i>	30	27,99		0,1898			0,1771
<i>MMP9 C-1562T</i> N=162	<i>C</i>	261	0,8056			0,19	0,6153	
	<i>T</i>	63	0,1944					
	<i>CC</i>	106	105,13		0,6543			0,6489
	<i>CT</i>	49	50,75		0,3025			0,3133
	<i>TT</i>	7	6,13		0,0432			0,0378

Примечание. *N.O.* и *N.E.* - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; *P_gen* - частота аллельного варианта гена в долях единицы; *H_obs* и *H_exp* - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов;; *P* - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса)

Анализ ассоциированности полиморфизма промоторных регионов генов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* выявил, что в группе здоровых женщин достоверно чаще встречается гомозиготный генотип *MMP36A6A*, ответственный за более низкий уровень белкового продукта (OR =0,59, P =0,0376) (таблица 7.7). Деление пациенток на группы по наличию/ отсутствию в крови РФ, превышающее референсные значения (таблица 7.8) не сохраняет выявленных в общей группе достоверных различий между двумя группами и здоровыми в этой полиморфной позиции. Видна тенденция снижения частоты *MMP36A6A* генотипа в группе серопозитивных больных относительно здоровых (OR =0,59, P= 0,0584), что, вероятно может быть связано с уменьшением численности группы. Кроме того, частота *MMP2-1306TT* генотипа в группе серопозитивных пациентов достоверно выше частоты этого генотипа у здоровых (OR =3,05 P= 0,0017). Между группами серопозитивных и серонегативных пациентов достоверных различий в частотах генотипов анализируемых генов выявлено не было. Деление пациенток на группы с наличием узелковых образований и без таковых не показало различий между группами (таблица 7.9). Кроме того, для обеих групп относительно здоровых характерны достоверные различия, показанные для общей группы больных РА относительно здоровых женщин – снижение у пациенток гомозиготного генотипа *MMP36A6A* (OR =0,29, P= 0,0062 у пациенток с наличием ревматоидных узелков и OR =0,52, P = 0,0295 у пациенток с отсутствием таковых). В обеих группах относительно здоровых повышена частота *MMP2 -1306 TT* гомозиготного варианта гена (OR =2,94 P = 0,0498 у пациенток с наличием ревматоидных узелков и OR =3,08 P = 0,0030 у пациенток с отсутствием таковых).

Не выявлено достоверных различий между группами пациенток с РА с наличием и отсутствием полинейропатии (таблица 7.10). Для обеих групп сохраняется снижение частоты гомозиготного генотипа *MMP36A6A* (OR =0,37, P= 0,0085 у пациенток с наличием полинейропатии и OR =0,56, P= 0,0319 у пациенток с отсутствием полинейропатии). Для пациенток с РА и сопутствующей полинейропатией характерно повышение частоты *MMP3 5A6A* гетерозиготного варианта гена (OR =2,10 P= 0,0375) относительно здоровых

женщин. При отсутствии полинейропатии у пациенток с РА повышается частота гомозиготного варианта *MMP2* гена с более низким уровнем экспрессии - *MMP2-1306TT* (OR =3,45 P =0,0012) относительно здоровых женщин.

Таблица 7.7.

Анализ частоты генотипов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* у пациенток с РА относительно здоровых женщин.

полиморфизм	РА (%)	Здоровые (%)	OR	95%CI
<i>MMP2-1306</i>	N=159	N=224		
<i>CC</i>	95(59,75)	133 (59,38)	1,02	0,66-1,57
<i>CT</i>	36 (22,64)	75(33,48)	0,91	0,58-1,44
<i>TT</i>	28(17,61)	16(7,14)	1,26	0,56-2,81
<i>MMP3-1171</i>	N=158	N=128		
<i>6A6A</i>	55(34,81)	61(47,66)	0,59*	0,35-0,97
<i>5A6A</i>	73(46,20)	48(37,50)	1,43	0,87-2,37
<i>5A5A</i>	30(18,98)	19(14,84)	1,34	0,69-2,64
<i>MMP9-1562</i>	N=162	N=329		
<i>CC</i>	106(65,43)	229(69,60)	0,83	0,54-1,26
<i>CT</i>	49(30,25)	85(25,84)	1,24	0,80-1,93
<i>TT</i>	7(4,32)	15(4,56)	0,95	0,34-2,53

Примечание. * $\chi^2=4,32$ P 0,0376, с учетом поправки Йейтса

Таблица 7.8.

Распределение частот генотипов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* у пациенток с серопозитивной и серонегативной формами РА.

Полиморфная позиция		Серопозитивный РА	Серонегативный РА	здоровые	OR 1/ 2	95%CI	OR 1/3	95%CI	OR 2/3	95%CI
		1	2	3						
<i>MMP2-1306</i> N ¹ =121 N ² =37 N ³ =224	<i>CC</i>	70(57,85)	25(67,57)	133 (59,38)	0,66	0,28-1,53	0,94	0,58-1,51	1,43	0,65-3,19
	<i>CT</i>	28(23,14)	7(18,92)	75(33,48)	1,29	0,47-3,62	0,60	0,35-1,02	0,40	0,15-1,02
	<i>TT</i>	23(19,01)	5(13,51)	16(7,14)	1,50	0,49-4,93	3,05*	1,47-6,37	2,03	0,60-6,47
<i>MMP3-1171</i> N ¹ =120 N ² =38 N ³ =128	<i>6A6A</i>	42(35,00)	13(34,21)	61(47,66)	1,04	0,45-2,40	0,59**	0,34-1,02	0,57	0,25-1,29
	<i>5A6A</i>	56(46,67)	17(44,74)	48(37,50)	1,08	0,49-2,40	1,46	0,85-2,50	1,35	0,61-2,99
	<i>5A5A</i>	22(18,33)	8(21,05)	19(14,84)	0,84	0,31-2,30	1,29	0,63-2,66	1,53	0,55-4,16
<i>MMP9-1562</i> N ¹ =122 N ² =39 N ³ =329	<i>CC</i>	82(67,21)	23(58,98)	229(69,60)	1,43	0,64-3,19	0,90	0,56-1,43	0,63	0,30-1,31
	<i>CT</i>	35(28,69)	14(35,89)	85(25,84)	0,72	0,31-1,65	1,15	0,71-1,88	1,61	0,75-3,40
	<i>TT</i>	5(4,10)	2(5,13)	15(4,56)	0,79	0,13-6,17	0,92	0,29-2,79	1,13	0,01-5,49

Примечание. * $\chi^2 = 9,88$ $P 0,00017$, ** $\chi^2 = 3,58$ $P 0,0584$ с учетом поправки Йейтса

Таблица 7.9 .

Анализ полиморфизма генов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* у пациентов с РА с наличием и отсутствием ревматоидных узелков

Полиморфная позиция		РА с ревматоидными узелками (%)	РА без ревматоидных узелков (%)	Здоровые (%)	OR 1/2	95%CI	OR 1/3	95%CI	OR 2/3	95%CI
		1	2	3						
<i>MMP2</i> -1306 N ¹ =38 N ² =94 N ³ =224	<i>CC</i>	19(50,00)	55(58,51)	133 (59,38)	0,71	0,31-1,62	0,67	0,33-1,24	0,96	0,57-1,62
	<i>CT</i>	12(31,58)	21(22,34)	75(33,48)	1,60	0,64-4,01	0,92	0,41-2,02	0,57	0,31-1,03
	<i>TT</i>	7(18,42)	18(19,15)	16(7,14)	0,95	0,32-2,74	2,94*	1,00-8,39	3,08***	1,41-6,73
<i>MMP3</i> -1171 N ¹ =38 N ² =96 N ³ =128	<i>6A6A</i>	8(21,05)	31(32,29)	61(47,66)	0,56	0,56-1,47	0,29**	0,11-0,73	0,52****	0,29-0,94
	<i>5A6A</i>	21(55,26)	46(47,92)	48(37,50)	1,34	0,59-3,06	2,06	0,93-4,57	1,53	0,87-2,72
	<i>5A5A</i>	9(23,69)	19(19,79)	19(14,84)	1,26	0,46-3,36	1,78	0,66-4,71	1,42	0,67-3,01
<i>MMP9</i> -1562 N ¹ =38 N ² =97 N ³ =329	<i>CC</i>	27(71,05)	60(61,86)	229(69,60)	1,51	0,63-3,70	1,07	0,49-2,40	0,71	0,43-1,71
	<i>CT</i>	9(23,68)	32(32,99)	85(25,84)	0,63	0,24-1,60	0,89	0,37-2,06	1,41	0,84-2,37
	<i>TT</i>	2(5,27)	5(5,15)	15(4,56)	1,02	0,13-6,36	1,16	0,00-5,65	1,14	0,35-3,46

Примечание. * $\chi^2 = 3,85 P 0,0498$, ** $\chi^2 = 7,48 P 0,00062$, *** $\chi^2 = 8,78 P 0,0030$, **** $\chi^2 = 4,73 P 0,0295$ с учетом поправки Йейтса

Таблица 7.10 .

Анализ полиморфизма генов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* у пациентов
с РА с наличием и отсутствием полинейропатии.

Полиморфная позиция		РА с полинейропатией (%)	РА без полинейропатии (%)	Здоровые (%)	OR 1/2	95% CI	OR 1/3	95% CI	OR 2/3	95% CI
		1	2	3						
<i>MMP2</i> -1306 N ¹ =51 N ² =81 N ³ =224	<i>CC</i>	32(62,74)	42(50,85)	133 (59,38)	1,56	0,72-3,41	1,15	0,59-2,26	0,74	0,43-1,27
	<i>CT</i>	11(21,57)	22(27,16)	75(33,48)	0,74	0,30-1,81	0,55	0,25-1,18	0,74	0,41-1,35
	<i>TT</i>	8(15,69)	17(20,99)	16(7,14)	0,70	0,25-1,92	2,42	0,88-6,49	3,45***	1,56-7,68
<i>MMP3</i> -1171 N ¹ =52 N ² =82 N ³ =128	<i>6A6A</i>	13(25,00)	26(31,71)	61(47,66)	0,72	0,31-1,68	0,37*	0,17-0,97	0,56****	0,27-0,95
	<i>5A6A</i>	29(55,77)	38(46,34)	48(37,50)	1,46	0,69-3,12	2,10**	1,04-4,26	1,44	0,79-2,63
	<i>5A5A</i>	10(19,23)	18(21,95)	19(14,84)	0,85	0,33-2,17	1,37	0,54-3,42	1,61	0,74-3,50
<i>MMP9</i> -1562 N ¹ =52 N ² =83 N ³ =329	<i>CC</i>	31(59,61)	56(67,47)	229(69,60)	0,71	0,33-1,56	0,64	0,34-1,23	0,91	0,52-1,57
	<i>CT</i>	18(34,62)	23(27,71)	85(25,84)	1,38	0,61-3,11	1,52	0,48-2,95	1,10	0,62-1,95
	<i>TT</i>	3(5,77)	4(4,82)	15(4,56)	1,21	0,20-6,77	1,28	0,28-4,96	1,06	0,29-3,54

Примечание. * $\chi^2 = 6,93$ P 0,0085, ** $\chi^2 = 4,32$ P 0,0375, *** $\chi^2 = 10,43$ P 0,0012, **** $\chi^2 = 4,60$ P 0,0319 с учетом поправки Йейтса

7.3. Сравнительный анализ распределения генотипов регуляторных регионов гена фактора роста эндотелия сосудов с развитием и особенностями ревматоидного артрита

Непосредственно деструктивное действие на внутрисуставные ткани оказывает паннус, в котором идет формирование новообразованных сосудов, обеспечивающих приток новых клеток и питательных веществ, а также активированных синовиоцитов и других типов клеток. Паннус, клеточно-соединительнотканый массив которого в десятки раз превышает массу нормальной синовиальной оболочки, обладает признаками опухолеподобного роста и пенетрирует в хрящ, субхондральную кость и связочный аппарат. Полагают, что напоминающие злокачественную опухоль свойства паннуса – длительное поддержание высокой активности клеток даже в отсутствие стимулов, неконтролируемое размножение, отсутствие контактного угнетения роста – обусловлены наличием в его составе упоминавшихся генотипически измененных фибробластоподобных синовиоцитов [236].

Частоты генотипов *C-2578A* и *C+936T VEGFA* соответствует распределению частот в европеоидных популяциях и равновесию Харди-Вайнберга в обеих исследуемых группах (таблицы 5.11, 7.11).

Таблица 7.11.

Проверка распределения генотипов на равновесие Харди-Вайнберга у пациенток с РА.

Полиморфные позиции	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	X ²	P
VEGF-C2578A N=160	C	151	0,4719			1,08	0,1574
	A	169	0,5281				
	CC	31	35,63	0,1938	0,2227		
	CA	89	79,75	0,5562	0,4984		
	AA	40	44,63	0,2500	0,2789		
VEG FC+936T N=161	C	274	0,8509			0,78	0,3487
	T	48	0,1491				
	CC	118	116,58	0,7329	0,7241		
	CT	38	40,84	0,2360	0,2536		
	TT	5	3,58	0,0311	0,0223		

Примечание. N.O. и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen - частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp - наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P - достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса)

Различий в распределении частот *VEGFC-2578A* и *VEGFC+936T* генотипов в оппозитных группах установлено не было. (таблица 7.12). Не выявлено и достоверных различий между серопозитивным и серонегативным РА и между этими группами относительно здоровых женщин по частотам генотипов двух позиций гена *VEGF* (таблица 7.13).

Таблица 7.12

Распределение частот генотипов *VEGFA* в популяции практически здоровых женщин сибирского региона и пациенток с РА

<i>VEGFA</i>		Пациентки с РА %	Здоровые	OR	95%CI
		1	2		
<i>C-2578A</i> N ₁ =160 N ₂ =293	CC	31(19,38)	82(27,99)	0,62	0,38-1,01
	AC	89(55,62)	161(54,95)	1,03	0,68-1,54
	AA	40(25,00)	50(17,06)	1,62	0,99-2,66
<i>C+936T</i> N ₁ =161 N ₂ =297	CC	118(73,29)	217(73,06)	1,01	0,64-1,60
	CT	38(23,60)	69(23,23)	1,02	0,63-1,64
	TT	5(3,11)	11(3,71)	0,83	0,25-2,65

Наличие генотипа *VEGF-2578CC*, частота которого повышена относительно здоровых женщин, является фактором риска развития РА с наличием ревматоидных узелков (OR =2,63 P= 0,0158) (таблица 7.14).

Таблица 7.13.

Распределение частот *VEGFA* генотипов у пациенток с серопозитивной и серонегативной формами РА относительно здоровых.

		Серопозитивный РА (%)	Серонегативный РА (%)	Здоровые (%)	OR 1/2	95%CI	OR 1/3	95%CI	OR 2/3	95%CI
		1	2	3						
<i>C-2578A</i>		N=121	N=38	N=293						
	<i>AA</i>	30(24,79)	10(26,32)	82(27,99)	0,92	0,37-2,31	0,85	0,51-1,41	0,92	0,40-2,08
	<i>AC</i>	65(53,72)	23(60,53)	161(54,95)	0,76	0,34-1,69	0,95	0,61-1,49	1,26	0,60-2,65
	<i>CC</i>	26(21,49)	5(13,15)	50(17,06)	1,81	0,59-5,86	1,33	0,76-2,33	0,74	0,24-2,11
<i>C+936T</i>		N=121	N=39	N=297						
	<i>CC</i>	92(76,03)	25(64,10)	217(73,06)	1,78	0,76-4,13	1,17	0,70-1,97	0,66	0,31-1,41
	<i>CT</i>	24(19,83)	14(35,90)	69(23,23)	0,44	0,19-1,05	0,82	0,47-1,42	1,85	0,86-3,95
	<i>TT</i>	5(4,14)	0	11(3,71)	ns		1,12	0,33-3,59	0,00	0,00-3,63

Таблица 7.14.

Распределение частот *VEGFA* генотипов у пациенток с РА с наличием и отсутствием ревматоидных узелков.

		Пациентки с наличием узелков (%)	Пациентки с отсутствием узелков (%)	Здоровые (%)	OR 1/2	95%CI	OR 1/3	95%CI	OR 2/3	95%CI
		1	2	3						
<i>C-2578A</i>		N=37	N=96	N=293						
	<i>AA</i>	7(18,92)	24(25,00)	82(27,99)	0,70	0,24-1,95	0,60	0,23-1,50	0,86	0,49-1,50
	<i>AC</i>	17(45,95)	55(57,29)	161(54,95)	0,63	0,28-1,45	0,70	0,33-1,46	1,10	0,67-1,80
	<i>CC</i>	13(35,13)	17(17,71)	50(17,06)	2,52	0,98-6,44	2,63*	1,18-5,84	1,05	0,54-1,99
<i>C+936T</i>		N=37	N=97	N=297						
	<i>CC</i>	27(72,97)	76(78,35)	217(73,06)	0,75	0,29-1,95	1,00	0,44-2,31	1,33	0,75-2,39
	<i>CT</i>	8(21,62)	18(18,56)	69(23,23)	1,21	0,43-3,36	0,91	0,36-2,21	0,75	0,40-1,39
	<i>TT</i>	2(5,41)	3(3,09)	11(3,71)	1,79	0,20-13,97	1,49	0,00-2,56	0,83	0,18-3,30

Примечание. * $\chi^2 = 5,82$ $P 0,0158$, с учетом поправки Йетса

7.4. Комплексный анализ полиморфизма исследуемых генов у пациенток с ревматоидным артритом

Поскольку возможное участие продуктов анализируемых нами генов в патогенезе воспаления при РА показан, но вклад отдельных кодирующих белковую продукция генов не высок, проведен скрининг комплексных генотипов у пациенток с РА относительно группы здоровых женщин. 947 уникальных генетических комбинаций позитивно ассоциированы с РА, причем 30 сложных генотипов с уровнем достоверности до 0,001 включительно (таблица 7.15). Выявлено 169 комплексных генотипа со значением отношения шансов развития заболевания выше 10 (специфичность 99,12-100%), из них 92 комплексных генотипа обладают 100% специфичностью к заболеванию и значениями величины отношения шансов 17.98-25.12. Максимальные значения отношения шансов развития РА достигаются в комплексных генотипах *IL1β-31 TC:IL10-592 AA:VEGF-2578 CA* (OR =25,01, P = 0,0017), *TNF-863 CC:IL1β-31 TC:IL10-592 AA:VEGF-2578 CA* (OR =25,01, P = 0,0017), *IL1β-31 TC:IL4-590 CC:VEGF-2578 CA:MMP2-1306 TT* (OR =25,12, P = 0,0008) (таблица 7.16). 1455 генетических комбинаций негативно ассоциированы с заболеванием, 38 из которых со значением отношения шансов развития заболевания меньше 0,05, причем специфичность всех этих комбинаций 100%(таблица 7.17). 128 негативно ассоциированных комбинации с уровнем достоверности менее 0,001, из них со 100% специфичностью 28 комбинаций (таблица 7.18). Для позитивно ассоциированных комплексных генотипов характерно наличие генотипов *IL10-1082AA*, *IL10-592AA*, *VEGF -2578CA* гетерозиготного генотипа или генотипа *VEGF -2578AA*. Негативно ассоциированные комбинации генотипов, напротив, характеризуются наличием в составе гетерозиготного варианта *IL10-1082AG* и гомозиготного генотипа *IL10-592CC*, гетерозиготного *VEGF-2578CA* либо гомозиготного *VEGF-2578CC* варианта гена.

Таблица 7.15.

Индивидуальные позитивные комбинации для РА с уровнем достоверности от 0,0000 до 0,001 включительно

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
TNF-863:IL10-592	CC-AA	161	14(8,70)	344	4(1,16)	8,10	2,62 - 25,01	0,0001	98,84
TNF-238:IL10-1082	GG-AA	154	59(38,31)	130	23(17,69)	2,89	1,66 - 5,03	0,0001	82,31
IL10-1082:VEGF-2578	AA-CA	152	26,32)	129	13(10,08)	3,19	1,62 - 6,27	0,0007	89,92
IL10-1082:MMP2-1306	AA-TT	151	16(10,60)	117	1(0,85)	13,75	1,80 - 105,26	0,0007	99,15
IL10-1082:MMP9-1562	AA-CC	154	44(28,57)	129	12(9,30)	3,90	1,96 - 7,77	0,0000	90,70
IL10-592:VEGF-2578	AA-CA	159	11(6,92)	294	2(0,68)	10,85	2,37 - 49,59	0,0003	99,32
VEGF-2578:MMP2-1306	CA-TT	157	21(13,38)	221	7(3,17)	4,72	1,95 - 11,40	0,0002	96,83
VEGF+936:MMP2-1306	CC-TT	158	24(15,19)	204	10(4,90)	3,47	1,61 - 7,50	0,0010	95,10
TNF-863:TNF-308:IL10-592	CC-GG-AA	161	11(6,83)	344	3(0,87)	8,34	2,29 - 30,31	0,0004	99,13
TNF-863:TNF-238:IL10-592	CC-GG-AA	161	13(8,07)	332	4(1,20)	7,20	2,31 - 22,46	0,0002	98,80
TNF-863:IL10-592:VEGF-2578	CC-AA-CA	159	11(6,92)	294	2(0,68)	10,85	2,37 - 49,59	0,0003	99,32
TNF-863:IL10-592:VEGF+936	CC-AA-CC	160	10(6,25)	253	1(0,40)	16,80	2,13 - 132,55	0,0005	99,60
TNF-863:IL10-592:MMP9-1562	CC-AA-CC	161	10(6,21)	283	2(0,71)	9,30	2,01 - 43,02	0,0010	99,29
TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	154	31(20,13)	129	8(6,20)	3,81	1,68 - 8,63	0,0008	93,80
TNF-308:VEGF-2578:MMP9-1562	GA-CA-CT	160	12(7,50)	288	3(1,04)	7,70	2,14 - 27,72	0,0005	98,96
TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	154	42(27,27)	129	12(9,30)	3,66	1,83 - 7,30	0,0001	90,70
TNF-238:IL10-592:VEGF-2578	GG-AA-CA	159	10(6,29)	282	2(0,71)	9,40	2,03 - 43,44	0,0010	99,29
TNF-238:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CA-TT	157	20(12,74)	214	6(2,80)	5,06	1,98 - 12,92	0,0003	97,20
TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-TT	158	22(13,92)	199	8(4,02)	3,86	1,67 - 8,93	0,0010	95,98
IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CT-TT-CC	159	8(5,03)	217	0(0,00)	24,41	1,40 - 426,06	0,0009	100,00
IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	AA-CA-CC	152	27(17,76)	128	5(3,91)	5,31	1,98 - 14,25	0,0002	96,09
VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CA-TT-CT	157	8(5,10)	216	0(0,00)	24,62	1,41 - 429,80	0,0009	100,00
TNF-863:TNF-238:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-AA-CA	159	10(6,29)	282	2(0,71)	9,40	2,03 - 43,44	0,0010	99,29
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	152	20(13,16)	128	3(2,34)	6,31	1,83 - 21,77	0,0008	97,66
TNF-308:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-CA-CC-CT	157	10(6,37)	216	1(0,46)	14,63	1,85 - 115,48	0,0010	99,54
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	152	26(17,11)	128	5(3,91)	5,08	1,89 - 13,65	0,0004	96,09

Окончание Таблицы 7.15.

IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	TC-CC-CA-TT	154	8(5,19)	216	0(0,00)	25,12	1,44 - 438,65	0,0008	100,00
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	151	22(14,57)	122	3(2,46)	6,76	1,97 - 23,18	0,0005	97,54
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-AA-CA-CC	152	20(13,16)	128	3(2,34)	6,31	1,83 - 21,77	0,0008	97,66
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC-CC	151	21(13,91)	122	3(2,46)	6,41	1,86 - 22,03	0,0009	97,54

Таблица 7.16.

Индивидуальные позитивные комбинации для РА со значениями отношения шансов развития патологии выше 10 и специфичностью 100%.

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
TNF-863:IL1B-31:IL10-592	CC-TC-AA	158	6(3,80)	292	0	24,93	1,40 - 445,59	0,0018	100,00
TNF-863:IL10-592:MMP2-1306	CC-AA-CC	158	7(4,43)	219	0	21,73	1,23 - 383,39	0,0021	100,00
IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578	TC-AA-CA	156	6(3,85)	289	0	25,01	1,40 - 446,92	0,0017	100,00
IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	CC-AA-CA	159	6(3,77)	293	0	24,86	1,39 - 444,18	0,0018	100,00
IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CT-TT-CC	159	8(5,03)	217	0	24,41	1,40 - 426,06	0,0009	100,00
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	AA-AA-CA	152	10(6,58)	128	0	18,94	1,10 - 326,42	0,0023	100,00
VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CA-TT-CT	157	8(5,10)	216	0	24,62	1,41 - 429,80	0,0009	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592	CC-GG-TC-AA	158	5(3,16)	280	0	20,10	1,10 - 365,97	0,0059	100,00
TNF-863:TNF-238:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-AA-CC	158	7(4,43)	212	0	21,04	1,19 - 371,20	0,0024	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	CA-TT-CT-CA	158	6(3,80)	291	0	24,85	1,39 - 444,07	0,0018	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CA-TT-GG-CA	158	6(3,80)	285	0	24,34	1,36 - 434,95	0,0019	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578	CC-TC-AA-CA	156	6(3,85)	289	0	25,01	1,40 - 446,92	0,0017	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:MMP9-1562	CC-TC-AA-CC	158	5(3,16)	278	0	19,96	1,10 - 363,37	0,0060	100,00
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	CC-CC-AA-CA	159	6(3,77)	293	0	24,86	1,39 - 444,18	0,0018	100,00
TNF-863:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-CC-AA-CC	161	6(3,73)	283	0	23,70	1,33 - 423,54	0,0021	100,00
TNF-863:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CT-TT-CC	159	6(3,77)	217	0	18,42	1,03 - 329,43	0,0054	100,00
TNF-863:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-CA-TT	157	6(3,82)	219	0	18,83	1,05 - 336,85	0,0050	100,00
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-AA-AA-CA	152	10(6,58)	128	0	18,94	1,10 - 326,42	0,0023	100,00
TNF-863:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CA-TT-CT	157	6(3,82)	216	0	18,58	1,04 - 332,26	0,0053	100,00

Продолжение Таблицы 7.16.

TNF-308:TNF-238:IL10-592:MMP9-1562	GA-GG-CA-CT	161	6(3,73)	272	0	22,78	1,27 - 407,15	0,0025	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306	GA-CC-CC-CC	159	7(4,40)	220	0	21,69	1,23 - 382,60	0,0021	100,00
TNF-308:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GA-CC-AA-CC	157	6(3,82)	221	0	19,01	1,06 - 339,91	0,0049	100,00
TNF-308:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CT-TT-CC	159	6(3,77)	217	0	18,42	1,03 - 329,43	0,0054	100,00
TNF-308:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	GA-GC-CA-CT	160	6(3,75)	282	0	23,77	1,33 - 424,79	0,0021	100,00
TNF-308:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GA-CA-CA-CT	159	6(3,77)	280	0	23,76	1,33 - 424,55	0,0021	100,00
TNF-308:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CA-TT-CT	157	7(4,46)	216	0	21,58	1,22 - 380,69	0,0022	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578	GG-TC-AA-CA	156	5(3,21)	277	0	20,15	1,11 - 366,87	0,0058	100,00
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	GG-CC-AA-CA	159	5(3,14)	282	0	20,11	1,10 - 366,18	0,0058	100,00
TNF-238:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CT-TT-CC	159	7(4,40)	210	0	20,70	1,17 - 365,30	0,0026	100,00
TNF-238:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-CA-TT	157	7(4,46)	212	0	21,18	1,20 - 373,68	0,0023	100,00
TNF-238:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CA-TT-CT	157	7(4,46)	209	0	20,88	1,18 - 368,42	0,0025	100,00
IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	TC-CC-CA-TT	154	8(5,19)	216	0	25,12	1,44 - 438,65	0,0008	100,00
IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	TC-AA-CA-CC	156	5(3,21)	275	0	20,00	1,10 - 364,23	0,0060	100,00
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	CC-GC-AA-CA	159	5(3,14)	286	0	20,40	1,12 - 371,35	0,0056	100,00
IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	CT-GC-AA-CT	160	5(3,13)	282	0	19,98	1,10 - 363,82	0,0060	100,00
IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AA-CA-CC	159	5(3,14)	280	0	19,97	1,10 - 363,59	0,0060	100,00
IL4-590:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CT-CC-TT-CC	158	6(3,80)	214	0	18,29	1,02 - 327,04	0,0056	100,00
IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CT-CC-TT-CC	158	8(5,06)	202	0	22,87	1,31 - 399,41	0,0012	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:MMP9-1562	CA-GG-GG-CT-CT	162	5(3,09)	280	0	19,59	1,08 - 356,64	0,0064	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:MMP9-1562	CC-GA-GG-GC-CT	162	6(3,70)	275	0	22,88	1,28 - 408,98	0,0024	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:MMP9-1562	CC-GA-GG-CA-CT	161	5(3,11)	272	0	19,15	1,05 - 348,72	0,0068	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	CA-GG-TT-CT-CA	158	6(3,80)	291	0	24,85	1,39 - 444,07	0,0018	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306	CC-GA-CC-CC-CC	159	6(3,77)	220	0	18,67	1,04 - 333,96	0,0052	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GA-GC-CA-CT	160	5(3,13)	282	0	19,98	1,10 - 363,82	0,0060	100,00
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GA-CA-CA-CT	159	5(3,14)	280	0	19,97	1,10 - 363,59	0,0060	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	CA-GG-TT-CT-CA	158	6(3,80)	280	0	23,91	1,34 - 427,35	0,0021	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592	CA-GG-TT-GG-CA	158	6(3,80)	273	0	23,31	1,30 - 416,71	0,0023	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-TC-AA-CA	156	5(3,21)	277	0	20,15	1,11 - 366,87	0,0058	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TC-AA-CC	158	5(3,16)	267	0	19,17	1,05 - 349,05	0,0068	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-CC-AA-CA	159	5(3,14)	282	0	20,11	1,10 - 366,18	0,0058	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-AA-CC	161	6(3,73)	272	0	22,78	1,27 - 407,15	0,0025	100,00
TNF-863:TNF-238:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-CA-TT	157	6(3,82)	212	0	18,23	1,02 - 326,14	0,0056	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF+936	CA-TT-CT-CA-CC	157	6(3,82)	248	0	21,32	1,19 - 381,22	0,0032	100,00

Продолжение Таблицы 7.16.

TNF-863:IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-TC-CC-CA-TT	154	6(3,90)	216	0	18,95	1,06 - 339,01	0,0049	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-TC-AA-CA-CC	156	5(3,21)	275	0	20,00	1,10 - 364,23	0,0060	100,00
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	CC-CC-GC-AA-CA	159	5(3,14)	286	0	20,40	1,12 - 371,35	0,0056	100,00
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-CC-GC-AA-CC	161	5(3,11)	277	0	19,50	1,07 - 355,10	0,0064	100,00
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-CC-AA-CA-CC	159	5(3,14)	280	0	19,97	1,10 - 363,59	0,0060	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306	GA-GG-CC-CC-CC	159	6(3,77)	213	0	18,08	1,01 - 323,39	0,0058	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GA-GG-CC-AA-CC	157	6(3,82)	214	0	18,41	1,03 - 329,20	0,0054	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	GA-GG-GC-CA-CT	160	6(3,75)	271	0	22,84	1,28 - 408,29	0,0025	100,00
TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GA-GG-CA-CA-CT	159	5(3,14)	269	0	19,19	1,05 - 349,37	0,0068	100,00
TNF-308:TNF-238:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CA-TT-CT	157	6(3,82)	209	0	17,98	1,01 - 321,55	0,0059	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-CC-CA-TT	154	7(4,55)	216	0	22,02	1,25 - 388,47	0,0020	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GA-TT-CC-CA-CC	154	6(3,90)	216	0	18,95	1,06 - 339,01	0,0049	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-TT-CC-CC-CT	156	6(3,85)	212	0	18,36	1,03 - 328,32	0,0055	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TC-AA-CA-CC	149	11(7,38)	125	0	20,84	1,22 - 357,34	0,0012	100,00
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CT-AA-CA-CC	152	10(6,58)	128	0	18,94	1,10 - 326,42	0,0023	100,00
TNF-308:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-CC-CA-CC-CT	157	7(4,46)	216	0	21,58	1,22 - 380,69	0,0022	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-CC-CA-TT	154	7(4,55)	209	0	21,31	1,21 - 375,95	0,0023	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TC-AA-CA-CC	156	5(3,21)	264	0	19,20	1,05 - 349,72	0,0068	100,00
TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CT-GC-AA-CT	160	5(3,13)	271	0	19,21	1,05 - 349,68	0,0068	100,00
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CC-AA-CA-CC	159	5(3,14)	269	0	19,19	1,05 - 349,37	0,0068	100,00
TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CT-CC-TT-CC	158	7(4,43)	197	0	19,55	1,11 - 345,08	0,0032	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	TT-CT-GC-AA-CT	157	5(3,18)	277	0	20,02	1,10 - 364,45	0,0059	100,00
IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	TC-CC-CA-CC-TT	153	7(4,58)	198	0	20,32	1,15 - 358,71	0,0028	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	CA-GG-GG-TT-CT-CA	158	6(3,80)	280	0	23,91	1,34 - 427,35	0,0021	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GA-GG-GC-CA-CT	160	5(3,13)	271	0	19,21	1,05 - 349,68	0,0068	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF+936	CA-GG-TT-CT-CA-CC	157	6(3,82)	248	0	21,32	1,19 - 381,22	0,0032	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF+936	CA-GG-TT-CT-CA-CC	157	6(3,82)	241	0	20,72	1,16 - 370,51	0,0036	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-TC-AA-CA-CC	156	5(3,21)	264	0	19,20	1,05 - 349,72	0,0068	100,00

Окончание Таблицы 7.16.

TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-GC-AA-CC	161	5(3,11)	266	0	18,73	1,03 - 341,06	0,0073	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-CC-AA-CA-CC	159	5(3,1)	269	0	19,19	1,05 - 349,37	0,0068	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-CC-CA-TT	154	6(3,90)	209	0	18,34	1,03 - 328,08	0,0055	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-TC-AA-CA-CC	149	11(7,38)	125	0	20,84	1,22 - 357,34	0,0012	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-CT-AA-CA-CC	152	10(6,58)	128	0	18,94	1,10 - 326,42	0,0023	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-GG-CC-CA-CC-CT	157	6(3,82)	209	0	17,98	1,01 - 321,55	0,0059	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-TT-CC-CA-CC-CT	154	6(3,90)	211	0	18,52	1,04 - 331,20	0,0053	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-AA-CA-CC-CC	148	11(7,43)	119	0	19,99	1,17 - 342,84	0,0014	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TT-CT-GC-AA-CT	157	5(3,18)	266	0	19,22	1,06 - 350,04	0,0068	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF+936	CA-GG-GG-TT-CT-CA-CC	157	6(3,82)	241	0	20,72	1,16 - 370,51	0,0036	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-TC-AA-CA-CC-CC	148	11(7,43)	119	0	19,99	1,17 - 342,84	0,0014	100,00

Таблица 7.17.

Индивидуальные негативные комбинации для РА со значениями отношения шансов развития патологии ниже 0,05

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	TC-AG-CC-CC	149	0	125	12(9,60)	0,03	0,00 - 0,52	0,0001	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	TC-AG-CC-TC	148	0	114	10(8,77)	0,03	0,00 - 0,58	0,0002	100,00
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	TC-AG-CC-TC	146	0	113	8(7,08)	0,04	0,00 - 0,74	0,0011	100,00
IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-TC-CT	151	0	116	10(8,62)	0,03	0,00 - 0,58	0,0002	100,00

Продолжение Таблицы 7.17.

TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-TC-GC-AG	151	0	126	9(7,14)	0,04	0,00 - 0,71	0,0007	100,00
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CT-CC	153	0	123	8(6,50)	0,04	0,00 - 0,77	0,0014	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-TC-AG-CC-CC	148	0	120	8(6,67)	0,04	0,00 - 0,78	0,0014	100,00
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CC-CC-CC	151	0	123	10(8,13)	0,04	0,00 - 0,62	0,0003	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-TC-AG-CC-CC	149	0	125	10(8,00)	0,04	0,00 - 0,63	0,0003	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	148	0	114	9(7,89)	0,04	0,00 - 0,65	0,0005	100,00
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CT	153	0	123	13(10,57)	0,03	0,00 - 0,45	0,0000	100,00
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CT	151	0	116	9(7,76)	0,04	0,00 - 0,65	0,0005	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-TC-AG-CC-CC	149	0	125	12(9,60)	0,03	0,00 - 0,52	0,0001	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	148	0	114	10(8,77)	0,03	0,00 - 0,58	0,0002	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	146	0	113	8(7,08)	0,04	0,00 - 0,74	0,0011	100,00
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CT	151	0	116	10(8,62)	0,03	0,00 - 0,58	0,0002	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	TC-CC-AG-CC-CT	150	0	120	8(6,67)	0,04	0,00 - 0,77	0,0013	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	TC-AG-CC-CC-CC	148	0	120	10(8,33)	0,04	0,00 - 0,61	0,0003	100,00
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC	151	0	122	8(6,56)	0,04	0,00 - 0,78	0,0014	100,00
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CC-CC-CC	151	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,69	0,0006	100,00
IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CC-CC-TC-CC	157	0	198	13(6,57)	0,04	0,00 - 0,74	0,0008	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CT	153	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,68	0,0006	100,00
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC-CC	151	0	123	8(6,50)	0,04	0,00 - 0,79	0,0014	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-TC-AG-CC-CC	148	0	120	8(6,67)	0,04	0,00 - 0,78	0,0014	100,00
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC-CC	151	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,69	0,0006	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-TC-AG-CC-CC	149	0	125	10(8,00)	0,04	0,00 - 0,63	0,0003	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-TC	148	0	114	9(7,89)	0,04	0,00 - 0,65	0,0005	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CC-CT	153	0	123	13(10,57)	0,03	0,00 - 0,45	0,0000	100,00
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-TC-CT	151	0	116	9(7,76)	0,04	0,00 - 0,65	0,0005	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CC-CC	148	0	120	8(6,67)	0,04	0,00 - 0,78	0,0014	100,00

Окончание Таблицы 7.17.

TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CC-CT	153	0	123	8(6,50)	0,04	0,00 - 0,77	0,0014	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-CC-AG-CC-CT	150	0	120	8(6,67)	0,04	0,00 - 0,77	0,0013	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CC-CC	148	0	120	10(8,33)	0,04	0,00 - 0,61	0,0003	100,00
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-GG-AG-CC-CC	151	0	122	8(6,56)	0,04	0,00 - 0,78	0,0014	100,00
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AG-CC-CC-CC	151	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,69	0,0006	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-AG-CC-CT	153	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,68	0,0006	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-TC-AG-CC-CC-CC	148	0	120	8(6,67)	0,04	0,00 - 0,78	0,0014	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CC-CC-CT	153	0	123	8(6,50)	0,04	0,00 - 0,77	0,0014	100,00

Таблица 7.18.

Индивидуальные негативные комбинации для РА с уровнем достоверности от 0,0000 до 0,001

Цитокины	Полиморфизм	Пациенты N	Пациенты с данным генотипом (%)	Здоровые N	Здоровые с данным генотипом (%)	OR	OR_CI95	P_TMF2	SP
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	TC-AG-CC-CC	149	0	125	12(9,60)	0,03	0,00 - 0,52	0,0001	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	TC-AG-CC-TC	148	0	114	10(8,77)	0,03	0,00 - 0,58	0,0002	100,00
IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-TC-CT	151	0	116	10(8,62)	0,03	0,00 - 0,58	0,0002	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-TC-GC-AG	151	0	126	9(7,14)	0,04	0,00 - 0,71	0,0007	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-CT-CC-CC	156	0	212	13(6,13)	0,05	0,00 - 0,80	0,0009	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	CC-TC-GC-CC-CA	156	0	282	17(6,03)	0,05	0,00 - 0,81	0,0005	100,00
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CC-CC-CC	151	0	123	10(8,13)	0,04	0,00 - 0,62	0,0003	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-TC-AG-CC-CC	149	0	125	10(8,00)	0,04	0,00 - 0,63	0,0003	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	148	0	114	9(7,89)	0,04	0,00 - 0,65	0,0005	100,00

Окончание Таблицы 7.18.

TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CT	153	0	123	13(10,57)	0,03	0,00 - 0,45	0,0000	100,00
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CT	151	0	116	9(7,76)	0,04	0,00 - 0,65	0,0005	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-TC-AG-CC-CC	149	0	125	12(9,60)	0,03	0,00 - 0,52	0,0001	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	148	0	114	10(8,77)	0,03	0,00 - 0,58	0,0002	100,00
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CT	151	0	116	10(8,62)	0,03	0,00 - 0,58	0,0002	100,00
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	TC-AG-CC-CC-CC	148	0	120	10(8,33)	0,04	0,00 - 0,61	0,0003	100,00
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CC-CC-CC	151	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,69	0,0006	100,00
IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CC-CC-TC-CC	157	0	198	13(6,57)	0,04	0,00 - 0,74	0,0008	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TC-GC-CC-CC	158	0	272	16(5,88)	0,05	0,00 - 0,82	0,0008	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CT	153	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,68	0,0006	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-CC-CC	156	0	205	13(6,34)	0,05	0,00 - 0,77	0,0008	100,00
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC-CC	151	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,69	0,0006	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-TC-AG-CC-CC	149	0	125	10(8,00)	0,04	0,00 - 0,63	0,0003	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-TC	148	0	114	9(7,89)	0,04	0,00 - 0,65	0,0005	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CC-CT	153	0	123	13(10,57)	0,03	0,00 - 0,45	0,0000	100,00
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-TC-CT	151	0	116	9(7,76)	0,04	0,00 - 0,65	0,0005	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CC-CC	148	0	120	10(8,33)	0,04	0,00 - 0,61	0,0003	100,00
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AG-CC-CC-CC	151	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,69	0,0006	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-AG-CC-CT	153	0	123	9(7,32)	0,04	0,00 - 0,68	0,0006	100,00

7.5. Ассоциированность уровня продукции ревматоидного фактора и С – реактивного белка с полиморфизмом анализируемых генов у пациентов с ревматоидным артритом

В лабораторной диагностике течения ревматоидного артрита важным считаются такие показатели, как СРБ, и РФ, повышение которых коррелируют с активностью процессов воспаления при РА. В то же время, цитокиновые медиаторы иммунной системы, такие как интерлейкины, играют непосредственную роль в развитии иммунного воспаления. Мы проанализировали ассоциированность полиморфизма комплекса генов цитокинов *TNF-A863C*; *TNF-A308G*; *TNF-A238G*; *IL1 C-31T*; *IL4-C590T*; *IL6-C174G*; *IL10-A592C*, регуляторных сайтов фактора роста сосудистого эндотелия *VEGF-A2578C*, *VEGF+T936*, вовлеченных в процесс воспаления при РА с сывороточной продукцией биологических маркеров активности РА – РФ и СРБ. Статистический анализ данных по сывороточному уровню белковых продуктов представлен в таблице 7.19.

Таблица 7.19.

Статистические данные анализируемых лабораторных показателей

Стат. показатели	РФ (U/ml)	СРБ (мг/л)
Кол-во обследованных	70	70
высокий уровень лабораторного показателя	> 433,60	>25,5
низкий уровень лабораторного показателя	< 40,07	< 6,1

При анализе данных применен квантильный подход, при котором сравниваются распределение комплекса генотипов регуляторных регионов анализируемых генов в группах с максимальными значениями концентрации лабораторных показателей СРБ и РФ (персентиль от 75% и выше), с их минимальными значениями (персентиль от 25% ниже).

Выявлено 10 комплексных генетических комбинации анализируемых полиморфных позиций, позитивно ассоциированные с высокой продукцией СРБ. (таблица 7.20). В состав 8 из этих генотипов входит *IL1β-31TC* как в виде моногенотипа, так и в составе 2- и 3- локусных комплексов, причем максимальное значение отношения шансов наличия высокой продукции СРБ при наличии в комплексе *IL1β-31 TC:IL6-174 GC* (OR=5,57 P= 0,0386). Еще два генотипа содержат в составе *IL6-174 CC : VEGF2578 CA* в двухлокусном генотипе и трехлокусном генотипе *TNF-238 GG:IL6-174 CC:VEGF-2578 CA* (OR=5,00 P= 0,0278, OR=5,64 P= 0,0379). 19 генотипов позитивно ассоциированы с высокой продукцией РФ у пациентов с РА. В составе 13 сложных генотипов присутствует *IL4-590CT* . Этот же генотип ассоциирован с высокой продукцией РФ и в виде моногенотипа. В составе трех генотипов выявлен *IL6-174 GG*, ассоциированный с высоким уровнем экспрессии гена; в двух генотипах комплекс *IL1β-31 TT:IL10-592 CA*. Максимальное значение отношения шансов наличия высокого уровня РФ у носителей генотипов *IL1β-31 TT:IL10-592 CA*; *TNF-308:IL4-590:VEGF2578 GG-CT-CA*; *TNF-238:IL1β-31:IL10-592 GG-TT-CA*; *TNF-308:TNF- GG-GG-CT-CA 238:IL4-590:VEGF2578* (OR =6,67 P= 0.0230 для всех приведенных генотипов).

Комплексные генетические комбинации, достоверно ассоциированные с низким уровнем белкового продукта представлены в таблице 7.21 . С низкой продукцией СРБ ассоциировано 16 генотипов, включая низкоэкспрессирующий моногенотип *VEGF-2578AA* (OR=0,22 P=0.0349). В сложном генотипе *TNF-238 GG:VEGF-2578AA* (OR=0,22 P=0.0349) значения отношения шансов не изменяются. Можно предположить, что включенный в комплекс *TNF-238 GG* не имеет функциональной значимости в отношении уровня продукции СРБ в данном комплексном генотипе. В семи комплексах присутствует *IL1β-31TT*. Наибольший шанс наличия низкой продукции СРБ у носителей генотипов *IL1β-31TT:IL4-590CT:IL10-592CC* и *TNF-238GG:IL1β-31 TT:IL4-590 CT:IL10-592CC* (OR=0,10 P=0.0272 для двух комплексов). Можно сделать аналогичное предположение- включенный в комплекс *TNF-238 GG* не имеет функциональной значимости в отношении уровня продукции СРБ в данном комплексном

генотипе. В 6 комплексах присутствует *IL4-590 CT:IL6-174GC* (OR=0,17 P=0.0097). Причем *TNF-863CC* генотип, включенный в комплекс *IL4-590 CT:IL6-174GC*, существенно изменяет значения отношения шансов (OR=0,09 P=0.0139), а включение в комплекс *TNF-238GG* и в этих генотипах не приводит к изменению значений отношения шансов. С низким уровнем РФ в сыворотке ассоциировано 20 генотипов, из них в виде моногенотипа *IL4-590 CC* с низким уровнем экспрессии. При этом *IL4-590 CC* присутствует во всех 19 комплексных генотипах в различных сочетаниях. Максимальное значение отношения шансов наличия низкой продукции РФ у носителей генотипа *IL1 β -31 TT:IL4-590 CC:IL10-592 CC:VEGF-2578CA* (OR=0,11 P=0.0272).

Таблица 7.20.

Генотипы, ассоциированные с высоким уровнем СРБ и РФ.

Лабораторный показатель	Полиморфные позиции	генотип	Высокий уровень лаб. показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	SP
CRP	IL1B-31	TC	58,06	26,47	3,85	1.35 - 10.92	73,53
CRP	TNF-308:IL1B-31	GG-TC	45,16	14,71	4,78	1.46 - 15.60	85,29
CRP	TNF-238:IL1B-31	GG-TC	51,61	23,53	3,47	1.20 - 10.01	76,47
CRP	IL1B-31:IL6-174	TC-GC	25,81	5,88	5,57	1.08 - 28.68	94,12
CRP	IL1B-31:VEGF2578	TC-CA	40,00	15,15	3,73	1.12 - 12.39	84,85
CRP	IL6-174:VEGF2578	CC-CA	33,33	9,09	5,00	1.22 - 20.46	90,91
CRP	TNF-863:TNF-308:IL1B-31	CC-GG-TC	35,48	11,76	4,13	1.15 - 14.79	88,24
CRP	TNF-308:TNF-238:IL1B-31	GG-GG-TC	38,71	14,71	3,66	1.11 - 12.08	85,29
CRP	TNF-308:IL1B-31:VEGF2578	GG-TC-CA	33,33	9,09	5,00	1.22 - 20.46	90,91
CRP	TNF-238:IL6-174:VEGF2578	GG-CC-CA	26,67	6,06	5,64	1.09 - 29.14	93,94
RF	IL4-590	CT	61,76	22,86	5,45	1.91 - 15.57	77,14
RF	TNF-863:IL4-590	CC-CT	44,12	14,29	4,74	1.48 - 15.17	85,71
RF	TNF-308:IL4-590	GG-CT	44,12	14,29	4,74	1.48 - 15.17	85,71
RF	TNF-308:IL6-174	GG-GG	29,41	8,57	4,44	1.10 - 17.93	91,43
RF	TNF-238:IL4-590	GG-CT	61,76	22,86	5,45	1.91 - 15.57	77,14
RF	TNF-238:IL6-174	GG-GG	35,29	11,43	4,23	1.20 - 14.85	88,57
RF	IL1B-31:IL10-592	TT-CA	29,41	5,88	6,67	1.34 - 33.28	94,12
RF	IL4-590:VEGF2578	CT-CA	35,29	8,82	5,64	1.42 - 22.36	91,18
RF	TNF-863:TNF-308:IL4-590	CC-GG-CT	26,47	5,71	5,94	1.18 - 29.95	94,29
RF	TNF-863:TNF-238:IL4-590	CC-GG-CT	44,12	14,29	4,74	1.48 - 15.17	85,71
RF	TNF-863:IL4-590:VEGF2578	CC-CT-CA	26,47	5,88	5,76	1.14 - 29.08	94,12
RF	TNF-308:TNF-238:IL4-590	GG-GG-CT	44,12	14,29	4,74	1.48 - 15.17	85,71
RF	TNF-308:TNF-238:IL6-174	GG-GG-GG	29,41	8,57	4,44	1.10 - 17.93	91,43
RF	TNF-308:IL4-590:VEGF2578	GG-CT-CA	29,41	5,88	6,67	1.34 - 33.28	94,12

Окончание Таблицы 7.20.

RF	TNF-238:IL1B-31:IL10-592	GG-TT-CA	29,41	5,88	6,67	1.34 - 33.28	94,12
RF	TNF-238:IL4-590:VEGF2578	GG-CT-CA	35,29	8,82	5,64	1.42 - 22.36	91,18
RF	TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590	CC-GG-GG-CT	26,47	5,71	5,94	1.18 - 29.95	94,29
RF	TNF-863:TNF-238:IL4-590:VEGF2578	CC-GG-CT-CA	26,47	5,88	5,76	1.14 - 29.08	94,12
RF	TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF2578	GG-GG-CT-CA	29,41	5,88	6,67	1.34 - 33.28	94,12

Примечание. В таблицах в столбцах «высокие» и «низкие» приведена частота (в %) встречаемости генотипа среди пациентов, значения лабораторного показателя у которых соответствуют высоким или низким уровням (диапазоны верхнего или нижнего квартилей); OR – отношение шансов; OR's 95%CI – 95%-й доверительный интервал для OR; Sp – специфичность в %.

Таблица 7.21 .

Генотипы, ассоциированные с низким уровнем СРБ и РФ.

Лабораторный показатель	Полиморфные позиции	генотип	Высокий уровень лаб. показателя (%)	Низкий уровень лаб. показателя (%)	OR	OR_CI95	SP
CRP	VEGF2578	AA	10,00	33,33	0,22	0.06 - 0.90	90,00
CRP	TNF-238:IL1B-31	GG-TT	25,81	52,94	0,31	0.11 - 0.88	74,19
CRP	TNF-238:VEGF2578	GG-AA	10,00	33,33	0,22	0.06 - 0.90	90,00
CRP	IL1B-31:IL4-590	TT-CT	9,68	35,29	0,20	0.05 - 0.78	90,32
CRP	IL4-590:IL6-174	CT-GC	9,68	38,24	0,17	0.04 - 0.69	90,32
CRP	TNF-863:IL4-590:IL6-174	CC-CT-GC	3,23	26,47	0,09	0.01 - 0.78	96,77
CRP	TNF-308:IL1B-31:IL4-590	GG-TT-CT	6,45	29,41	0,17	0.03 - 0.83	93,55
CRP	TNF-238:IL1B-31:IL4-590	GG-TT-CT	6,45	35,29	0,13	0.03 - 0.62	93,55
CRP	TNF-238:IL4-590:IL6-174	GG-CT-GC	9,68	38,24	0,17	0.04 - 0.69	90,32
CRP	IL1B-31:IL4-590:IL10-592	TT-CT-CC	3,23	24,24	0,10	0.01 - 0.89	96,77

Окончание Таблицы 7.21.

CRP	IL4-590:IL6-174:IL10-592	CT-GC-CC	6,45	27,27	0,18	0.04 - 0.93	93,55
CRP	TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174	CC-GG-CT-GC	3,23	26,47	0,09	0.01 - 0.78	96,77
CRP	TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592	CC-GG-CT-CC	6,45	27,27	0,18	0.04 - 0.93	93,55
CRP	TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	GG-GG-TT-CT	6,45	29,41	0,17	0.03 - 0.83	93,55
CRP	TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	GG-TT-CT-CC	3,23	24,24	0,10	0.01 - 0.89	96,77
CRP	TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-CT-GC-CC	6,45	27,27	0,18	0.04 - 0.93	93,55
RF	IL4-590	CC	38,24	74,29	0,21	0.08 - 0.60	61,76
RF	TNF-863:IL4-590	CC-CC	17,65	54,29	0,18	0.06 - 0.54	82,35
RF	TNF-238:IL4-590	GG-CC	38,24	71,43	0,25	0.09 - 0.68	61,76
RF	IL1B-31:IL4-590	TC-CC	11,76	34,29	0,26	0.07 - 0.90	88,24
RF	IL4-590:IL6-174	CC-CC	5,88	25,71	0,18	0.04 - 0.91	94,12
RF	IL4-590:IL10-592	CC-CC	14,71	44,12	0,22	0.07 - 0.70	85,29
RF	IL4-590:VEGF2578	CC-CA	17,65	47,06	0,24	0.08 - 0.73	82,35
RF	TNF-863:TNF-308:IL4-590	CC-GG-CC	11,76	34,29	0,26	0.07 - 0.90	88,24
RF	TNF-863:TNF-238:IL4-590	CC-GG-CC	17,65	54,29	0,18	0.06 - 0.54	82,35
RF	TNF-863:IL1B-31:IL4-590	CC-TC-CC	5,88	25,71	0,18	0.04 - 0.91	94,12
RF	TNF-863:IL4-590:IL10-592	CC-CC-CC	5,88	29,41	0,15	0.03 - 0.75	94,12
RF	TNF-238:IL1B-31:IL4-590	GG-TC-CC	11,76	34,29	0,26	0.07 - 0.90	88,24
RF	TNF-238:IL4-590:IL6-174	GG-CC-CC	5,88	25,71	0,18	0.04 - 0.91	94,12
RF	TNF-238:IL4-590:IL10-592	GG-CC-CC	14,71	41,18	0,25	0.08 - 0.79	85,29
RF	TNF-238:IL4-590:VEGF2578	GG-CC-CA	17,65	44,12	0,27	0.09 - 0.82	82,35
RF	IL4-590:IL10-592:VEGF2578	CC-CC-CA	8,82	30,30	0,22	0.05 - 0.90	91,18
RF	TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590	CC-GG-GG-CC	11,76	34,29	0,26	0.07 - 0.90	88,24
RF	TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	CC-GG-TC-CC	5,88	25,71	0,18	0.04 - 0.91	94,12
RF	TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592	CC-GG-CC-CC	5,88	29,41	0,15	0.03 - 0.75	94,12
RF	IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF2578	TT-CC-CC-CA	2,94	21,21	0,11	0.01 - 0.97	97,06

Примечание. В таблицах 7.20 и 7.21 в столбцах «высокие» и «низкие» приведена частота (в %) встречаемости генотипа среди пациентов, значения лабораторного показателя у которых соответствуют высоким или низким уровням (диапазоны верхнего или нижнего квартилей); OR – отношение шансов; OR's 95%CI – 95%-й доверительный интервал для OR; Sp – специфичность в %.

7.6. Обсуждение

Показано, что полиморфные гены цитокинов являются потенциальными маркерами не только развития, но и тяжести заболевания, так как продукты этих генов вовлечены в патогенез РА. На различия в тяжести заболевания могут влиять функциональные различия, определяемых генетическим полиморфизмом в генах, определяющих различный уровень их продукции. Нами выявлен протективный вклад генотипов *TNF-308 GG*, *IL10-1082 AG*, *IL10-592CC* в развитие РА и ассоциированность *TNF-308 GA*, *IL10-1082 AA*, *IL10-592 AA* генотипов с развитием РА, что подтверждается данными, полученными как Российскими, так и зарубежными исследователями. При этом, рассматривается как собственный вклад полиморфизма гена фактора некроза опухоли, так и его возможное неравновесное сцепление с генами HLA региона, а один из возможных механизмов ассоциированности полиморфизма *IL-10* предполагает, что низкое содержание IL-10 может способствовать развитию РА за счет смещения баланса в сторону воспалительных цитокинов [15, 418, 455, 461, 551, 574].

Однако генетический анализ выявляет и определенную неоднородность группы женщин с РА. Так, ассоциированность полиморфизма *IL10-1082 AA*, *IL10-592 AA* генотипов сохраняется только для группы серопозитивных пациенток, в то время как у серонегативных пациенток сохраняется ассоциированность с полиморфной позицией *TNF-G308A* и выявляется ассоциированность серонегативного РА с полиморфизмом промоторного региона генов *ILAC-590T* и *IL6 G-174C*, показанной для ряда популяций [508]. Выявляются различия и при выделении субгрупп с наличием и отсутствием ревматоидных узелков, свидетельствующих о тяжести заболевания и наличием либо отсутствием полинейропатии. Только в субгруппе с отсутствием ревматоидных узелков и с наличием полинейропатии сохраняется ассоциированность с полиморфизмом *TNF-G308A*, в то время, как ассоциированность с полиморфизмом в двух позициях *IL10* сохраняется во всех субгруппах.

Полиморфизм *MMP-3 5A/6A* ряд авторов связывают с тяжестью течения РА [170,370,372,402]. В нашей группе *MMP-3 6A/6A* генотип являлся протективным фактором развития РА. Исследования показали, что *6A* аллельный вариант связан двукратным понижением транскрипционной деятельности *MMP3* [308], что и может объяснять меньшую степень деструкции суставов при развитии заболевания. При делении на субгруппы по наличию или отсутствию ревматоидных узелков, полинейропатии, наследственных АИЗ, наличию или отсутствию ревматоидного фактора эта ассоциированность сохранялась. Кроме того, у серопозитивных пациентов, у пациентов с наличием ревматоидных узелков повышена частота *MMP2-1306TT* генотипа. Вероятный функциональный эффект полиморфизма *MMP2* – возможная инактивация хемокинов (*CCL7* и *SDF1*), и как следствие - ограничение воспалительного ответа. Соответственно, низкий уровень продукции, ассоциированный с *MMP2TT* генотипом не способствует защитным механизмам [374,375].

Гиперплазия синовиальной оболочки сопровождается формированием большого количества новых кровеносных сосудов. Однако не выявлено ассоциированности заболевания с полиморфизмом промоторного региона гена *VEGF* в различных исследованиях [247]. В нашей группе показано повышение частоты генотипа *VEGF -2578 CC*, ответственного за высокий уровень фактора роста эндотелия сосудов, только у пациенток с РА с наличием ревматоидных узелков. По одной из наиболее распространённых теорий, ревматоидные узелки представляют собой не что иное как омертвление тканей вокруг воспаленных мелких кровеносных сосудов, с накоплением в них иммунных комплексов и ревматоидного фактора, что может поддерживаться в том числе и высокой транскрипционной активностью *VEGF*, предшествующей образованию узелковых образований. Показано, что *VEGF-2578 AA* ассоциирован с более низким индексом активности РА DAS28 [155].

Несмотря на выявленные ассоциации определенных позиций функциональных при заболевании генов, уровень ассоциированности с патологией весьма не высок. Комплексный анализ позволяет выявлять более

специфичные генетические факторы с высоким уровнем специфичности и достоверности полученных данных. Так, отсутствующая в виде моногенотипа ассоциированность полиморфной позиции промоторного региона гена *VEGF* с РА, присутствует в комплексных генотипах. В позитивно ассоциированных с РА вариантах преобладают генотипы *VEGF -2578CA*, тогда как частота генотипов которые значимо снижены при РА, соответствуют варианту *VEGF -2578CC*. Показано, что аллельные варианты *CC* гена в точке полиморфизма *-2578* ассоциированы с повышенным уровнем продукции [331,456,480]. Исходя из этого можно предположить, что для пациенток с РА характерно носительство генотипов, ассоциированных с более низким базальным уровнем продукции этого проангиогенного фактора роста. Однако в LPS стимулированных мононуклеарных клетках периферической крови здоровых доноров уровень продукции был одинаково высоким при генотипе *VEGF GG -1154/CA -2578* (1231.0 ± 74.7 pg/ml) и *VEGF GG -1154/CC -2578* (1159.4 ± 57.0) против *VEGF AA -1154/AA -2578* (177.8 ± 70.7 pg/ml), *VEGF GA -1154/AA -2578* (248.5 ± 29.6 pg/ml) и *VEGF AA -1154/CA -2578* (233.9 ± 56.1 pg/ml) генотипов, что является следствием неравновесного сцепления между *VEGF -1154 G* и *-2578 C* аллелями [385]. Кроме того, уровень *VEGF* продукции значительно повышается при стимулировании *TNF- α* в клетках с высоким уровнем экспрессии, в отличие от низкоэкспрессирующих генотипов. Напротив, *IL4* высокоэкспрессирующий генотип является супрессором *VEGF* продукции, независимо от генотипа [385]. В нашем исследовании другой провоспалительный цитокин более явно ассоциирован с развитием РА в составе сложных генотипов. Генотипы с низким уровнем экспрессии *IL10-1082AA*, *IL10-592AA* входят в состав позитивно ассоциированных с заболеванием комплексов, в то время, как генотипы с более высоким уровнем экспрессии наблюдаются в составе протективных комплексов. Это еще раз подчеркивает важность анализа не моно-, а комплексных генотипов и их ассоциированность с заболеванием. Это подтверждают и высокие значения отношения шансов развития патологии при комплексном анализе генов воспаления, деструкции и ангиогенеза, причем в целом ряде случаев

анализируемые признаки полностью отсутствуют в значительной группе здоровых женщин (n=374) и широко распространены среди женщин, больных РА. Показатель специфичности по этим лабораторным признакам достигает 100%. Это говорит о том, что даже рекомендуемое в современной медицинской генетике значительное увеличение численности групп исследования вряд ли существенно может повлиять на общий результат.

Местная секреция провоспалительных цитокинов как важный фактор манифестации РА в настоящее время является общепризнанной [430]. Предполагается, что повышенная экспрессия IL-6, как плеiotропного цитокина с различными биологическими свойствами, совместно с другими медиаторами острого воспаления, такими, как IL-1 B, TNF- α , GM-CSF и VEGF - свидетельства начальной стадии болезни. Именно *IL6-174GG* генотип, связан с увеличенными уровнями IL-6 и с рядом лабораторных показателей при РА [230, 429]. Показано, что IL-6 способствует развитию дисбаланса между Th17 и регуляторными Th и продукции аутоантител, таких, как РФ [532]. Анализ ассоциированности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов с лабораторными показателями активности РА не показал ассоциированности моногенотипа *IL6-174* ни с уровнями продукции РФ, ни с СРБ, что совпадает с данными и ряда других исследований [430]. Однако в комплексных генотипах проявляется ассоциированность *IL6-174 GG* генотипа с высоким уровнем продукции РФ. Причем, как показано в нашем исследовании, генотип *IL6-174 GG* ассоциирован с риском развития заболевания именно в группе серопозитивных пациентов с РА.

С низкими уровнями РФ также ассоциирован ряд комплексных генотипов. Интересно, что в виде моногенотипа и в большинстве комплексных генотипов с низким уровнем ассоциирован *IL 4-590 CC*. Частота именно этого генотипа достоверно выше у серонегативных пациентов с РА в анализируемой нами группе. Выявлены и комплексные генотипы, ассоциированные с сывороточными уровнями СРБ. В группе больных с минимальными значениями признака в составе достоверно чаще встречающихся комбинаций генотипов цитокинов,

закономерно выявляются гомозиготные генотипы гена *IL10* в полиморфной позиции *C-592A*, связанной с высоким уровнем продукции интерлейкина-10 [487]. Ранее показано, что белки с регуляторными свойствами (IL 10 и СРБ) находятся в конкурентных отношениях и взаимно подавляют продукцию друг друга [493]. Наряду с комплексными генотипами, выявлена ассоциированность моногенотипа *VEGF-2578 AA* с низким уровнем в сыворотке СРБ, свидетельствующем о низкой активности воспалительных процессов у пациентов. Эти данные коррелируют с представленными ранее данными, о том, что *VEGF-2578 AA* ассоциирован с более низким индексом активности РА DAS28 [155].

Представленные данные показывают, что определение таких показателей может быть использовано для оценки риска возникновения РА. Результаты настоящего исследования позволяют считать, что комбинации анализируемых генотипов позволят разделить популяцию женщин России европеоидного происхождения на группы с высоким риском развития РА и с определенным уровнем конституциональной устойчивости к его развитию. Полученные данные свидетельствуют о функциональной значимости изученных полиморфизмов, в том числе и для иммунопатологических механизмов, и обосновывает их рассмотрение в качестве маркеров предрасположенности к развитию ревматоидного артрита.

ГЛАВА 8. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОБЩИХ И ЧАСТНЫХ КОМПЛЕКСНЫХ ГЕНОТИПОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНАЛИЗИРУЕМЫМИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Систематизация результатов изучения генетической основы широко распространенных заболеваний все убедительнее приближает исследователей к обоснованности предположения о том, что нередко клинически различные заболевания, могут контролироваться общим набором генов подверженности – синтропными генами [54]. В большинстве случаев при синтропном влиянии сигнальные сети под влиянием генов восприимчивости каждый индивидуально либо совместно могут провоцировать развитие не одной, а нескольких болезней. Болезни могут быть связаны между собой как положительно, так и обратно пропорционально [444]. Ранее нами показано, что существует целый ряд вариантов связи генных сетей с предрасположенностью к таким тяжелым социально значимым болезням, как сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит, рак молочной железы, ишемическая болезнь сердца. Как оказалось, разные по патогенезу заболевания ассоциированы и с наличием в геноме пациентов одних и тех же наборов полиморфных вариантов генных сетей. Для проведения дальнейшего генанализа были исключены полиморфные позиции *IL1 β -511* и *MMP3-1171*, учтенные в комплексных генотипах пациентов с ИБС, поскольку в других группах эти полиморфные позиции при анализе комплексных генотипов не учитывались. В данной группе для сравнительного анализа остаются 1372 комплексных генотипа, достоверно различающиеся между группой мужчин с ИБС и здоровыми. Среди них 126 позитивно ассоциированные с заболеванием комплексных генотипа и 1246 негативно ассоциированные с заболеванием. В таблице 8.1 представлено количество сложных генотипов позитивно и негативно ассоциированных одновременно с двумя из анализируемых заболеваний.

Количество сложных генотипов позитивно и негативно ассоциированных одновременно с двумя заболеваниями.

Позитивные комбинации	РА (%) N=947	СД2 (%) N=746	РМЖ (%) N=650	ИБС (%) N=126
РА	❖	210 (28,15)	214 (32,92)	27 (21,43)
СД2	210 (22,18)	❖	139 (21,38)	22 (17,46)
РМЖ	214 (22,60)	139 (18,63)	❖	13 (10,31)
ИБС	27(2,85)	22 (2,94)	13 (2,00)	❖
Негативные комбинации	РА (%) N=1455	СД2(%) N=1274	РМЖ(%) N=3425	ИБС(%) N=1246
РА(N=1455)	❖	462(36,26)	871(25,43)	61 (4,89)
СД2	462 (31,75)	❖	534 (15,59)	23 (1,85)
РМЖ	871 (59,86)	534 (41,91)	❖	84 (6,74)
ИБС	61(4,19)	23 (1,81)	84 (2,45)	❖

Примечание. N- количество индивидуально ассоциированных с заболеванием сложных генотипов, , в скобках представлена доля общих генотипов в % для данного заболевания

8.1. Сравнительный анализ комплексных генотипов, позитивно ассоциированных с анализируемыми мультифакториальными заболеваниями

Учитывая, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СД 2 типа более чем в 4 раза превышает таковую у лиц без данного заболевания, т.е патологические процессы, характерные для СД 2 типа является предпосылками риска развития ИБС [37], мы рассмотрели особенности позитивно ассоциированных генных сетей для двух рассматриваемых нами мультифакториальных заболеваний - СД 2 типа и ИБС (таблица 8.2). Несмотря на выявленные различия по частоте встречаемости определенных комплексных генотипов в группе здоровых мужчин и женщин, показанное в главе 3, выявлено 22 позитивно ассоциированных с двумя патологиями комплексных генотипа. Хотя ни один из выявленных генотипов не является 100% специфичным одновременно для двух мультифакториальных заболеваний, уровень специфичности, тем не менее, достаточно высок (79,78 - 98,81%). Причем при

выделении генотипов с более высоким уровнем специфичности отсеиваются генотипы с низким уровнем отношения шансов развития заболевания. Наиболее высокий уровень отношения развития СД 2 типа 6,34 при специфичности 98,81% и одновременным отношением шансов развития ИБС 5,89 при 97,59% у носителей генотипа *TNF-308GG:TNF-238GG-:IL10-1082AA:VEGF-2578CA:VEGF+936 CC: MMP9-1562CC*. В структуре всех позитивно ассоциированных с этими патологиями генотипов представлены только низкоэкспрессирующие генотипы противовоспалительных цитокинов *IL 4* и *IL 10*, генотип, ассоциированный с высоким уровнем экспрессии регуляторного региона в позиции +936 гена *VEGF* и ассоциированный с низким уровнем продукции генотип *MMP9 -1562CC*.

Проблема ишемической болезни сердца и ее осложнений у больных РА в настоящее время также весьма актуальна, поскольку в структуре причин преждевременной смертности при РА наибольший удельный вес приходится на ИБС и ее осложнения [101,230]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, РА признан независимым предиктором ИБС в общей популяции [565]. Показана причинно-следственная связь эндотелиальной дисфункции и развития коронарного атеросклероза у пациентов с РА, развитие которой происходило совместно с повышением активности иммунопатологического воспаления [42], что может предполагать единые молекулярно-генетические особенности предрасположенности к развитию двух заболеваний. Нами выявлено 27 сложных генотипов, ассоциированных одновременно и с РА и ИБС (таблица 8.2). Эти комбинации также не являются 100% специфичными для двух заболеваний, но уровень специфичности и здесь довольно высок (83,87 - 98,36%). Наибольшее значение отношения шансов развития РА 7,61 при специфичности 98,36% для генотипов *TNF-308GG:IL10-1082AA:VEGF-2578CA:VEGF+936 CC:MMP9-1562 CC* и *TNF-308 GG:TNF-238 GG:IL10-1082 AA:VEGF-2578CA:VEGF+936 CC:MMP9-1562CC* и одновременном отношении шансов развития ИБС 5,89 с уровнем специфичности генотипа к заболеванию 97,59% и 5,34 и уровнем специфичности генотипа к заболеванию 97,59% соответственно.

Один из этих генотипов - *TNF-308GG:IL10-1082AA:VEGF-2578CA:VEGF+936CC:MMP9-1562CC* - наиболее специфичен и для СД2 «+»/ ИБС «+» сочетания заболеваний при отношении шансов развития заболевания 6,34 и специфичностью 98,36%. Структура остальных генотипов также аналогична описанной для позитивных комплексов СД2/ИБС - только низкоэкспрессирующие гомозиготные генотипы противовоспалительных цитокинов, генотип, ассоциированный с высоким уровнем экспрессии регуляторного региона в позиции +936 гена *VEGF* и ассоциированный с низким уровнем продукции генотип *MMP9 -1562CC*. Воспалительный цитокин *IL1β-31* и *VEGF-2578* представлены в гетерозиготном виде. Обращает на себя внимание, что среди генотипов, позитивно ассоциированных с СД2/ИБС и РА/ИБС более половины, а именно 21 генотипов (таблица 8.2) позитивно ассоциированы одновременно с 3 заболеваниями - РА, СД2 типа и ИБС. 12 сложных генотипов, ассоциированных с РМЖ и ИБС также имеют аналогичную структуру (таблица 8.2). Однако, ряд генетических комбинаций, позитивно ассоциированных с СД 2 типа, РА, РМЖ являются протективными в отношении развития ИБС (таблица 8.3). Позитивных в отношении РА но протективных для ИБС выявлен только 1 генотип, позитивных для СД2 и негативных для ИБС выявлено 13 генотипов. В составе этих комбинаций присутствует *IL10-592CC*, ассоциированный с высокой продукцией белкового продукта, и гетерозиготный вариант полиморфной позиции гена *IL4-590*. Однако и ген воспалительного цитокина в позиции промотора *TNF -308* представлен только в гетерозиготном виде, *IL1β-31* – генотипом с высоким уровнем экспрессии гена, *VEGF-2578* гетерозиготен, либо представлен генотипом с низким уровнем экспрессии, в отличие от позитивных генотипов для СД2/РА/ИБС одновременно. Специфичность генотипов высока для всех заболеваний, а два из этих генотипа имеют 100 специфичность в отношении протективности к ИБС.

В группах пациентов, представленных только женщинами, процент генотипов, общих для разных МФЗ значительно выше (таблица 8.1). В таблице 8.4 представлены 101 позитивно ассоциированные одновременно с тремя

заболеваниями в группах женщин комплексные генотипа, причем их специфичность 83,85% - 99,71% для всех заболеваний. Генотипы с максимальной специфичностью для трех заболеваний 99,71% одновременно высокие значения отношения шансов развития заболеваний: *TNF-863 CC-:IL4-590 CC:IL10-592 AA - PA* (OR=15,55), СД2 (OR=12,21) и РМЖ (OR=14,37); *TNF-863 CC:TNF-308 GG:IL4-590 CC:IL10-592AA - PA* (OR=10,96), СД2 (OR=12,21) и РМЖ (OR=11,40). Представленные в составе комплексов гомозиготные генотипы про-и-противовоспалительных цитокинов ассоциированы с низким уровнем белковой продукции. Гомозиготное носительство деструктивного маркера *MMP9* в данных комплексных генотипах также ассоциировано с низкой продукцией белка. Полиморфная позиция гена *VEGF -2578* в области промотора представлена преимущественно гетерозиготами, а при гомозиготном носительстве вариантом с низким уровнем экспрессии. Напротив, *VEGF +936* полиморфная позиция в 3' нетранслируемом регионе гена представлена гомозиготным вариантом, ассоциированным с повышенной продукцией. Обращает на себя внимание, что относительное ранжирование результатов расчета показателя относительного риска развития одного из 3-х анализируемых заболеваний от большего к меньшему, приводит к аналогичному ранжированию этого расчетного коэффициента и для других заболеваний. Так, в таблице 8.4 первые 13 строк представлены генотипами, у носителей которых значения отношения шансов развития одного из заболеваний выше 10. При этом значения отношения шансов развития двух других патологий от 8,05 до 16,08. При этом, выделяя генотипы с высокими значениями отношения шансов, мы получаем уровень специфичности к заболеваниям выше 99%. Несмотря на показанные в главе 3 различия между мужчинами и женщинами, 11 генотипов ассоциированы со всеми анализируемыми патологиями. При этом структура генотипов аналогична описываемой для трех патологий в женских группах (таблица 8.2).

Таблица 8.2.

Комплексные генотипы, положительно ассоциированные с СД 2 типа и ИБС, РА и ИБС, РМЖ и ИБС

Полиморфная позиция	генотип	РА OR	РА SP	СД2 OR	СД2 SP	РМЖ OR	РМЖ SP	ИБС OR	ИБС SP
IL10-1082:VEGF+936	AA-CC	2,31	83,87	2,32	83,87	2,28	83,87	1,91	79,78
IL10-1082:VEGF-2578	AA-CA	3,19	89,92	2,86	89,92	2,93	89,92	2,99	91,86
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	AA-CA-CC	3,16	91,87	2,67	91,87	2,33	91,87	8,36	97,62
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	6,76	97,54	6,13	97,54	4,34	97,54	6,17	97,59
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AA-CA-CC	4,81	96,75	4,25	96,75	3,05	96,75	9,33	98,81
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AA-CA	2,87	89,92	2,70	89,92	2,60	89,92	2,71	91,86
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC-CC	6,41	97,54	6,13	97,54	3,63	97,54	5,61	97,59
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936	GG-AA-CC	2	87,10	2,05	87,10	1,92	87,10	2,08	84,27
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AA-CA	2,75	91,47	2,38	91,47	2,21	91,47	2,71	91,86
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC-CC	7,61	98,36	6,34	98,36	4,47	98,36	5,89	97,59
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AA-CA	3,17	92,25	2,38	92,25	2,92	92,25	2,70	94,19
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	TC-AA-CA	4,19	96,03	3,58	96,03	0	0	5,40	97,65
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	TC-AA-CA-CC	5,74	97,5	3,82	97,50	0	0	8,40	98,81
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AA-CA-CC	2,8	91,87	2,56	91,87	0	0	7,43	97,62
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	GG-TC-AA-CA	3,54	96,03	3,42	96,03	0	0	5,13	97,65
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AA-CA-CC	4,03	96,75	4,25	96,75	0	0	8,25	98,81
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	GG-TC-AA-CA	5,28	97,62	3,94	97,62	0	0	4,85	97,65
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AA-CA-CC	3,28	96,75	3,26	96,75	0	0	8,79	98,81
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-AA-CA-CC-CC	7,61	98,36	6,34	98,36	0	0	5,34	97,59
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-TC-AA-CA	4,59	97,62	3,69	97,62	0	0	4,58	97,65
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-GG-CT-AA	3,52	96,15	0	0	3,14	96,15	2,93	94,44
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AA-CA-CC	4,73	97,50	0	0	0,00	0,00	7,86	98,81
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AA-CA-CC	2,63	92,68	0	0	0,00	0,00	7,74	97,62
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AA-CA-CC	7,15	98,33	0	0	0,00	0,00	7,86	98,81

Окончание Таблицы 8.2.

TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-AA-CA-CC	2,39	92,68	0	0	0,00	0,00	6,83	97,62
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AA-CA-CC	2,85	93,50	0	0	0,00	0,00	5,13	97,62
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-CC-AA-CA-CC	0	0	3,26	96,75	0,00	0,00	7,72	98,81

Таблица 8.3.

Позитивно ассоциированные с СД / РА генотипы, являющиеся протективными в отношении ИБС

Полиморфная позиция	генотип	OR РА	SP РА	OR СД	SP СД	OR PM Ж	SP PM Ж	OR ИБС	SP ИБС
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578	CC-TT-CC-AA			3,21	97,92	2,67	97,92	0,21	98,45
TNF-308:IL1B-31	GA-TT	2,07	93,14	0	0	0	0	0,41	94,20
TNF-308:IL4-590:VEGF+936:MMP9-1562	GA-CT-CC-CC	0	0	3,43	98,02	0	0	0,18	98,97
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP9-1562	GA-GG-CT-CC-CC	0	0	3,33	97,96	0	0	0,18	98,97
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578	CA-TT-CA-CA	0	0	5,10	99,31	0	0	0,05	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-TT-CC-AA-CC	0	0	3,32	97,98	0	0	0,14	98,92
TNF-863:TNF-238:IL1B-31	CC-GG-CC	0	0	1,80	91,41	0	0	0,33	95,17
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF+936	CC-GA-CC-CC	0	0	2,54	94,86	0	0	0,39	94,90
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-CT-CC-CC-CC	0	0	3,96	98,80	0	0	0,05	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-CT-CC-CC	0	0	3,07	98,02	0	0	0,09	99,48
TNF-863:TNF-308:IL6-174:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC	0	0	3,01	97,20	0	0	0,17	99,22
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592	CC-GA-GG-CC	0	0	2,08	93,67	0	0	0,42	93,18
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF+936	CC-GA-GG-CC-CC	0	0	2,94	95,53	0	0	0,39	94,90
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CC-CC	0	0	3,03	97,11	0	0	0,21	97,96

Таблица 8.4.

Комплексные генотипы, положительно ассоциированные с РА, РМЖ, СД 2 типа в группах женщин.

Полиморфная позиция	генотип	РА OR	РА SP	СД2 OR	СД2 SP	РМЖ OR	РМЖ SP
IL10-1082:IL10-592	AA-AA	10,82	99,22	9,74	99,22	9,69	99,22
IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CT-CC	9,45	99,19	9,07	99,19	13,83	99,19
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CT-AA-CC	12,8	99,22	10,07	99,22	13,17	99,22
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CT-CC	9,45	99,19	8,19	99,19	13,89	99,19
TNF-863:IL10-1082:VEGF+936	CA-AA-CC	10,47	99,19	12,81	99,19	10,21	99,19
TNF-863:IL10-592:VEGF+936	CC-AA-CC	16,8	99,6	15,32	99,60	9,72	99,60
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-TT-CC-AA-CC	10,16	99,53	9,89	99,53	8,11	99,53
TNF-863:IL4-590:IL10-592	CC-CC-AA	15,55	99,71	12,21	99,71	14,37	99,71
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	CA-GG-AA-CC	9,53	99,19	10,95	99,19	9,16	99,19
TNF-863:TNF-238:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-AA-CC	14,6	99,59	11,43	99,59	8,05	99,59
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592	CC-GG-CC-AA	12,81	99,70	10,08	99,70	12,94	99,70
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592	CC-GG-CC-AA	10,96	99,71	12,21	99,71	11,40	99,71
IL10-1082:IL10-592	AA-CA	2,36	90,70	2,17	90,70	2,61	90,70
IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	AA-CA-CC	2,86	95,31	2,67	95,31	3,45	95,31
IL10-1082:MMP2-1306	AA-CC	2,54	89,74	2,94	89,74	2,55	89,74
IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	AA-CC-CC	3,99	95,69	4,25	95,69	3,65	95,69
IL10-1082:MMP9-1562	AA-CC	3,9	90,70	3,79	90,70	4,72	90,70
IL10-1082:VEGF+936	AA-CC	2,31	83,87	2,32	83,87	2,28	83,87
IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CC-CC	3,35	92,68	3,07	92,68	3,31	92,68
IL10-1082:VEGF-2578	AA-CA	3,19	89,92	2,86	89,92	2,93	89,92
IL10-1082:VEGF-2578	AA-AA	5,94	98,45	7,13	98,45	6,63	98,45
IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	AA-CA-CC	3,05	95,69	3,38	95,69	3,12	95,69
IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	AA-CA-CC	5,31	96,09	5,28	96,09	4,58	96,09
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	AA-CA-CC	3,16	91,87	2,67	91,87	2,33	91,87
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	6,76	97,54	6,13	97,54	4,34	97,54
IL1B-31:IL10-1082	TC-AA	2,48	90,55	2,30	90,55	2,57	90,55

Продолжение Таблицы 8.4.

IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	TC-AA-CC	3,59	95,24	3,47	95,24	3,53	95,24
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	TC-CC-AA-CC	4,19	97,62	3,81	97,62	3,71	97,62
IL4-590:IL10-1082	CC-AA	2,42	88,46	2,77	88,46	2,54	88,46
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-AA-CC	2,93	93,80	3,03	93,80	3,13	93,80
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CT-AA-CC	5,91	97,67	4,34	97,67	6,10	97,67
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AA-CA	4,04	95,35	3,40	95,35	3,17	95,35
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AA-CA-CC	4,9	97,66	4,63	97,66	3,73	97,66
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AA-CA-CC	4,81	96,75	4,25	96,75	3,05	96,75
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GC-AA-CA-CC	5,76	98,43	4,76	98,43	5,40	98,43
IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GC-AA-CC	3,35	94,53	2,58	94,53	3,87	94,53
TNF-238:IL10-1082	GG-AA	2,89	82,31	2,73	82,31	3,53	82,31
TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-AA-CA	2,6	91,47	2,15	91,47	2,68	91,47
TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	GG-AA-CC	2,76	91,45	3,13	91,45	2,88	91,45
TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC	3,59	95,69	3,94	95,69	3,44	95,69
TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	3,66	90,70	3,34	90,70	4,29	90,70
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	GG-AA-CC	2,3	85,48	2,18	85,48	2,25	85,48
TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-AA-AA	9,85	99,22	8,26	99,22	8,60	99,22
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC	3,09	92,68	2,71	92,68	2,90	92,68
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AA-CA	2,87	89,92	2,70	89,92	2,60	89,92
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AA-AA	5,44	98,45	5,58	98,45	6,35	98,45
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	5,08	96,09	5,10	96,09	4,08	96,09
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC-CC	6,41	97,54	6,13	97,54	3,63	97,54
TNF-238:IL10-592	GG-AA	4,08	97,89	3,30	97,89	3,26	97,89
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-AA-CC	3,41	95,24	2,92	95,24	3,15	95,24
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-CC-AA-CC	3,86	97,62	3,55	97,62	3,53	97,62
TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-CC-AA	2,26	89,23	2,84	89,23	2,59	89,23
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-AA-CC	2,66	93,80	2,91	93,80	2,97	93,80
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CC-AA-CA	3,47	95,35	3,40	95,35	2,97	95,35
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CC-AA-CA-CC	4,56	97,66	4,63	97,66	3,54	97,66
TNF-308:IL10-1082	GG-AA	2,42	84,62	2,59	84,62	2,80	84,62
TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC	3,79	96,55	4,40	96,55	3,01	96,55

Продолжение Таблицы 8.4.

TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	3,81	93,80	4,27	93,80	5,07	93,80
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936	GG-AA-CC	2	87,10	2,05	87,10	1,92	87,10
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC	3,45	95,12	3,47	95,12	3,73	95,12
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AA-CA	2,75	91,47	2,38	91,47	2,21	91,47
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	6,31	97,66	6,30	97,66	5,32	97,66
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC-CC	7,61	98,36	6,34	98,36	4,47	98,36
TNF-308:IL10-592	GG-AA	3,53	97,97	3,42	97,97	3,09	97,97
TNF-308:IL10-592:MMP2-1306	GA-CC-CC	2,56	96,35	2,95	96,35	2,40	96,35
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082	GG-TC-AA	2,67	93,70	2,58	93,70	2,94	93,70
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-AA-CC	7,35	98,41	7,44	98,41	8,86	98,41
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-AA-CC-CC	6,07	98,33	4,82	98,33	4,70	98,33
TNF-308:IL4-590:MMP9-1562	GA-CC-CT	5,65	98,97	7,04	98,97	3,70	98,97
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GC-AA-CC	2,85	96,09	2,89	96,09	3,70	96,09
TNF-308:MMP9-1562	GA-CT	4,15	97,60	3,53	97,60	2,93	97,60
TNF-308:TNF-238:IL10-1082	GA-GG-AA	4,57	97,69	3,93	97,69	5,16	97,69
TNF-308:TNF-238:IL10-1082	GG-GG-AA	2,34	85,38	2,27	85,38	2,64	85,38
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AA-CC	3,66	93,80	3,66	93,80	4,59	93,80
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-AA-CC-CC	3,27	95,12	2,97	95,12	3,24	95,12
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-AA-CA-CC	6,31	97,66	6,02	97,66	4,55	97,66
TNF-308:TNF-238:IL10-592	GG-GG-AA	3,6	98,19	3,28	98,19	3,01	98,19
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-AA-CC	7,35	98,41	5,89	98,41	7,98	98,41
TNF-308:TNF-238:MMP9-1562	GA-GG-CT	4	97,86	3,22	97,86	3,03	97,86
TNF-863:IL10-1082	CA-AA	4,23	97,69	6,33	97,69	4,23	97,69
TNF-863:IL10-1082	CC-AA	2,35	83,85	1,97	83,85	2,83	83,85
TNF-863:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AA-CC-CC	3,55	96,55	3,13	96,55	3,28	96,55
TNF-863:IL10-1082:MMP9-1562	CC-AA-CC	3,25	92,25	2,70	92,25	4,08	92,25
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AA-CA	3,17	92,25	2,38	92,25	2,92	92,25
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-AA-CA-CC	4,22	97,41	3,79	97,41	4,06	97,41
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AA-CA-CC	4,97	96,88	4,48	96,88	4,56	96,88
TNF-863:IL10-592	CC-AA	8,1	98,84	4,68	98,84	4,47	98,84
TNF-863:TNF-238:IL10-1082	CA-GG-AA	3,9	97,69	5,77	97,69	3,86	97,69

Окончание Таблицы 8.4.

TNF-863:TNF-238:IL10-1082	CC-GG-AA	2,41	85,38	1,90	85,38	2,89	85,38
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-AA-CC	3,12	92,25	2,44	92,25	3,85	92,25
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-AA-CA	2,81	92,25	2,21	92,25	2,66	92,25
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-AA-CA-CC	4,7	96,88	4,28	96,88	4,26	96,88
TNF-863:TNF-238:IL10-592	CC-GG-AA	7,2	98,80	3,65	98,80	3,84	98,80
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-AA-CC	3,24	95,35	3,20	95,35	5,15	95,35
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-AA-CA-CC	6,9	98,44	6,30	98,44	6,63	98,44
TNF-863:TNF-308:IL10-592	CC-GG-AA	8,34	99,13	5,66	99,13	4,35	99,13
TNF-863:TNF-308:IL4-590:MMP9-1562	CC-GA-CC-CT	5,56	99,31	7,41	99,31	5,17	99,31
TNF-863:TNF-308:MMP9-1562	CC-GA-CT	5,76	98,63	4,68	98,63	4,56	98,63
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-AA-CC	3,24	95,35	2,80	95,35	4,80	95,35
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-GG-AA-CA-CC	6,9	98,44	5,92	98,44	6,07	98,44
TNF-863:TNF-308:TNF-238:MMP9-1562	CC-GA-GG-CT	6,75	98,93	5,05	98,93	5,33	98,93

8.2. Сравнительный анализ комплексных генотипов, негативно ассоциированных с анализируемыми мультифакториальными заболеваниями

Количество генотипов, одновременно негативно ассоциированных с двумя анализируемыми заболеваниями представлено в таблице 8.1. Аналогично позитивным комбинациям, одинаковые генотипы, негативно ассоциированные с заболеванием, представлены в основном в группах женщин. Резистентность к развитию и сахарного диабета 2 типа, и ревматоидного артрита, и рака молочной железы ассоциируется с одинаковыми комбинациями 326 сложных генотипов одновременно, при резистентных к СД 2 типа 1274 генотипах, к РА 1455 генотипах, к РМЖ 3425 генотипах. При этом специфичность общих комбинаций для РА составляет 70,78-100%, для СД 2 типа 62,00-100 %, для РМЖ 72,56-99,26%. Обращает на себя внимание, что при полном отсутствии комплексных генотипов со 100% специфичностью к РМЖ, всего 8 генотипов достигают значений 100% специфичности к СД 2 типа и к РА одновременно. Со специфичностью более 98,5% для трех заболеваний выявлено 37 сложных генотипа, представленных в таблице 8.5. Для комбинаций характерно наличие генотипа *VEGF* -2578CC, ассоциированного с высоким уровнем экспрессии гена, провоспалительного цитокина *IL6*-174 GG, ассоциированного с высоким уровнем экспрессии гена, противовоспалительного цитокина *IL10* -1082 в гетерозиготном виде и *IL10* -592CC, ассоциированного с высоким уровнем экспрессии. Примечательно то, что в группах женщин с тремя разными патологиями нет ни одного сложного генотипа, который был бы позитивно ассоциирован с каким либо одним заболеванием и одновременно являлся бы протективным в отношении другого, либо наоборот. Любой генотип, позитивно ассоциированный с любой патологией либо нейтрален в отношении другой патологии в женской группе, либо также носит позитивно ассоциированный характер. Аналогично с протективными генотипами в женской группе. Данные представлены в таблице 3 Приложения. Негативно ассоциированные с болезнью в женских группах

генотипы носят противоположно ориентированный характер только в группе мужчин с ИБС. Противоположно ориентированные в отношении болезни генотипы - негативные в группах женщин с РА, СД 2 типа, РМЖ и позитивные в группе мужчин с ИБС представлены в таблице 8.6. Таких генотипов всего 5, причем один из них общий для СД 2 типа и РМЖ в группах женщин.

Таблица 8.5.

Комплексные генотипы, негативно ассоциированные с РА, РМЖ, СД 2 типа.

Полиморфная позиция	генотип	РА OR	РА SP	СД2 OR	СД2 SP	РМЖ OR	РМЖ SP
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	AG-CC-CC-CT	0,05	100	0,18	98,98	0,26	98,51
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	AG-CC-CC-CC-TC	0,09	99,32	0,17	98,71	0,10	99,24
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC-TC	0,05	100	0,08	99,48	0,18	98,85
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC-CC-TC	0,05	100	0,05	100,00	0,13	99,23
IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-AG-CC-TC-CC	0,2	98,64	0,09	99,37	0,17	98,87
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	TC-AG-CC-TC	0,04	100	0,07	99,48	0,15	98,87
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC-TC	0,05	100	0,04	100,00	0,11	99,25
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CT	0,05	100	0,18	98,98	0,26	98,51
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-CC-TC	0,09	99,32	0,17	98,71	0,10	99,24
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	0,05	100	0,08	99,48	0,18	98,85
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-CC-TC	0,05	100	0,05	100,00	0,13	99,23
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	0,04	100	0,07	99,48	0,15	98,87
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	0,05	100	0,04	100,00	0,11	99,25
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-CC-TC	0,1	99,32	0,10	99,35	0,11	99,24
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-TC	0,09	99,32	0,17	98,72	0,15	98,88
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-TC-CC	0,12	99,32	0,11	99,37	0,20	98,86
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	0,05	100	0,08	99,48	0,17	98,87
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	0,05	100	0,05	100,00	0,13	99,25
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-TC-CT-AG-CC	0,08	99,34	0,13	98,92	0,13	98,85

Продолжение Таблицы 8.5.

TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CC-CT	0,05	100	0,20	98,69	0,17	98,85
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CT	0,1	99,35	0,15	98,99	0,17	98,86
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-CC-CC-TC	0,1	99,32	0,10	99,35	0,11	99,24
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-CC-TC	0,09	99,32	0,17	98,72	0,15	98,88
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-TC	0,05	100	0,08	99,48	0,17	98,87
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-CC-TC	0,05	100	0,05	100,00	0,13	99,25
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-TC-CT-AG-CC	0,08	99,34	0,06	99,46	0,13	98,85
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-AG-CC	0,1	99,34	0,04	100,00	0,11	99,25
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-TC-CC-AG-CC-CT	0,05	100	0,05	100,00	0,18	98,87
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CC-CC-CT	0,05	100	0,20	98,69	0,17	98,85
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-GG-AG-CC-CT	0,1	99,35	0,15	98,99	0,17	98,86
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-TC-AG-CC-CC-CC	0,05	100	0,10	99,36	0,18	98,87
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-TC-AG-CC-CC-CC	0,05	100	0,10	99,36	0,18	98,87
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC-CC	0,04	100	0,19	98,72	0,22	98,51
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-TC-CT-AG-CC	0,05	100	0,16	98,92	0,11	99,23
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-GG-TC-AG-CC	0,05	100	0,18	98,97	0,25	98,52

Окончание Таблицы 8.5.

TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-TC-CT-AG-CC	0,05	100	0,08	99,46	0,11	99,23
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-CC-AG-CC-CT	0,05	100	0,05	100,00	0,25	98,50

Таблица 8.6.

Позитивно ассоциированные с ИБС генотипы, являющиеся протективными в отношении СД / РА/ РМЖ.

Полиморфная позиция	генотип	РА OR	РА SP	СД2 OR	СД2 SP	РМЖ OR	РМЖ SP	ИБС OR	ИБС SP
IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CA-CC-TC	0,18	98,72	0	0	0	0	5,57	97,65
TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CA-CC-TC	0,18	98,72	0	0	0	0	4,72	97,65
TNF-863:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CC-CA-CC-TC	0,21	98,72	0	0	0	0	4,45	97,65
TNF-308:IL1B-31:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-CA-CC	0	0	0,50	91,13	0,54	90,58	3,09	95,35
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF+936	GG-GG-TC-CT-CC	0	0	0,22	98,05	0	0	3,37	95,51

8.3. Обсуждение

Среди многочисленных генов, продукты которых участвуют в поддержании устойчивого состояния здоровья, важное место занимают гены цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, продуцируемых и рецептируемых практически всеми клетками организма. Эти молекулярные структуры оказывают регуляторные воздействия на течение таких основных физиологических процессов, как воспаление, склерогенез, ангиогенез, остеогенез, клеточная миграция, пролиферация, дифференцировка, ремоделирование тканей и т. п. Их деятельность определена понятием «цитокиновой сети», акцентирующим внимание на тесную взаимосвязь их координированной деятельности на организменном уровне. В столь же тесной координированной связи находятся и гены, кодирующие структуру этих белковых молекул, также образуя свою «генную сеть» [31]. Анализ сложных генотипов, проведенный нами, показал, что существует целый ряд вариантов связи таких генных сетей с предрасположенностью к таким тяжелым социально значимым болезням, как сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит, рак молочной железы и ишемическая болезнь сердца. Как оказалось, что такие разные по патогенезу заболевания ассоциированы с наличием в геноме пациентов одних и тех же наборов полиморфных вариантов генных сетей, причем в группах женщин с тремя различными патологиями - СД 2 типа, РМЖ, РА доля общих вариантов сложных генотипов значительно больше, чем между женскими группами и группой пациентов мужчин с ИБС, что, вероятно, отражает не только индивидуальность генетических вариантов ассоциированных позитивно либо негативно с данным заболеванием, но, возможно, и половой диморфизм, выявленный нами и описанный в главе 3. В группах женщин с разными заболеваниями доля общих комплексных генотипов, ассоциированных с патологиями составляет от 18,63% до 32,92%, а с мужской группой от 2 % до 10,31 %. Аналогично для общих комбинаций, являющихся протективными в отношении заболеваний в женских группах доля общих генотипов от 15, 59% до

59,86% от. Обращает на себя внимание, что ранжирование результатов расчета показателя отношения шансов развития одного из 3-х анализируемых в данном исследовании заболеваний от большего к меньшему, приводит к аналогичному ранжированию этого расчетного коэффициента и для других заболеваний. Важным является и то, что любой генотип, позитивно ассоциированный с любой патологией в женских группах либо нейтрален в отношении другой патологии в женской группе, либо также носит позитивно ассоциированный характер, т.е. ни один позитивно ассоциированный с болезнью генотип не является протективным для другой болезни в группе женщин. Однако, 100% специфичность к патологии обеспечивается преимущественно индивидуально ассоциированными с заболеванием генотипами. Аналогично с протективными генотипами в женской группе. Это свидетельствует о том, что такие варианты генетических сетей регуляторных факторов, ассоциируются с определенным характером воспалительного процесса, приводящим, вероятно, к его хронизации при наличии протективных генотипов, и именно они связаны со значительными изменениями состояния здоровья женщин, носительниц таких генетических вариантов. На это указывает и то, что в составе позитивно ассоциированными с болезнью генотипами преобладают генотипы, ассоциированные с низкой продукцией факторов воспаления и ангиогенеза, в то время, как в генотипах, являющихся протективными, преобладают генотипы ассоциированные с более высоким уровнем белковой продукции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В развитии большинства МФЗ человека, при всех различиях в их патогенезе, лежат хронические воспалительные процессы, характер течения, клинические особенности и исход которых во многом определяется индивидуальными особенностями генов иммунного ответа [81,218,357,416,459]. Исходя из этого, исследование имело целью провести комплексный генетический анализ полиморфных позиций регуляторных регионов генов, продукты которых принимают участие в процессах иммунного ответа на воспаление в группах пациентов с такими социально-значимыми МФЗ, как ишемическая болезнь сердца, диабет 2 типа, рак молочной железы и ревматоидный артрит, с целью выявления ассоциированных с заболеваниями и клиническими особенностями их течения генотипов среди жителей Западной Сибири.

Исследовались регуляторные регионы генов про-и-противовоспалительных цитокинов *TNF α* (-238,-308,- 863), *IL1 β* (-31, -511), *IL2* (-330), *IL 4* (-590), *IL6* (-174) и *IL10* (-592, -1082), матричных металлопротеиназ *MMP2*(-1562), *MMP3*(-1171), *MMP9*(-1309), гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*(-2578,+936), т.к.показано, что полиморфизм промоторных и 3' фланкирующих регуляторных регионов генов оказывает непосредственное влияние на регуляцию уровня экспрессии генов, причем определенные аллельные варианты, а чаще именно особенности генотипов, включающие несколько полиморфных позиций регуляторной последовательности, ответственны за уровень и функциональную активность кодирующих их белков [127]. При регуляции иммунного ответа продуцируется широкий спектр медиаторов воспаления, обладающих аутокринной, паракринной и эндокринной активностью, образующих сложную регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием. Учитывая, что при развитии патологического процесса нередко изменяется характер взаимодействий медиаторов воспаления, что может лежать в основе нарушения механизмов реализации защитных

функций организма, дальнейший анализ предполагал выявление комплексных генотипов, включающих полиморфные позиции анализируемых генов - как специфично ассоциированных с определенным МФЗ, так и полиморфных комплексов, общих одновременно для нескольких МФЗ, что поддерживает теорию сетевых генетических взаимодействий и синтропности болезни [32,54]. Вклад различных генов в формирование генетической предрасположенности к патологиям существенно различается в разных популяциях, в то время как анализ предполагаемого иммуногенетического риска для пациента требует наличия информации о распределении частот генотипов для популяции, которой он принадлежит. Поэтому предварительно была проведена характеристика распределения частот генотипов анализируемых генов в популяции жителей Западной Сибири. Результаты популяционного анализа распределения генов цимунного ответа - цитокинов, матричных металлопротеиназ, гена фактора роста эндотелия сосудов, выявили преимущественно европеоидный характер распределения аллелей и их генотипов у жителей Западной Сибири. Однако наблюдается и ряд этногеографических особенностей, выраженных в смещении распределения частот ряда генотипов в сторону распределения в монголоидных популяциях, что необходимо учитывать при анализе иммуногенетической ассоциированности с патологиями. Проведение более информативного анализа комбинаций нескольких генотипов анализируемых генов, позволило установить определенные закономерности в характере распределения комплексных генотипов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов в различных половых и возрастных группах населения Западно-Сибирского региона России. Обращает на себя внимание, что целый ряд комбинаций генотипов полностью отсутствуют среди женщин, или их частота составляет доли одного процента. Специфичность выявления таких комбинаций для мужчин составляет до 100 %. Не менее важным представляется результат возрастного анализа частот распределения комбинаций генотипов в анализируемой группе. Установлено полное отсутствие встречаемости ряда комбинаций в старшей возрастной группе. Это может свидетельствовать о том,

что обладатели таких комбинаций с течением возраста по разным причинам выбывают из старших возрастных групп, а само их наличие является неблагоприятным прогностическим признаком для продолжительности жизни индивида. Среди причин такого рода может быть и повышенная ранняя смертность таких лиц, и избирательная миграция носителей определенных генетических комбинаций из зоны проживания с неблагоприятными климатогеографическими и социально-экономическими условиями проживания.

Проанализированный нами характер ассоциированности генотипов полиморфных генетических маркеров МФЗ с риском развития ишемической болезни сердца и ее осложнений, СД2, РА, РМЖ, выявил ассоциированность отдельных генотипов с высокой вероятностью развития заболевания и с отдельными факторами риска, характером и особенностями течения болезни, вкладом наследственной отягощенности, сопутствующих патологий. Так, наличие минорного варианта гена *TNF* -308AA с повышенным уровнем экспрессии, ассоциировано с риском развития СД 2 типа в группе обследованных нами женщин. Этот же генотип связывают с развитием артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии и нарушениями углеводного обмена [178,337,497]. Кроме того, данный генотип, по мнению ряда авторов, определяет формирование гиперинсулинемии и ожирения [178,312]. В одном из последних исследований показано, что полиморфизм *TNF G-308A* может быть независимо ассоциирован с гипертонией, уровнем лептина, гиперхолестеролемией, ведущих к метаболическому синдрому, независимо от инсулинорезистентности и гипергликемии [241]. Предполагают, что пациенты с генотипом *TNF-308AA* могут быть более склонны к осложнениям заболевания, таким, как атеросклероз и ИБС [485], что подтверждается в нашем исследовании в группах с коморбидными болезнями - в группе женщин с СД 2 типа и в группе мужчин с ИБС. Так, анализируя характер ИМ у пациентов с ИБС, нами показано, что пациенты с ИБС и наличием минорного генотипа в полиморфной позиции гена *TNF-308AA* более подвержены ОИМ с зубцом Q, чем без зубца Q, что подтверждается и другими исследованиями [96]. Большинство авторов, однако,

не выявлено прямых ассоциаций между *TNF- α* -308 G \rightarrow A полиморфизмом и ИМ, коронарным атеросклерозом, стенозами [95]. Показано, что полиморфизм промоторного региона гена *TNF*-308 может влиять на развитие сердечно-сосудистых патологий, но скорее косвенно, и связан скорее с такими факторами риска, как избыточная масса тела или диабет 2 типа [547]. Наличие минорного генотипа в этой же полиморфной позиции ассоциировано с развитием серонегативного РА в группе женщин и развитием таких внесуставных проявлений, как наличие полинейропатии. Частота гетерозиготного генотипа *TNF-308GA* повышена у пациенток с отсутствием ревматоидных узелков. В литературе рассматривается как собственный вклад полиморфизма *TNF* гена в развитие заболевания, так и его возможное эпистатическое взаимодействие, связанное с неравновесным сцеплением с генами HLA региона [196,461,551,574]. Другая полиморфная позиция гена *TNF- α* ассоциирована с развитием РМЖ. Частота минорного генотипа *TNF α -863 AA*, ассоциированная с повышенным уровнем экспрессии, достоверно увеличена в группах с наследственными онкопатологиями и наследственным РМЖ, что позволяет рассматривать носительство данного генотипа как определенный фактор предрасположенности к развитию патологии, реализующийся в воспалительном процессе. Показано, что механизмом влияния гиперпродукции фактора некроза опухоли, стимулирующим развитие и прогрессию неопластических процессов, может быть активация ангиогенеза, индукция гормональной среды, способствующая развитию опухоли, активация взаимодействия опухолевых клеток с клетками и экстрацеллюлярным матриксом стромы [556].

Ассоциированность определенных генотипов промоторного региона *IL1 β* и развитие патологии вряд ли можно рассматривать однозначно. Скорее речь идет о сложных механизмах, ассоциированных с определенными факторами риска, в дальнейшем влияющие на развитие МФЗ. Так, выявлена ассоциация полиморфизма *IL1 β* -31 с увеличенным индексом массы тела, и, несмотря на то, что механизм подобной ассоциации не известен, предполагают, что скорее *IL1 β* -31 T аллель связан с высоким индексом массы тела [519]. Показано, что *IL-1 b*

супрессирует инсулин-зависимый транспорт глюкозы в адипоциты и стимулирует инсулин-резистентность в адипоцитах. Поскольку инсулин-резистентность также подавляет LPL активность и является препятствием к катаболизму липопротеинов очень малой плотности (VLDL), продукция VLDL в печени повышается, что приводит к гиперлипидемии и ожирению [284]. Показано, что у носителей *IL1 β -31 TT* генотипа уровни сывороточного общего холестерина и триглицеридов выше, а HDL-холестерина ниже, чем у носителей *IL1 β -31 CC* генотипа. В свою очередь, подобное влияние на метаболизм липидов может вносить свой вклад в развитие ИБС [516]. В группе наших пациентов с ИМ частота генотипа *IL1 β -31CC* достоверно снижена в группе с нормальным индексом массы тела относительно здоровых, что дает возможность предполагать протективную роль данного генотипа относительно развития ИМ. Относительно полиморфизма *IL6-174*, по некоторым данным, именно наличие *IL6-174G* коррелирует с развитием ожирения и инсулинорезистентностью [234], что показано и в нашей группе пациентов с ИБС. Поскольку до 30% плазменного уровня IL6 обеспечивается жировой тканью, предполагается, что увеличение количества жировой ткани может приводить и к увеличению плазменного уровня IL6 и таким образом усиливать системный провоспалительный процесс [269]. Возможно, что наличие у пациентов с высоким индексом массы тела генотипа, отвечающего за высокий уровень экспрессии гена, приводит к увеличению риска развития патологий. Показано, что повышение систолического давления крови на 1 mmHg увеличивает риск инфаркта миокарда на 2 % [477]. В нашем исследовании разница в уровнях систолического давления у пациентов с ИБС и *IL 6 -174GC* и *IL 6 -174GG* в генотипе была примерно на 10 mmHg выше, чем у пациентов с *IL 6-174CC*, что теоретически значительно увеличивает риск развития острого коронарного случая. Предполагается множество возможных механизмов влияния IL6 на АД. Детально охарактеризовано влияние IL6 на продукцию фибриногена и других белков острой фазы воспаления, концентрация которых коррелирует со степенью вязкости крови и уровнем АД [490]. Другой предполагаемый механизм -

стимулирование секреции ангиотензиногена и увеличение концентрации ангиотензина II, который является мощным вазоконстриктором и способствует высокому АД [531]. Нельзя исключать и вероятное влияние высокого плазменного уровня IL6 на усиление синтеза коллагена и уменьшение его деградации в сосудистой стенке с атеросклеротическим повреждением, приводящее к повышению (местному или системному) артериального давления [490]. Однако, у пациентов с ИМ без зубца Q в нашей группе пациентов с ИМ достоверно чаще встречается генотип *IL6 CC*, что вероятно связано с иными сложными механизмами развития ОКС. Ассоциированность *-174C* низкопродуцирующего аллельного варианта с риском ИМ показана в ряде исследований, но механизм такой ассоциированности не ясен [365]. Генотип *IL 6 -174GG* с высокой промоторной активностью гена ассоциирован и с развитием серопозитивного РА в нашей группе пациентов, что показано для ряда других популяций [508].

Что касается противовоспалительных цитокинов, то прослеживается определенная закономерность в распределении генотипов в мужской и в женских группах с заболеваниями. Так, несмотря на то, что низкоэкспрессирующий *IL10 -1082AA* генотип ассоциирован с высокими сывороточными уровнями СРБ и является прогнозирующим фактором высокой сердечно-сосудистой заболеваемости [225], в группе мужчин - пациентов с ИБС риск развития ИМ с зубцом Q относительно ИМ без зубца Q у пациентов с ИБС повышен при носительстве *IL10 1082GG* генотипа. А в группе женщин с СД 2 типа, РМЖ и РА именно частота генотипов *IL 10-1082AA* и *IL-10-592AA* ассоциированных с низким уровнем экспрессии увеличена у пациенток со всеми тремя заболеваниями. Эти данные подтверждают ранее опубликованные результаты исследований данного полиморфизма у женщин других популяционных групп [149,224,263, 300,333,418,578], как полагают за счет смещения баланса в сторону воспалительных цитокинов. Кроме того, с низко экспрессирующими генотипами гена *IL10* ассоциированы и такие характеристики заболеваний, как наследственная компонента при СД 2 типа и РМЖ. При РА генотипы *IL 10-*

1082AA и *IL10-592AA* достоверно преобладают у пациенток с отсутствием ревматоидных узелков и с наличием полинейропатии.

Выявлены и определенные закономерности в распределении генотипов, являющихся протективными при всех анализируемых МФЗ. Так, частота гетерозиготного генотипа *IL10-1082AG* достоверно снижена у всех четырех групп пациентов, частота провоспалительного цитокина *TNF- α -308 GG* достоверно снижена у пациенток с СД 2 типа и пациенток с РА, частота *IL10-592CC* генотипа противовоспалительного цитокина снижена у пациенток с РА, а частота генотипа *IL4- 590TT* противовоспалительного цитокина снижена у пациентов с ИБС. Выявлены определенные закономерности распределения протективных генотипов и при особенностях течения этих МФЗ, подробно представленных в обсуждениях после каждой главы.

MMP-3 играет значительную роль в процессах воспаления при целом ряде заболеваний, включая анализируемые нами патологии [170, 198,223,265,315,414,503, 570]. При этом промоторный полиморфизм гена *MMP-3* характеризуется инсерцией аденозина в позиции *-1171*, что приводит к более низкому уровню экспрессии (до 2 раз) *6A* аллельного варианта, относительно *5A* аллельного варианта [572]. В группах наших пациентов именно промоторный полиморфизм в позиции *-1171 MMP3* гена ассоциирован со всеми анализируемыми МФЗ. Предполагается, что *MMP-3* участвует в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки и в формировании фиброзной бляшки [273,303]. Показано, что носители генотипа *6A/6A* могут быть предрасположены к развитию атеросклеротических бляшек с существенным стенозом, тогда как носители аллеля *5A* - к развитию нестабильных бляшек, способствующих развитию острых коронарных событий [118]. Именно *5A5A* генотип *MMP3* гена ассоциирован с ИМ у пациентов с ИБС в нашей группе, кроме того, этот же генотип превалировал в группах более молодых пациентов с ИМ (до 54 лет) относительно здоровых. *MMP3 5A5A* генотип достоверно чаще встречался как в группе пациенток с СД 2 типа относительно здоровой группы женщин, так и у СД2 пациенток с ИБС относительно здоровых, хотя ряд авторов

считает, что значение 5A/6A полиморфизма как маркера риска развития сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с СД 2 типа менее выражено, чем у индивидов без диабета [427]. MMP3 считается также основной матричной металлопротеиназой, ответственной за деградацию хрящевой ткани [170]. В ряде исследований показано, что сывороточные уровни MMP3 наиболее сильно увеличены у пациентов с РА по сравнению с другими металлопротеиназами. Увеличение сывороточных уровней регистрируется как на ранней стадии болезни, так и у пациентов с длительно протекающей и серьезной патологией [570]. В нашей группе женщин с РА низкоэкспрессирующий генотип 6A6A является протектирующим генотипом развития заболевания. При исследовании *MMP3* –1171 5A/6A и его ассоциации с процессом метастазирования при РМЖ, ранее показано, что женщины с генотипом 5A6A или 6A6A имели ниже риск развития метастазов. Эта ассоциированность сохранялась и при стратификации по типам опухолей [223,265,322]. В нашей группе пациенток, однако, ассоциированности *MMP3* полиморфизма с метастазированием выявлено не было, но гетерозиготный вариант гена достоверно чаще выявляется в общей группе больных РМЖ женщин относительно здоровых и его частота снижалась в группах по мере возрастания степени злокачественности опухоли. С лимфогенным же метастазированием выявлена ассоциированность гетерозиготного варианта гена *MMP9*, что повторяет результаты анализа для азиатских популяций [351]. Кроме того, нами показано, что у пациенток с РМЖ T аллельный вариант *MMP-9 C-1562T* промоторного региона гена связан с развитием опухоли, прогрессией и агрессивным фенотипом опухоли, что подтверждается и ранее проведенными исследованиями [445,471].

При раке молочной железы, повышенный уровень VEGF -главного фактора ангиогенеза - в периферической крови и усиление экспрессии *VEGF* в опухолевых тканях коррелирует с повышением плотности микрососудистой сети в опухоли и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, в том числе с агрессивным ростом опухоли, рецидивами, метастазированием и снижением выживаемости [151,207,349,373,440,569]. В нашей группе, однако, частота генотипа,

ассоциированного с низким уровнем продукции, повышена в группе пациенток. Можно предположить проявление механизма более сложных сетевых взаимодействий регулирования продукции VEGF и за счет этого преобладания у пациенток данного генотипа. Так, показано, что экспрессия фактора роста эндотелия сосудов регулируется продукцией BRCA-1. Нормальный белок BRCA-1 является супрессором промоторной активности VEGF через ER- α субединицу, и регулирует секрецию VEGF в клетках опухоли [569]. Кроме того, транскрипция VEGF находится и под негативным контролем p53 [579]. Ряд интересных особенностей генотипа гена VEGF как в анализируемой полиморфной позиции промоторного региона, так и в 3' нетранслируемом регионе гена выявлено при разных характеристиках протекания опухолевого процесса, что подробно обсуждалось в главе 6.5. «обсуждение».

Влияние VEGF на развитие ССЗ расценивают двояко, т.к. с одной стороны, VEGF может выступать определенным фактором защиты, активирующим неоваскуляризацию при ишемии тканей атеросклерозированных сосудов, с другой стороны, ангиогенез, активированный VEGF может приводить к росту атеросклеротических бляшек, которые могут быть нестабильны и способствовать развитию острых коронарных событий [296,466]. В немногочисленных исследованиях полиморфизма гена чаще не выявляется различий между пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими, как атеросклероз, инфаркт миокарда, стенокардия относительно здоровых по единичным полиморфным позициям [347]. Нами показано, что VEGF-2578AA генотип является протективным фактором развития острого коронарного случая у пациентов с ИБС, в то время, как никаких взаимосвязей с диабетом 2 типа нами не выявлено. Предполагается, что связь между VEGF, диабетом 2 типа и его осложнениями может быть косвенная и более сложная [135]. В то же время, при РМЖ VEGF-2578AA генотип, напротив, достоверно чаще встречается у пациенток, чем у здоровых женщин и частота этого генотипа повышена у пациенток с PR + относительно PR- статуса опухоли, а генотип VEGF-2578CC является протективным в отношении заболевания. Частота гетерозиготного

варианта гена 3`нетранслируемого региона *VEGF+936CT* повышена у пациенток с наследственным онкоотягощением относительно здоровых женщин, а генотип *VEGF+936CC*, ассоциированный с высоким уровнем экспрессии гена достоверно чаще встречается у пациенток с лимфогенным метастазированием относительно пациенток без такового за период пятилетнего наблюдения. Учитывая, что высокий уровень экспрессии VEGF связывают с высоким риском развития рецидивов и снижением выживаемости [484], можно предположить вклад в развитие рецидивов именно генотипа +936CC, ответственного за высокий уровень экспрессии белкового продукта [321,456].

Однако, в последнее время на фоне глобального исследования вклада отдельных генов в развитие той или иной болезни, широко рассматривается концепция сетевых взаимодействий, согласно которой болезнь — это результат взаимодействия продуктов, кодируемых отдельными генами друг с другом в определенном порядке [113,227]. При этом важно выяснить, не только какие полиморфные гены и болезни связаны, но и как различные комбинации генов ассоциированы с соответствующей болезнью и являются ли эти комбинации специфичными для определенного МФЗ, либо носят общий характер для целого ряда МФЗ, являясь синтропными. Именно на этой основе возможны разработки предиктивных и диагностических генетических маркеров с доказанной ассоциацией к определенным МФЗ. На основе полученных экспериментальных данных о распределении у пациентов с анализируемыми заболеваниями частот генотипов, продукты которых принимают непосредственное участие в процессах регуляции иммунного ответа и воспаления, и комплексном математическом анализе, были выявлены комбинации сложных генотипов, как ассоциированные с заболеваниями, так и являющиеся протективными для развития ИБС, СД 2 типа, РМЖ и РА. Обращает на себя внимание, что для всех заболеваний доля позитивно ассоциированных с заболеванием комплексных генотипов значительно ниже, чем протективных генотипов для каждого анализируемого МФЗ. Так, выявлено 240 позитивно ассоциированных с ИБС комплексных генотипов, в то время как негативно ассоциированных генотипов 2584; 746

сложных генотипа позитивны для СД2 типа, а негативными для заболевания являются 1274; на 947 связанных с развитием РА приходится 1455 сложных комбинаций, являющихся протективными в отношении патологии; 650 генотипов позитивно связаны с РМЖ, тогда как 3425 генотипов негативно ассоциированы с болезнью, что свидетельствует о преобладании генетических факторов, препятствующих развитию этих МФЗ. Несмотря на большое количество генотипов, ассоциированных с заболеваниями, их прогностическая ценность достаточно вариабельна. При анализе 12 полиморфных позиций (*TNFA* (позиции -238,-308,- 863), *IL1 β* (позиция -31), *IL 4* (позиция-590), *IL6* (позиция -174) и *IL10* (позиция -592, -1082), матричных металлопротеиназ *MMP2(-1562)*, *MMP9(-1309)*, гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF(-2578,+936)*), процент позитивно ассоциированных генотипов со 100% специфичностью к заболеваниям составляет 92 генотипа для РА, 71 для СД2 типа, 12 для РМЖ и только 1 генотип для ИБС. При этом чувствительность используемых матриц достигает 80% что позволяет использовать данные результаты при скрининговых обследованиях с целью выделения групп повышенного риска к развитию ИБС, СД 2 типа, РМЖ, РА. При этом важно то, что комплексные генотипы, в отличие от единичных полиморфизмов, обладают значительно более высокими значениями отношений шансов развития заболевания. Так значениями отношения шансов выше 10 обладают 169 генотипов при РА, причем 47 из этих генотипов с отношением шансов выше 20 и 100% специфичностью. При СД 2 со значениями отношения шансов развития заболевания выше 10 выявлено 129 генотипов, у 33 из которых отношение шансов выше 20 и 100% специфичность. Для РМЖ генотипов со значениями отношения шансов выше 10 всего 37, из них 4 со значениями выше 20 и также 100% специфичностью, а при ИБС всего 2 генотипа, обладающими значениями отношения шансов выше 10 и один из них со 100% специфичностью. Такое сочетание высокой специфичности, чувствительности и высоких значений отношений шансов может внести весомый вклад в скрининговые обследования населения при использовании результатов данного исследования в персонализированной медицине. Структура

специфичных генотипов, преимущественно, индивидуальна для каждого заболевания, однако для высокоспецифичных и с высокими значениями отношения шансов развития комплексных генотипов выявляются некоторые закономерности. Так, в структуре всех позитивно ассоциированных с четырьмя анализируемыми заболеваниями индивидуальных генотипов характерно наличие *IL10 -1082AA* генотипа противовоспалительного цитокина, ассоциированного с низким уровнем экспрессии гена, в отличие от негативно ассоциированных с этими патологиями сложными генотипами, где эта полиморфная позиция представлена гетерозиготным вариантом. В другой полиморфной позиции гена четкая закономерность прослеживается только для СД2 типа, РМЖ и РА (группы представленные только женщинами) - наличие *IL10 -592AA* низкоэкспрессирующего генотипа в позитивно ассоциированных с заболеваниями комплексных генотипах, в то время, как *IL10 -592CC* низкоэкспрессирующий генотип присутствует в негативно ассоциированных с ИБС, СД 2 типа, РА комплексных генотипах, а при РМЖ – превалирует его гетерозиготная форма. Противовоспалительный цитокин *IL4 -590CC* с низким уровнем экспрессии гена преимуществен в генотипах, позитивно ассоциированных со всеми четырьмя МФЗ, тогда как для негативно ассоциированных сложных генотипов четкие различия выявляются только при ИБС, где представлен генотип *IL4 -590TT*. Причем частота этого генотипа в популяции жителей Западной Сибири составляет всего 8,5 %. Что касается провоспалительных цитокинов, то в их составе, наряду с генотипами, ассоциированными с низким уровнем экспрессии генов, присутствуют высокоэкспрессирующие генотипы. Наличие только высокоэкспрессирующих генотипов *IL1β -31CC* и *IL6 -174 GG* характерно для позитивно ассоциированных с СД2 генотипов, в негативно ассоциированных генотипах эти цитокины присутствуют в виде гетерозигот. Присутствие гетерозиготного гентипа *TNF-863 CA* характерно только для комплексных генотипов, позитивно ассоциированных с ИБС и СД 2 типа, а наличие гетерозиготных генотипов в других полиморфных позициях- *TNF-308GA* и *TNF-2388GA* - только в негативно ассоциированных с РМЖ сложных генотипах и

позитивно ассоциированных с РА сложных генотипах. Таким образом, противовоспалительные цитокины во всех позитивно ассоциированных с заболеваниями сложных генотипах представлены вариантами генов с низким уровнем экспрессии, а в протективных генотипах - генотипами противовоспалительных цитокинов с высоким уровнем экспрессии генов. Что касается провоспалительных цитокинов, то достижение определенного баланса достигается преимущественно индивидуальным для конкретного МФЗ образом. Включенный в сложные генотипы ген *VEGF* в позиции -2578 представлен в сложных генотипах, ассоциированных с четырьмя анализируемыми МФЗ гомозиготами с низкоэкспрессирующим вариантом гена, а в протективных генотипах высокоэкспрессирующим гомозиготным вариантом гена, совместно с гетерозиготным вариантом для четырех МФЗ.

Наряду с индивидуальными для определенного заболевания комплексными генотипами, которые составляют большую часть ассоциированных с МФЗ генотипов, выявлены и группы сложных генотипов, ассоциированные одновременно с несколькими заболеваниями. Так, 11 сложных генотипов позитивно ассоциированы со всеми анализируемыми патологиями, несмотря на выявленные различия между мужчинами и женщинами, а в группах пациентов, представленных только женщинами, выявлен 101 позитивно ассоциированный одновременно с тремя МФЗ комплексный генотип, которые можно рассматривать как синтропные. Несмотря на то, что среди общих генотипов нет 100% специфичных к какому либо одному заболеванию, их специфичность, тем не менее, довольно высока - 83,85% - 99,71%. Представленные в составе этих комплексов гомозиготные генотипы про- и-противовоспалительных цитокинов ассоциированы с низким уровнем белковой продукции. Гомозиготное носительство деструктивного маркера *MMP9* в данных комплексных генотипах также ассоциировано с низкой продукцией белка [587]. Полиморфная позиция гена *VEGF* -2578 в области промотора представлена преимущественно гетерозиготами или *VEGF* -2578AA гомозиготным генотипом. *VEGF* +936 полиморфная позиция в 3' нетранслируемом регионе гена представлена

гомозиготным вариантом, ассоциированным с повышенной продукцией [321,456]. Обращает на себя внимание, что относительное ранжирование результатов расчета показателя относительного риска развития одного из 3-х анализируемых заболеваний в группах женщин от большего к меньшему, приводит к аналогичному ранжированию этого расчетного коэффициента и для других заболеваний. Доля общих позитивно ассоциированных с заболеваниями генотипов составляет до 32,92% от индивидуальных позитивно ассоциированных генотипов. Отдельно стоит подчеркнуть, что любой генотип, позитивно ассоциированный с любой анализируемой патологией в женских группах либо нейтрален в отношении другой патологии в женской группе, либо также носит позитивно ассоциированный характер, т.е. ни один позитивно ассоциированный с болезнью генотип не является протективным для другой болезни в группе женщин. Аналогично с протективными генотипами в женской группе. Это свидетельствует о том, что такие варианты синтропных генетических сетей регуляторных факторов, ассоциируются с определенным характером воспалительного процесса, приводящим, вероятно, к его хронизации, и именно они связаны со значительными изменениями состояния здоровья женщин, носительниц таких генетических вариантов. На это указывает и то, что в составе общих позитивно ассоциированных с болезнью генотипами преобладают генотипы, ассоциированные с низкой продукцией факторов воспаления и ангиогенеза, в то время, как в генотипах, являющихся протективными, преобладают генотипы ассоциированные с более высоким уровнем белковой продукции. Индивидуальные генетические комбинации более специфичны для каждого заболевания и, сохраняя общие особенности в распределении противовоспалительных цитокинов и факторов ангиогенеза, обладают особенностями распределения генотипов провоспалительных цитокинов, за счет чего, вероятно, достигается определенный вектор иммунного ответа в сторону развития определенного патологического состояния. Выявленные нами выраженные различия по целому ряду комбинаций генетических признаков могут свидетельствовать не только об участии общих для МФЗ комплексных

генотипов в схожих механизмах развития воспалительных процессов (плейотропных эффектах), но и подтверждают тезис о том, что развитие многих заболеваний зависит от баланса продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, и является характерным признаком определенного иммунного ответа, выраженного в определенном характере развития заболевания.

Для всех стадий воспалительного процесса характерно присутствие определенных маркеров воспаления, определяющих развитие и исходы процесса, причем сила воспалительного ответа и, соответственно, концентрации различных белков при воспалении различны у конкретного индивида. Показано, что различия между максимальным и минимальным уровнями продукции некоторых белковых продуктов часто достигают десятикратных величин, и эти показатели постоянны в разные промежутки времени [33]. Сывороточная продукция биологических маркеров, значимо отражающая уровень развития патологического процесса при определенном заболевании, опосредована функциональным полиморфизмом комплекса генов, вовлеченных в процесс воспаления и активно влияющих на процесс взаимного регулирования их продукции, что показано при анализе ассоциированности полиморфизма анализируемых генов с уровнем спонтанной и стимулированной Соп А продукции цитокинов в кондиционной среде МНК в популяционной группе.

На примере развития ИБС, у пациентов, атеросклеротические изменения сосудов у которых верифицированы ангиографически, был проведен анализ частоты распределения комбинаций генотипов промоторных регионов анализируемых генов с сывороточным уровнем таких лабораторных показателей, как FNO_A, IL-1B, IL-1RA, IL6, IL-8, СРБ, CD40, MMP-3, MMP-9. Выявлен ряд моногенотипов, ассоциированных с уровнем лабораторных показателей в группе мужчин с атеросклерозом. Показана ассоциированность высокой продукции FNOA с *VEGF-2578 CC* генотипом, CD40 с *IL2-330 TG* генотипом, IL8 с *IL6-174CC* генотипом, а низкой продукции FNOA с *IL10-1082GG* генотипом, IL8 с *IL6-174GC* и *VEGF-2578 CA* генотипами. Однако, слабые ассоциации

между SNP полиморфизмом помоторных регионов генов цитокинов и сывороточными или плазменными уровнями белковой продукции могут отражать вклад других факторов, таких, как общее состояние организма, образ жизни. Поэтому, показательней использование анализа ассоциированности с уровнем биологических маркеров сложных генотипов, отражающих в определенной степени, существующие сетевые взаимодействия. В качестве примера можно привести следующие взаимодействия: вероятность высокой продукции CD40 у пациента достоверно возрастает при наличии в генотипе *IL2-330TG* (OR=6,93). При наличии в генотипе *IL2-330TG/IL-1B TT* эта вероятность возрастает (OR=12,67), а наличие более сложного генотипа *IL2-330TG/IL-1B TT/TNF-863CC* приводит к еще более чем двукратному увеличению вероятности высокой продукции CD40 (OR=27,88). Другой наглядный пример - маркер нестабильности атеросклеротической бляшки – MMP9, с высокой продукцией которого ассоциировано восемь генетических комбинаций. В состав всех восьми сложных генотипов входит комбинация *MMP2-1306CC/MMP9-1562CC*. Включение в состав данной комбинации *TNF -238GG* или *TNF -308 GG*, либо обеих полиморфных позиций фактора некроза опухоли не приводит к изменению величины отношения шансов наличия высокой продукции *MMP9*, а присутствие *IL-2 -330 TT* в составе комбинации *MMP2-1306CC/MMP9-1562CC* приводит к снижению значений величины отношения шансов.

Как показали исследования последних лет, жировая ткань является также эндокринной железой, секретирующей значительное количество гормонов и биологически активных пептидов, к которым относятся в том числе и лептин, резистин, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-а), интерлейкин-6, висфатин, ингибитор 1 типа активатора плазминогена (РАI-1), и др., большинство из которых влияют на повышение степени выраженности ИР [28]. Выявлены выраженные отличия высокого/низкого сывороточного уровня анализируемых нами 12 лабораторных показателей в группе наших пациентов с СД2, причем уровни 7 из них ассоциированы с определенными комплексными генотипами.

Аналогичные результаты получены при анализе сывороточного уровня СРБ и РФ у пациентов с РА. Показана ассоциированность как комплексных генотипов, так и моногенотипов в них входящих, с уровнем продукции СРБ и РФ. В комплексных генотипах проявляется ассоциированность *IL6-174 GG* генотипа с высоким уровнем продукции РФ. Причем, как показано в нашем исследовании, генотип *IL6-174 GG* ассоциирован с риском развития заболевания именно в группе серопозитивных пациентов с РА. С низкими уровнями РФ также ассоциирован ряд комплексных генотипов. Интересно, что в виде моногенотипа и в большинстве комплексных генотипов с низким уровнем РФ ассоциирован *IL 4-590 CC* генотип. Частота именно этого генотипа достоверно выше у серонегативных пациентов с РА в анализируемой нами группе. Выявлены и комплексные генотипы, ассоциированные с сывороточными уровнями СРБ. В группе больных с минимальными значениями признака в составе достоверно чаще встречающихся комбинаций генотипов цитокинов, закономерно выявляются гомозиготные генотипы гена *IL10* в полиморфной позиции *C-592A*, связанной с высоким уровнем продукции интерлейкина-10 [487]. Ранее показано, что белки с регуляторными свойствами (IL 10 и СРБ) находятся в конкурентных отношениях и взаимно подавляют продукцию друг друга [493], что может объяснять механизм подобной ассоциированности. Наряду с комплексными генотипами, выявлена ассоциированность моногенотипа *VEGF-2578 AA* с низким сывороточным уровнем СРБ, свидетельствующем о низкой активности воспалительных процессов у пациентов. Эти данные коррелируют с представленными ранее данными, о том, что *VEGF-2578 AA* ассоциирован с более низким индексом активности РА DAS28 [155].

Генетические комбинации, ассоциированные с определенным уровнем белковой продукции при атеросклеротической патологии, при СД2, при РА позволяют сделать выводы о сложных генных сетях, в механизм которых включена и регуляция цитокиновой активности. При этом можно предположить, что вовлеченная в иммунный ответ на процесс воспаления единая генетическая сеть регулирует уровни каскада различных активных молекул, участвующих в

развитии патологического процесса, тем самым создавая определенный уровень и направленность иммунного ответа. Принимая во внимание сложность и разнонаправленность различных кумулятивных эффектов, важным является комплексный анализ маркеров, участвующих в этиопатогенезе заболевания. Такие сложные маркеры могут указывать на важный «узел» в сложной регуляторной сети взаимодействия биологических макромолекул [360] .

Таким образом, анализ полигенных комбинаций генетических маркеров, продукты которых играют значительную роль в иммунном ответе, индивидуальная и общая ассоциированность которых показана для таких МФЗ, как ИБС, СД2, РМЖ, РА, является важным инструментом как для исследования непосредственно иммунных механизмов формирования заболевания, так и инструментом раннего выявления групп риска определенных МФЗ и проведения возможных профилактических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Анализ генов цитокинов *TNF α* -863 (rs1800630), *TNF α* -308 (rs1800629), *TNF α* -238 (rs 361525), *IL1 β* -511 (rs16944), *IL1 β* ,-31 (rs1143627), *IL 4* -590 (rs2243250), *IL6* -174 (rs 1800795), *IL10*-1082 (rs1800896) , *IL10* ,-592 (rs 1800872); матричных металлопротеиназ *MMP2*-1306 (rs243865) , *MMP3*-1171 (rs3025058), *MMP9*-1569 (rs3918242); гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*-2578 (rs699947), и *VEGF* +936 (rs3025039) выявил преимущественно европеоидный характер распределения аллелей и их генотипов у практически здоровых жителей Западной Сибири. Однако наблюдается и ряд этногеографических особенностей, выраженных в смещении распределения частот генотипов *IL4*-590 (rs2243250), *MMP3*-1171 (rs3025058) в сторону их распределения в монголоидных популяциях, что необходимо учитывать при анализе генетической ассоциированности данных генотипов с исследуемыми заболеваниями.
2. Существуют достоверные различия комплексных генотипов генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов между группами здоровых разного пола и возраста: отсутствует ряд комплексных генотипов в группах мужчин/женщин и отсутствуют определенные комплексные генотипы в группах лиц пожилого возраста, присутствующие с высокой частотой в группах молодых жителей Западной Сибири.
3. Проведенный анализ уровня спонтанной и стимулированной Соп А продукции цитокинов у условно здоровых доноров выявил ассоциированность полиморфизма промоторного региона гена *IL 4*-590 с уровнем продукции цитокинов *IL1*, *IL6*, *TNF*-альфа, *IL*-10; промоторного полиморфизма *IL10* -592 с уровнем продукции *IL4*, что подтверждает наличие сетевых взаимодействий.
4. Проанализированный характер распределения генотипов регуляторных регионов генов цитокинов *TNF α* -863 , -308, *IL1 β* -31, *IL4* -590, *IL6* -174, *IL10* -1082 и *IL10* -592; матричных металлопротеиназ, *MMP3*-1171, *MMP9* -1562; гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*-2578 выявил индивидуальный

характер их ассоциированности с риском развития СД2, РА, РМЖ, ИМ и их клиническими проявлениями.

5. Анализируемые гены медиаторов воспалительного ответа образуют индивидуальные ассоциированные с ИБС, СД2, РА и РМЖ генные сети, различающихся при определенном заболевании структурой провоспалительных цитокинов. При этом для всех позитивно ассоциированных с ИБС, РМЖ, РА, СД2 комплексных генотипов характерно наличие противовоспалительных цитокинов IL4-590CC, IL10-592AA, IL10-1082AA; VEGF+936CC, MMP9-1562CC, а в протективных комплексных генотипах - генотипов IL4-590CT, IL10-592CC, IL10-1082AG, MMP9-1562CT.
6. Комплексные генотипы, в отличие от единичных полиморфизмов, обладают значительно более высокими значениями отношений шансов развития заболевания, что позволяет использовать данные результаты дополнительно при скрининговых обследованиях с целью выделения групп повышенного риска к развитию ИБС, СД 2, РМЖ, РА.
7. Ряд моногенотипов анализируемых генов индивидуально ассоциированы с сывороточным уровнем продукции кардиомаркеров. С высоким уровнем продукции FНО-альфа ассоциирован VEGF-2578 CC генотип, CD40 - IL2-330 TG генотип, IL8 - IL6-174CC генотип; с низким уровнем продукции FНО-альфа - IL10-1082GG генотип, IL8 - IL6-174GC и VEGF-2578 CA генотипы. Комплексные генотипы регуляторных регионов анализируемых генов избирательно ассоциированы с высокими/низкими сывороточными уровнями кардиологических маркеров, с гораздо большим значением отношений шансов и уровнем достоверности различий, что показано на примере пациентов с атеросклерозом, верифицированном ангиографически.
8. При СД2 выраженные отличия высокого/низкого сывороточного уровня 7 лабораторных показателей: инсулин, лептин, резистин, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-а), интерлейкин-6, ингибитор 1 типа активатора плазминогена (РАI-1), глюкозозависимый пептид (GIP) ассоциированы с

комплексными генотипами, в составе которых полиморфные позиции генов TNF- 863,-308,-238; IL1B-31; IL6-174; IL10-592; VEGF2578.

9. У пациенток с РА моногенотип VEGF-2578AA ассоциирован с низким уровнем СРБ. Ряд комплексных генотипов при РА ассоциированы с уровнем продукции РФ и СРБ. С высоким уровнем продукции РФ ассоциированы комплексы, в состав которых входит IL6-174 GG генотип, частота которого выше в группе серопозитивных пациентов с РА. С низкими уровнями РФ ассоциирован как в виде моногенотипа, так и в составе комплексных генотипов IL 4-590 CC, частота которого выше у серонегативных пациентов с РА в анализируемой группе. Это свидетельствует о том, что СРБ и РФ, как лабораторные признаки, интегрально отражающие характер течения РА у отдельных индивидов, ассоциированы с генетическими особенностями пациентов, а выявленные генетические комплексы могут рассматриваться в качестве дополнительных показателей риска и характера развития РА.
10. Наряду с индивидуальными для определенного заболевания комплексными генотипами, выявлены общие комплексные генотипы предрасположенности/резисентности одновременно к нескольким анализируемым МФЗ, что свидетельствует об их синтропности по отношению к анализируемым заболеваниям.
11. Все комплексные генотипы, позитивно ассоциированные с какой либо одной анализируемой патологией, могут быть только позитивно ассоциированы с другой патологией в женских группах. Аналогичная закономерность прослеживается и при анализе протективных генотипов в этой группе обследованных лиц. Это свидетельствует о том, что такие варианты генетических сетей отображают единый вектор иммунного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Александров В.А. Русское население Сибири XVII - начала XVIII в. / В.А. Александров. М.: Наука, 1964. -303 с.
2. Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. Клиническая иммуногенетика // Цитокины и воспаление. - 2005. - Т 4(3) . - С. 37-39.
3. Ахметов И.И., Хакимуллина А.М. Роль полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы спортсменов.// Десятая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей «Человек и его здоровье» Санкт-Петербург.- 2007.-С.21-22.
4. 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 медицинский журнал. – 2005. –Т.46(2). – С. 113-119.
5. Бабышкина Н.Н., Стахеева М.Н., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В., Гарбуков Е.Ю. Иммунологические параметры и уровень продукции цитокинов у больных с пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы // Цитокины и воспаление.- 2006- Т. 5(1).- С. 37-43.
6. Баранов В.С. Геном человека и молекулярная медицина. Бреслеровские чтения. Молекулярная генетика, биофизика и медицина сегодня. // В.С. Баранов.- Спб. -2002. – С. 95 – 105.
7. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Научные основы предиктивной медицины // Молекулярно- биологические технологии в медицинской практике: сб. науч. трудов под ред. А.Б. Масленникова. Вып. 4. Новосибирск: Альфа Виста, 2003. 252 С.,
8. Баранов В.С., Глотов А.С., . Иващенко Т.Э. Генетический паспорт-основа индивидуальной и предикативной медицины//В. Баранов.-Н-Л-2009- 527с.
9. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология.- 2009.-Т. 11.(2).- С.86-93.

10. Бестаев, Д. В. Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов. Системные проявления ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. - 2013. - № 1. - С. 76-80.
11. Бойко А.Н., Гусев Е.И., Судомоина М.А, и др. Генетическая предрасположенность к рассеянному склерозу как к полигенному аутоиммунному заболеванию //Рассеянный склероз.- 2009.-N 7.-С.16-22.
12. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа //Сахарный диабет. -2013.-Т.(4).-С.11-16.
13. Бочков Н. П., Пузырев В. П, Смирнихина С. А. Клиническая генетика : учебник / под ред. Н П Бочкова. - 4-е изд., доп. и перераб. - 2011. - 592 с.
14. Бояджян А. С. , Аракелова Э. А., Айвазян В. А. и др. Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом// Цитокины и воспаление. - 2008.-№ 1.-С.41-44.
15. Бурмистрова А.Л., Сташкевич Д.С., Сусллова Т.А., и др. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей α у больных ревматоидным артритом русской популяции челябинской области// Успехи современного естествознания.- 2007.- № 12.-С.134-137.
16. Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Анализ совместного влияния полиморфизмов генов системы интерферона OAS1, OAS3, PKR, IFNA17 и IFNG на предрасположенность к хроническому вирусному гепатиту С.// Бюллетень сибирской медицины.- 2011.- № 3.-С.19-23.
17. Вейр Б. Анализ генетических данных: Дискретные генетические признаки: Пер. с англ./ Б.Вейр – М.: Мир, 1995. – 400 с.
18. Вильмс Е.А., Долгих Т.И., Турчанинов Д.В, Распространенность полиморфизмов генов, ассоциированных с социально-значимыми мультифакториальными заболеваниями, у населения Омска//Медицинский альманах.- 2012.- № 3 (22).-С.169-172.
19. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. Характеристика ММП, регуляция их активности, прогностическое значение. // Онкология.- 2010.- Т. 1 2(1).-

- С.10-16.
20. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. - / С. Гланц- М.: Практика, 1998. - 459 с.
 21. Гончарова Н.С., Моисеева О.М., Шляхто Е.В., Алешина Г.М Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании миокарда при клапанных пороках сердца. //Кардиология.- 2007.-№ 12.-С. 49 – 52.
 22. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов./ Е.В. Гублер- Л.: Медицина, 1983. 296 с
 23. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. /И.Дедов- М.:ООО «Медицинское информационное агентство»,2006.- 344 с
 24. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. / Л.А. Животовский – М.: Наука, 1991. -271 с.
 25. Ивамото К. Вторжение, или как ведет наступление метастатическая болезнь.// NMM Онкология- 2008.-Т.6.-С.28-29.
 26. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы// Сахарный диабет- 2014.- Т.3.-С. 5-16.
 27. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита.// Научно-практическая ревматология. -2008.-Т.(1).-С.5–16.
 28. Клебанова М.Е., Балаболкин М. И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа. // Лечащий врач- 2010. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2010/11/15435077/>
 29. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе.// Сибирский онкологический журнал. - 2003. - N2. - С. 62-70 .
 30. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии // Цитокины и воспаление. – 2005.– Т. 4(4). – С.45-49.
 31. Колчанов Н.А. Компьютерная функциональная геномика: описание и моделирование экспрессии генов. //Молекулярная биология.-2004.–Т.38(4).- С.738-739.

32. Колчанов Н.А., Игнатъева Е.В., Подколотная О.А., и др. Генные сети. // Вавиловский журнал генетики и селекции.- 2013.-Т.17(4/2) .-С.833-850.- режим доступа: <http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/17-4/2/07Kolchanov.pdf>
33. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов. // Медицинская Иммунология.- 2003.- Т. 5(1-2).-С. 11-28.
34. Коненков В.И. Цитокиновые полигенные комплексы – маркеры индивидуальной настройки состояния цитокиновой сети здорового человека и пациентов с заболеваниями различной природы. // Аллергология и иммунология. – 2011 -Т.12(2). – С.191- 194.
35. Королева О.С., Затеищиков Д.А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. Фарматека. // Кардиология и общая терапия.- 2007.-№ 8-9.-С.30-36.
36. Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. и др. Взаимосвязь апоптоза и неоангиогенеза с активностью ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия. // Сибирский онкологический журнал. Приложение.- 2007.- С.39-44.
37. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете. // Цитокины и воспаление.- 2007.- Т. 6(3).- С. 14-19.
38. Курилов В.Н., Люцидарская А.А. К вопросу об исторической психологии межэтнических контактов в Сибири XVII / В.Н Курилов, в. кн. Этнические культуры Сибири. Проблемы эволюции и контактов. :Новосибирск, 1986.- С.26-47.
39. Литвин Е.И. Динамика экспрессии цитокинов у больных с острым коронарным синдромом. //2002.- Режим доступа: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2002/1/lytvyn.htm
40. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез //2004.- Режим доступа: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2004/1/lutay.htm
41. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. Клинико-генетическая гетерогенность

- семейного рака молочной железы // Современная онкология.- 2004.- № 2.- С.67-68.
42. Мазуров В.И., Столов С.В., Воробьева О.А. и др. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии. // Мед академ журн.- 2009.-№1.-С.59–64.
43. Маливанова Т.Ф., Осташкин А.С., Мазуренко Н.Н, Юрченко В.А. Полиморфизм в локусе гена фактора некроза опухолей при sporadic и наследственном раке молочной железы //Вопросы онкологии.- 2007.-№ 6.-С.664-667.
44. Маливанова Т.Ф., Юрченко В.А.,Скоромыслова Е.В., Мазуренко Н.Н. Влияние полиморфизма -308(G/A)TNF на общую выживаемость больных раком молочной железы. //Прикладная биохимия и микробиология.- 2012.- № 1.-С.40-44.
45. Масленникова Г. Я., Гатинский В. Л. , Богачек М. Э. Сердечно-сосудистая смертность и демографический кризис в России// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 5 прил.- С. 206.
46. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство./ Е.Л. Насонов– 2008. – М.: Гэотар-Медиа.- 720 с.
47. Обрезан А. Г., Бицадзе Р. М.Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда.// Вестник санкт-петербургского университета.- 2008.-Сер. 11.- Вып. 2.- с.47-52.
48. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2012.- Т. 11(1).- С. 5-10.
49. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э., и др. Изучение распространенности аллергической патологии и описторхозной инвазии и их взаимосвязи у населения Томской области // Бюллетень сибирской медицины.- 2006. -№ 4.- С. 48-51.
50. Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г. Динамика интерлейкина – 6 и С - реактивного белка в сыворотке крови пациентов после планового

- коронарного шунтирования на работающем сердце// Лабораторная диагностика.-2014.- № 4.-С.27-29.
51. Пузырев В.П., Степанов В.А., Фрейдин М.Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний./В.П.Пузырев-Геномика-медицине .-М: Академкнига, 2005,-с.100-150.
 52. Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум// Вестник ВОГиС.- 2006.- Т.10(3).-С. 479-491.
 53. Пузырев В.П., Фрейдин М Б, Кучер А Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / В.П. Пузырев.-Печ. мануфактура, 2007, 319 с.
 54. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропые гены болезней сердечно-сосудистого континуума // Медицинская генетика.-2009.-.№3.- С.31-48.
 55. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. / О.Ю. Реброва -М.: Медиасфера, 2002. 312 с.
 56. Родионов С.Ю., Черешнев В.А., Орлова Е.Г., и др. Содержание сывороточных цитокинов у онкологических больных при иммуно-и полихимиотерапии с применением альфа-фетопротеина человека // Цитокины и воспаление.- 2007.- Т. 6(3). -С.36-39.
 57. Савон И. Л. Роль про- и противовоспалительных цитокинов у больных с осложненным синдромом диабетической стопы. //Сучасні Медичні Технології.- 2010. - № 3.- .73-79.
 58. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. //Сибирский медицинский журнал.- 2008.- №6.-С.5-8.
 59. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции// Цитокины и воспаление.- 2004.- Т. 3(2). -С. 16-22.
 60. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления.//Цитокины и воспаление.- 2005.- № 1.- С.14-16.

61. Старикова Э. А., Амчиславский Е. И., Соколов Д. И. и др. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов //Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1–2. –С. 39–48.
62. Степанов В. А., Трифонова Е. А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом массспектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 snp в генах иммунного ответа в популяциях человека. //Молекулярная биология.- 2013.- Т. 47(6).-С. 1–11.
63. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет. //Практическая онкология .- 2007.- Т. 8(4). —С. 211-218.
64. Третьяков В.Е., Генерозов Э.В., Громова О.А., Говорун В.М., Генетическая паспортизация населения – новая технология диагностики в медицине. //Поликлиника.- 2008.-№2.-С.10-12.
65. Тугуз А.Р., Анисимова Н.Ю., Вершинина М.В. Соотношение основных цитокинов в крови онкологических больных и здоровых доноров // Иммунология.- 2003. – Т. 3. - С. 184-186.
66. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления. //Цитокины и воспаление.- 2006.-Т. 5(4).- С. 10-12.
67. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2 типа. //Пробл. эндокринолог.- 2009.-Т.55(5).-С.43–48.
68. Шварц В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинрезистентности. //Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 2010. - № 1. - С.40-47.
69. Шорников Б.С. Классификация и диагностика в биологическом эксперименте. Проблема оценки и классификации интерьерных признаков человека/ Б.С. Шорников – М.: Наука, 1979. – 142 с.
70. Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., и др. Молекулярно-генетические факторы прогрессии как критерии прогноза у больных со злокачественными новообразованиями молочной железы // Российский

- Онкологический Портал. X Российский онкологический конгресс, Москва, 2006г-Режим доступа: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/10/38.php>
71. Фишер Р.А. Статистические методы для исследователей. / Р.А. Фишер - М.:Госстатиздат, 1958.- 268 с.
 72. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Геномные основы подверженности атопическим заболеваниям//Молекулярная медицина.-2007.- № 3.- С. 26-35.
 73. Фролов В. А., Билибин Д. П., Дроздова Г. А., Демуров Е. А. Общая патологическая физиология : учебник : [для мед. вузов] /. ; под общ. ред. В. А. Фролова, Д. П. Билибина. - М. : Высш. Обр. и наука, 2009. - 554 с.
 74. Яременко О.Б. Этиология и иммунопатогенез ревматоидного артрита //Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.- 2005.-№1.- Режим доступа: <http://kiai.com.ua/article/11.html>
 75. Abbasi S., Boroumand M. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? // Open Cardiovasc Med J. - 2010. - V.4.- P. 38-44.
 76. Abd-Allah S, Shalaby S, Pasha H, et all. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. //Genet Test Mol Biomarkers. -2012 .-V.16(1).-P.15-20.
 77. Abhary S, Hewitt A, Burdon K, Craig J. A systematic metaanalysis of genetic association studies for diabetic retinopathy.// Diabetes.- 2009.-V,58(9).-P. 2137–2147.
 78. Abilleira S, Bevan S, Markus SH The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. //J Med Genet.- 2006.-V.43.-P. 897-901.
 79. Adler A I. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes. //Diabet Med.- 2008.-V.25.- P.41–46.
 80. Adler SG, Pahl M, Seldin MF. Deciphering diabetic nephropathy: progress using genetic strategies.// Curr Opin Nephrol Hypertens.- 2000.-V.9.-P.99-106.
 81. Aggarwal B.B. Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe.// Clin

- Cancer Res.- 2009.-V.15(2).-P.425-430.
82. Aiello LP, Wong JS . Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. //Kidney Int Suppl .-2000.-V. 77,-P.113–119.
 83. Ainola M.M., Mandelin J.A., Liljestrom M.P, Li T.F. Pannus invasion and cartilage degradation in rheumatoid arthritis: involvement of MMP-3 and interleukin-1b.// Ital J Biochem. -2005.-V.54(3-4).-P,248-257.
 84. Akdis M., Burgler S., Cramer R., et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: Receptors, functions, and roles in diseases.// J allergy clin immunol.- 2011.- V. 127(3).-P.701-791.
 85. Akman, A., Sallakci, N., Coskun, M., et al.,. TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease.// Br. J. Dermatol.- 2006.-V. 155.-P. 350-356.
 86. Ala-aho R, Kahari V. Collagenases in cancer.// Biochimie .-2005.-V. 87 (3-4).-P. 273–286.
 87. Aldridge S.E., Lennard T.W.J., Williams J.R., Birch M.A. Vascular endothelial growth factor acts as an osteolytic factor in breast cancer metastases to bone// British Journal of Cancer.- 2005.-V. 92.-P. 1531 – 1537.
 88. Alfonso S., Rampy M., Rolando V., et al. New polymorphism in the IL-10 promoter region. // Genes Immun.-2000.-V.1.-P. 231-233.
 89. Allele Frequencies in Worldwide populations. Electronic database// Режим доступа: <http://www.allelefrequencies.net>
 90. Almholt K, Johnsen M. Stromal cell involvement in cancer // Recent Results Cancer Res.- 2003.- V.162.- P.31–42.
 91. Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point // Thrombosis J.- 2003.- V. 1 (1).- P. 4-14.
 92. Amalinei C., Caruntu I.D., Giusca S.E, Balan R.A. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. //Rom J Morphol Embryol. -2010.-V.51.- P.215–228.

93. Andersen K., Pedersen B. K. The Role of Inflammation in Vascular Insulin Resistance with Focus on IL-6 // *Horm. Metab. Res.* -2008. - V. 40 (9). - P. 635-639.
94. Andreotti F., Porto I., Crea F., Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies // *Heart.*-2002.-V.87.-P.107–112.
95. Angelo LS., Kurzrock R Vascular Endothelial Growth Factor and Its Relationship to Inflammatory Mediators.// *Clin Cancer Res.*- 2007.-V. 13(10).-P. 2825-2830.
96. Antonicelli R., Olivieri F., Cavallone L., et al. Tumor necrosis factor-alpha gene -308G>A polymorphism is associated with ST-elevation myocardial infarction and with high plasma levels of biochemical ischemia markers. // *Coronary Artery Disease.* -2005.- V.16(8).-P.489-493.
97. Antonio M, Pendino V, Sinha S, Ciccarelli F D. Network of Cancer Genes (NCG 3.0): integration and analysis of genetic and network properties of cancer genes.//*Nucleic Acids Res.* -2012.-V. 40(D1).-P.978–983.
98. Arababadi M. K. Interleukin-4 gene polymorphisms in type 2 diabetic patients with nephropathy.//*Iran J Kidney Dis.* -2010.-V.4(4).-P.302-306.
99. Arman A, Yilmaz B, Coker A, Inanc N, Direskeneli H Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RN) and interleukin-1B gene polymorphisms in Turkish patients with rheumatoid arthritis.//*Clin Exp Rheumatol .*-2006.-V.24.-P. 643-648.
100. Asghar T, Yoshida, Kennedy . The tumor necrosis factor-a promoter -1031C polymorphism is associated with decreased risk of endometriosis in a Japanese population.// *Human Reproduction.*- 2004.- Vol.19 (11).-P. 2509–2514.
101. Aubry M.C., Maradit-Kremers H.,Reunalda M.C. et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthriti.//*J Rheum.*- 2007.-V.34(5).-P.937–42.
- 102.** Autieri M V. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Networks in Atherosclerosis. Review Article.// *ISRN Vasc Med.*- 2012 режим доступа: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/987629>

103. Awata T., Inoue K., Kurihara S., et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. // *Diabetes* 2002.-V.51.-P.1635–1639.
104. Azmy I.A., Balasubramanian S.P., Wilson A.G., et al. Role of tumour necrosis factor gene polymorphisms (-308 and -238) in breast cancer susceptibility and severity.//*Breast Cancer Res.*-2004.-V.6(4).-P.395-400.
105. Bachelot T., Ray-Coquard I., Menetrier-Caux C., et al. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormonerefractory metastatic breast cancer patients. //*Br J Cancer.*- 2003.-V,88.-P.1721-1726.
106. Bai H., Jing D., Guo A., Yin S. Association between interleukin 10 gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population.// *J Inter Med Res.*- 2014. режим доступа: <http://imr.sagepub.com/content/early/2014/04/22/0300060513505813.full>
107. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities //*J Cell Sci.*-2002.-V.115 (19).- P. 3719–27.
108. Baker E.A., Stephenson T.J., Reed M.W., Brown N.J. Expression of proteinases and inhibitors in human breast cancer progression and survival.//*Mol Pathol.*- 2002,-V.55.-P.300–304.
109. Balasubramanian S.P., Azmy I.A.F., Higham S.E., et al. Interleukin gene polymorphisms and breast cancer: a case control study and systematic literature review //*BMC Cancer.*- 2006. режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2407-6-188.pdf>
110. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? //*Lancet.*-2001.-V.357(9255).-P.539-545.
111. Ballara S., Taylor P.C., Reusch P. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. // *Arthritis Rheum* 2001.-V.44.-P.2055-2064.
112. Banyasz I., Szabo S., Bokodi G., et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe preeclampsia // *Mol Hum Reprod.* -2006.-

- V.12.- P. 233–236.
113. Barabási A-L, Gulbahce N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease // *Nature Reviews Genetics*.-2011.-V.12.-P. 56-68
 114. Barthelemy O, Jacqueminet S, Rouzet F, et al. Intensive cardiovascular risk factors therapy and prevalence of silent myocardial ischaemia in patients with type 2 diabetes. // *Arch Cardiovasc Dis*.-2008.-V.101.-P.539–546.
 115. Bartova I, Borilova- Linhartova P, Podzimek S, et al. The Effect of IL-4 Gene Polymorphisms on Cytokine Production in Patients with Chronic Periodontitis and in Healthy Controls.// *Mediators of Inflammation*.- 2014, Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/185757>
 116. Baruch R.R., Melinscak H., Lo J., et al. Altered matrix metalloproteinase expression associated with oncogene-mediated cellular transformation and metastasis formation. // *Cell Bio Int*.- 2001.-V.25.-P.411–420.
 117. Barzilay J.I., Abraham L., Heckbert S.R., et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. // *Diabetes*.- 2001.-V.50.-P.2384–2389.
 118. Baugh M.D., Gavrilovic J., Davies I.R., Hughes D.A., Sampson M.J. Monocyte matrix metalloproteinase production in type 2 diabetes and controls - a cross sectional study. // *Cardiovasc Diabetol*.-2003.- Режим доступа: <http://www.cardiab.com/content/2/1/3>
 119. Bayley J-P., Rooij H., van Den Elsen P.J., et al.. Functional analysis of linker-scan mutants spanning the -376, -308, -244, and -238 polymorphic sites of the TNF- α promoter. // *Cytokine*.- 2001.- V. 14 (6).- P. 316-323.
 120. Beaudoux J.L., Giral P., Brukert E. Matrix metalloproteinases and atherosclerosis. Therapeutic aspects. // *Ann Biol Clin*. -2003.-V.61.-P.147-158.
 121. Beeghly-Fadiel A., Lu W, Long J-R, et al. Matrix Metalloproteinase-2 Polymorphisms and Breast Cancer Susceptibility.// *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.- 2009.-V.18,-P.1770-1776. .- Режим доступа: <http://cebp.aacrjournals.org/content/18/6/1770.full>
 122. Ben-Baruch A. Inflammatory cells, cytokines and chemokines in breast cancer

- progression: reciprocal tumor- microenvironment interactions //Breast Cancer Res.-2003.- V.5(1).- P.31 - 36.
123. Benjamini Y., Hochberg Y. Source Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing .// Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological).- 1995.- 57(1).- pp. 289-300.
 124. Benoy I., Salgado R., Colpaert C., et al. :Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. //Clin Breast Cancer.-2002.-V.2(4).-P.311-315.
 125. Beyzade S., Zhang S., Wong Y.K., et al. Influences of matrix metalloproteinase-3 gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction. //J Am Coll Cardiol.- 2003.-V.41.-P. 2130-2137.
 126. Bid H.K., Konwar R., Agrawal C.G., Banerjee M. Association of IL-4 and IL-1RN (receptor antagonist) gene variants and the risk of type 2 diabetes mellitus: A study in the north Indian population.// Indian J Med Sci.- 2008.-V.62.-P.259-266.
 127. Bidwell J., Keen L., Gallagher G., et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 1. //Genes and Immunity.-2001.-V. 2.-P. 61-70.
 128. Biselli P.M., Guerzoni A.R., de Godoy M.F., et al. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population.// Heart Vessels.-2008.-V.23.-P.371–375..
 129. Bittar M.N., Khasati N.H., Deiraniya A.K., Yonan N. Interleukin-4 C-590T polymorphism has no role in coronary artery bypass surgery.// Asian Cardiovasc Thorac Ann. -2007.- V.15(3).-P.214-217.
 130. Bjorklund M, Koivunen E. Gelatinase-mediated migration and invasion of cancer cells. // Biochim Biophys Acta.- 2005.-V.1755(1).-P. 37–69.
 131. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O., et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease.// Circulation.- 2003.-V.107.-P.1579-1585.
 132. Blann A.D., Belgore F.M., McCollum C.N, et al. . Vascular endothelial growth

- factor and its receptor, Flt-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or Type II diabetes.// *Clin. Sci (Lond)*. - 2002. - V.102(2). - P. 187-194.
133. Bleda S., De Haro J, Varela C, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms are involved in the late vascular complications in Type II diabetic patients. // *Diabetes and Vascular Disease Research*. - 2012.-V.9(1).-P. 168-174.
 134. Boiardi L., Casali B., Farnetti E., et al. Relationship between interleukin 6 promoter polymorphism at position -174, IL-6 serum levels, and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica.// *J Rheumatol*.- 2006 .-V.33(4).- P.703-708.
 135. Bonnefond A., Saulnier P-J., Stathopoulou M.G., et al. What Is the Contribution of Two Genetic Variants Regulating VEGF Levels to Type 2 Diabetes Risk and to Microvascular Complications? // *PLOS ONE* .-2013.-V. 8(2).- e55921.
 136. Bozcuk H., Uslu G., Samur M, et al. Tumour necrosis factor- α , interleukin-6, and fasting serum insulin correlate with clinical outcome in metastatic breast cancer patients treated with chemotherapy.// *Cytokine*.- 2004.-V.27.-P.58- 65.
 137. Brinckerhoff C.E., Rutter J.L., Benbow U. Interstitial collagenases as marker of tumor progression.// *Clin Cancer Res*.- 2000.-V. 6.-P.4823-4830.
 138. Brower V. Researchers Attempting To Define Role of Cytokines in Cancer Risk // *Journal of the National Cancer Institute*. -2005.-V. 97(16).-P. 1175-1177.
 139. Brunner S., Kim J.O., Methe H. Relation of matrix metallo-proteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in peripheral circulating CD+14 monocytes to progression of coronary artery disease. // *Am J Cardiol*.- 2010.-V.105.-P.429-434.
 140. Buch M., Emery P. The aetiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. // *Hosp Pharmacist*.- 2002.-V.9.-P. 5-10.
 141. Buchs N., di Giovine F.S., Silvestri T., et al. IL-1B and IL-1R α gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels. // *Genes Immun*.- 2001.-V.2(4).-P.222-228.

142. Buraczynska M., Ksiazek P., Baranowicz-Gaszczyk I., Jozwiak L. Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. // *Nephrol Dial Transplant.* -2007 .-V.22(3).-P.827-832.
143. Buteau-Lozano H., Ancelin M., Lardeux B., et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor by estradiol and tamoxifen in breast cancer cells: a complex interplay between estrogen receptors alpha and beta.//*Cancer Res.* - 2002.-V.62.-P.4977-4984.
144. Butler G.S., Overall C.M. Updated biological roles for matrix metalloproteinases and new "intracellular" substrates revealed by degradomics.//*Biochemistry.*- 2009.-V.48(46).-P.10830-10845.
145. Camargo J.F., Correa P.A., Castiblanco J., Anaya J-M. Interleukin-1b polymorphisms in Colombian patients with autoimmune rheumatic diseases //*Genes and Immunity.*-2004.-V.5.-P. 609-614.
146. Capri M., Salvioli S., Sevini F. et al. Understanding and modulating aging // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*- 2006.-V.5(1067).-P. 252–263.
147. Carpi A., Nicolini A., Antonelli A., Ferrari P., Rossi G. Cytokines in the management of high risk or advanced breast cancer: an update and expectation // *Curr Cancer Drug Targets*, 2009.– V.9(8).- P.888–903.
148. Carter C.J. Toxoplasmosis and Polygenic Disease Susceptibility Genes: Extensive *Toxoplasma gondii* Host/ Pathogen Interactome Enrichment in Nine Psychiatric or Neurological Disorders. Review Article.// *J Pathogens.*-2013.-
Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/965046>
149. Caruso C., Lio D., Cavallone L., Franceschi C. Aging, Longevity, Inflammation, and Cancer // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*- 2004.-V.1028.-pp 1–13 .
150. Cave M.C., Hurt R.T., Frazier T.H., et al. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition. //*Nutr Clin Pract.* -2008.-V. 23(1).-P. 16-34.
151. Chan L.W., Moses M.A., Goley E., et al. Urinary VEGF and MMP levels as predictive markers of 1-year progressionfree survival in cancer patients treated with radiation therapy: a longitudinal study of protein kinetics throughout tumor

- progression and therapy.// *J Clin Oncol.*- 2004.-V.22.-P.499–506.
152. Chang Y.H., Huang C.N., Shiao M.Y. The C-174G promoter polymorphism of the interleukin-6 (IL-6) gene that affects insulin sensitivity in Caucasians is not involved in the pathogenesis of Taiwanese type 2 diabetes mellitus. //*Eur Cytokine Netw.* -2004.- V.15(2).-P.117-119.
 153. Chaudhary A.K., Singh M., Bharti A.C., et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases and their inhibitors in potentially malignant and malignant lesions of the head and neck Review.// *Journal of Biomedical Science.*- 2010.- V.17.- Режим доступа: <http://www.jbiomedsci.com/content/17/1/10>
 154. Chen H., Wilkins L.M., Aziz N., et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. //*Hum. Mol. Genet.*- 2006.-V.15.-P.519-529.
 155. Chen Y., Dawes P.T. , Matthey D.L. 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.- Режим доступа: http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/50/suppl_3/iii60
 156. Chen Y., Matthey D.L. 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 .-V.30(6).-P.894-898.
 157. Chen Y, Nixon NB, Dawes PT, Matthey DL. Influence of variations across the MMP-1 and -3 genes on the serum levels of MMP-1 and -3 and disease activity in rheumatoid arthritis.// *Genes Immun.* -2012.-V.13(1).-P.29-37.
 158. Cho Y.J., Kim N.H., Jeong K-A., et al. Chung Association Between MMP-2 and TIMP-2 Gene Polymorphisms and Advanced-Stage Endometriosis in Korean Women. //*Am J of Reproduct Immunol.*- 2013.- V.69(1).-P. 73–84
 159. Cho H.-J., Chae I.-H., Park K.-W., et al. Functional polymorphism in the promoter region of the gelatinase B gene in relation to coronary artery disease and restenosis after percutaneous coronary intervention.// *J Hum Gen.*- 2002.- V.47(2).-P. 88-91.

160. Choi E., Lee H. J., Yoo T., Chanock S.A. Common haplotype of interleukin-4 gene IL4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children // *The Journal of Infectious Diseases.*- 2002.- V.186.- P.1207–1211.
161. Choy E.H.S., Panayi G.S.. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis / // *The New England Journal of Medicine.* - 2001. - V. 344(12). - P. 907-916.
162. Chung AW, Hsiang YN, Matzke LA, et al. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature. // *Circ Res.*- 2006.-V.99.-P. 140-148.
163. Chung A.W., Yang H.H., Sigrist M.K. et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 exacerbate arterial stiffening and angiogenesis in diabetes and chronic kidney disease. // *Cardiovasc Res.*- 2009.-V.84(3).-P.494-504.
164. Churchill A.J., Carter J.G., Ramsden C., et al. VEGF polymorphisms are associated with severity of diabetic retinopathy.// *Invest Ophthalmol Vis Sci.*- 2008.-V. 49.-P. 3611–3616.
165. Cirino A.L., Ho C.Y. Genetic Testing for Inherited Heart Disease // *Circulation.*- 2013,-V. 128.-P.4-8.
166. Clar H., Krippel P., Renner W., et al. Association of polymorphisms of angiogenesis genes with breast cancer // *Breast Cancer Rec Treat.*- 2009.- V.113.- P.197-198.
167. Claudino M., Trombone A.P.F, Cardoso C.R., et al. The broad effects of the functional IL-10 promoter-592 polymorphism: modulation of IL-10, TIMP-3, and OPG expression and their association with periodontal disease outcome. // *Journal of Leukocyte Biology.*- 2008.-V. 84 (6).-P. 1565-1573.
168. Clifton O. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Pivotal Cytokines Involved in Bone Degradation and Inflammation. // *J Rheumatol.*- 2002.-V.65.-P. 3-9.
169. Collins MP, Periquet-Collins I. Nonsystemic vasculitic neuropathy: update on diagnosis, classification, pathogenesis, and treatment. // *Front Neurol Neurosci.*-

- 2009.-V.26.-P.26-66.
170. Constantin A., Lauwers-Cance`s V, Navaux F, et al. A Cantagrel Stromelysin 1 (Matrix Metalloproteinase 3) and HLA-DRB1 Gene Polymorphisms Association With Severity and Progression of Rheumatoid Arthritis in a Prospective Study// *arthritis & rheumatism*.- 2002.-V. 46(7).-P.1754-1762.
 171. Conze D., Weiss L., Regen P. S., et al. Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells // *Cancer Res*.- 2001.-V.61.-P. 8851-8858.
 172. Coradini D., Pellizzaro C., Speranza A., Daidone M. Hypoxia and estrogen receptor profile influence the responsiveness of human breast cancer cells to estradiol and antiestrogens.// *Cell Mol Life Sci*.- 2004.-V.61.-P.76-82.
 173. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. // *Nature*.-2002.-V.420(6917).-P.860-867.
 174. Curran S., Murray G.I. Matrix metalloproteinases: molecular aspects of their roles in tumour invasion and metastasis. // *Eur J Cancer*.- 2000.-V.36.-P. 1621-1630.
 175. Cui G., Wang H., Li R., et. al. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke.// *J Neuroinflammation*.- 2012.-V.9.-P. 235. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521196/>
 176. Dabrosin C. Positive correlation between estradiol and vascular endothelial growth factor but not fibroblast growth factor-2 in normal human breast tissue in vivo.// *Clin Cancer Res*.- 2005.-V.11.-P.8036 - 8041.
 177. Dahlqvist S.R., Arlestig L., Sikstram C., Linghult S. Tumor necrosis factor receptor type II (exon 6) and interleukin-6 (-174) gene polymorphisms are not associated with family history but tumor necrosis factor receptor type II is associated with hypertension in patients with rheumatoid arthritis from northern Sweden. // *Arthritis Rheum*.- 2002.-V.46.-P. 3096-3098.
 178. Dalziel B., Gosby A.K., Richman T.M. et al. Association of the TNF- α -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity. // *Obes Res*.-

- 2002.-V.10.-P.401-407.
179. Davies M.J. Coronary disease: the pathophysiology of acute coronary syndromes. //Heart. -2000.-V.83,-P,361-366.
 180. Del Bo R., Ghezzi S., Scarlato M. et al. Role of VEGF gene variability in longevity: a lesson from the Italian population // Neurobiol. Aging.-. 2008. – V.29 (12).-P. 1917–1922.
 181. Delgado-Enciso I., Cepeda-Lopez F.R., Monrroy-Guizar E.A, et al. Matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphism is associated with breast cancer in a Mexican population. //Gynecol Obstet Invest.- 2008.-V.65.-P.:68–72.
 182. Deryugina E.I., Quigley J.P. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis // Cancer Metastasis Rev. 2006. Vol. 25 (1). P. 9–34.
 183. Deryugina E.I., Quigley J.P. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions // Biochim Biophys Acta.-2010.- V.1803 (1).- P. 103-120.
 184. Dimitrova P., Skapenko A., Herrmann M.L. et al. Restriction of de novo pyrimidine biosynthesis inhibits Th1 cell activation and promotes Th2 cell differentiation // J. Immunol.- 2002. - V.169. - P. 1192-1199.
 185. Distler J. H., Jungel A., Huber L. C., et al. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2005. - V. 102(8).- P. 2892–2897.
 186. Dollery C.M., Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. //Cardiovasc Res.- 2006.-V.69.-P.625–635.
 187. Dominic, R., Cattaneo M., Malferrar G., et al. Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-2 alpha.// Immunogenetics.- 2002.-V.54.-P. 82-86.
 188. Donger C., Georges J.L., Nicaud V., et al. New polymorphisms in the interleukin-10 gene-relationships to myocardial infarction.// Eur J Clin Invest.- 2001.-V.31.-P.9–14.
 189. Do rr S, Lechtenbohmer N, Rau R et al. Association of a specific haplotype

- across the genes MMP1 and MMP3 with radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther.*- 2004.-V.6.-P.199–207.
190. Douvaras P., Antonatos D.G., Kekou K., et al. Association of VEGF Gene Polymorphisms with the Development of Heart Failure in Patients after Myocardial Infarction // *Cardiology.*- 2009.-V.114.-P.11-18.
 191. Drzewoski J, Sliwińska A, Przybyłowska K, et al.. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease. // *Kardiol Pol.*- 2008.-V.66(10).-P.1042-1049.
 192. Dvorak H.F. Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor: A Critical Cytokine in Tumor Angiogenesis and a Potential Target for Diagnosis and Therapy. // *J Clin Oncol.*- 2002.- V..20.-P.. 4368-4380.
 193. Eaton C.B., Gramling R., Parker D.R., et al. Prospective association of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) with coronary heart disease mortality in southeastern New England. // *Atherosclerosis*-2008.-V.200.-P. 221–227.
 194. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression // *Nat Rev Cancer.*- 2002.-V.2 (3).- P. 161–174.
 195. Ellis R.E., Yuan J., Horvitz H.R. Cytokines in ascites fluid from ovarion carcinoma // *Cancer Lett.*- 2002.- V. 61.- P. 243-253.
 196. Fabris M., Di P.E., D'Elia A, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in severe and mild-moderate rheumatoid arthritis.// *J Rheumatol.*- 2002.-V.29.-P. 29-33.
 197. Fadini G.P., Sartore S., Agostini C., Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes.// *Diabetes Care.*- 2007.-V.30(5).- P.1305–1313.
 198. Fallah S., Seifi M., Samadikuchaksaraei A. Risk of coronary artery stenosis in Iranian type 2 diabetics: is there a role for matrix metalloproteinase-3 gene (-1612 5A/6A) polymorphism? // *Journal of Physiology and Biochemistry.*- 2010.- V. 66(4).-P.359-364.
 199. Fedorova Yu., Gra O., Karunas, A., et al. Association of polymorphisms of

- xenobiotic metabolism genes with childhood atopic diseases in Russian patients from Bashkortostan // *Molecular Biology*.-2009.- V.43(6).-P.961-967.
200. Feldmann M., Brennan F.M., Foxwell B.M., Maini R.N. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. // *Curr. Dir. Autoimmun.*-2001.-V.3.-P.188-199.
201. Feldmann M., Maini R.N. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? // *Ann. Rev. Immunol.* – 2001. – V.19. – P. 163-196.
202. Fernández-Real J.M., Broch M., Vendrell J., et al. IL-6 Gene polymorphism and insulin sensitivity.// *Diabetes*.- 2000.-V. 49(3).-P.517-520.
203. Fernandez-Real J.-M., Vendrell J., Richart C., et al. Platelet count and Interleukin 6 Gene polymorphism in healthy subjects // *BMC Medical Genetics*.- 2001.-Vol.2(6).- Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/2/6>
204. Ferrari SL, Ahn-Luong L, Garnero P, et al. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women.// *J Clin Endocrinol Metab*.-2003.-V. 88.-P. 255-259.
205. Festa A, D'Agostino R. Jr, Tracy R.P., Haffner S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study.// *Diabetes*.- 2002.-V. 51.-P. 1131–1137
206. Fingleton B. Matrix metalloproteinases: roles in cancer and metastasis.//*Front Biosci*.-2006. - V.11.-P. 479–491.
207. Foekens J.A., Peters H.A., Grebenchtchikov N., et al. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer.// *Cancer Res*.- 2001.-V.61.-P.5407–5414.
208. Freeman D.J., Norrie J., Caslake M.J., et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. // *Diabetes*.- 2002. –V.51.-P1596–600.
209. Fu F., Wang C., Chen L., et al. The influence of functional polymorphisms in matrix metalloproteinase 9 on survival of breast cancer patients in a Chinese population. // *DNA Cell Biol*.- 2013.-V.32(5).-P.274-282.

210. Fuckar D., Dekanic A., Stifter S., et al. VEGF expression is associated with negative estrogen receptor status in patients with breast cancer//*Int J Surg Pathol.*- 2006.- V.14.-P.49-55.
211. Fujiwara A., Shibata E., Terashima H, et al. Evaluation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) activity with film in situ zymography for improved cytological diagnosis of breast tumors.// *Breast Cancer.*- 2006.-V.13.-P. 272–278.
212. Gaber W, Azkalany GS, Gheita TA. Clinical significance of serum interleukin-6 and -174 G/C promoter polymorphism in Rheumatoid arthritis patients.//*The Egypt. Rheumatol.*-2013.-V.35(2).-P.107-113.
213. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix Metalloproteinases in Vascular Remodeling and Atherogenesis The Good, the Bad, and the Ugly// *Circulation Research.*- 2002.-V. 90.-P. 251-262
214. Gao X., Ning Y. Cancer and Parkinson's disease: the odd couple.// *Drugs Today.*- 2011.- V.47(3).-P.215-222.
215. Garbett EA, Reed MW, Stephenson TJ, Brown NJ. Proteolysis in human breast cancer. // *Mol Pathol.*- 2000.-V. 53(2): 99–106.
216. Garcea G., Neal C.P., Pattenden C.J, et al. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review.// *Eur J Cancer.*- 2005.-V. 41(15).-P. 2213-2236.
217. Garcia C, Feve B, Ferré P,. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. //*Diabetes Metab.*- 2010 .-V.36(5).-P.:327–338
218. Garodia P., Ichikawa H, Malani N, et al. From ancient medicine to modern medicine: ayurvedic concepts of health and their role in inflammation and cancer.// *J Soc Integr Oncol.*- 2007.-V.5(1).-P.25-37.
219. Gaudet M.M., Milne R.L., Cox A. Five Polymorphisms and Breast Cancer Risk: Results from the Breast Cancer Association Consortium// *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* -2009.-V. 18(5).-P. 1610–1616.
220. Geho D.H., Bandle R.W., Clair T, Liotta LA. Physiological mechanisms of

- tumor-cell invasion and migration.//Physiology (Bethesda).- 2005.-V. 20.-P. 194-200.
221. Genecards. Electronic database. // Режим доступа: <http://www.genecards.org>
222. Georges J.L, Loukaci V, Poirier O, IL-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde. //J Mol Med .-2001.-V.79(5-6) 300-305.
223. Ghilardi G, Biondi ML, Caputo M, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-3 promoter enhances breast cancer susceptibility.// Clin Cancer Res.- 2002.-V.8.-P. 3820–3823.
224. Giordani. L, Bruzzi P, Lasalandra C, et al. Association of Breast Cancer and Polymorphisms of Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor- α Genes.// Clinical Chemistry.- 2003.-V. 49(10).-P.1664-1667.
225. Girndt M, Ulrich C, Kaul H. et al. Uremia-associated immune defect: the IL-10 CRP axis. //Kidney Int Suppl.- 2003.-V.84.-P.76–79
226. Giurgea A.G, Margeta C., Maca T., et al.. Simvastatin reduces serum level of VEGF in hypercholesterolemic patients //J.Cardiovasc Pharmacol-2006.-V.47.-P.30-36.
227. Goh K-I, Cusick M E., Valle D, et al. The human disease network // Pnas 2007.-Режим доступа: <http://www.pnas.org/content/104/21/8685.full.pdf>
228. Goldbach-Mansky R, Lee JM, Hoxworth JM, et al. Active synovial matrix metalloproteinase-2 is associated with radiographic erosions in patients with early synovitis. //Arthritis Res. -2000.-V.2(2).-P. 145-153.
229. Goldberg J.E, Schwertfeger K.L .Proinflammatory Cytokines in Breast Cancer: Mechanisms of Action and Potential Targets for Therapeutics. //Curr Drug Targets. -2010.- V.11(9).-P.1133-1146.
230. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. //Curr Opin Rheum.- 2002.- V.14.-P.115–120.
231. Goris A., Liston A. The Immunogenetic Architecture of Autoimmune Disease// Cold Spring Harb Perspect Biol.- 2012.-Режим доступа: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/4/3/a007260.full.pdf+html>

232. Gotsman I., Stabholz A., Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? // *Isr. Med.Assoc. J.* - 2008. – V. 10 (7). - P. 494-498.
233. Gourraud P.A, Harbo H.F. Hauser S.L, Baranzini S.E. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. // *Immunol Rev.* -2012.-V.248(1).-P.87-103.
234. Goyenechea E., Parra D., Martínez J.A. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight.// *Metabolism.*- 2007--V. 56(12).-P.1643-1648.
235. Granet C., Maslinski W., Miossec P. Increased AP-1 and NF-kappaB activation and recruitment with the combination of the proinflammatory cytokines IL-1beta, tumor necrosis factor alpha and IL-17 in rheumatoid synoviocytes. // *Arthritis Res Ther.*- 2004.-V.6.-P190-198.
236. Gravallesse E.M., Goldring S.R. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* - 2000. – V.43. - P. 2143-2151.
237. Creemers E.E, Cleutjens J.P, Smits J.F, Daemen M.J. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure?// *Circ Res.* -2001.-V.89.-P.201-210.
238. Green M.J, Gough A.K, Devlin .J, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis.// *Rheumatology (Oxford).* -2003.-V.42(1).-P.83-88.
239. Grieu F., Li W.Q, Iacopetta B. Genetic polymorphisms in the *MMP-2* and *MMP-9* genes and breast cancer phenotype. // *Breast Canc Res and Treat.*- 2004.- V.88(3).-P. 197-204.
240. Guerzoni A.R., Biselli P.M, Godoy M.F, et al. Homocysteine and MTHFR and VEGF gene polymorphisms: impact on coronary artery disease. // *Arq Bras Cardiol.*-2009.-V.-92.-P. 249-254.
241. Gupta V., Gupta A., Jafar T., et al. Association of TNF- α promoter gene G-308A polymorphism with metabolic syndrome, insulin resistance, serum TNF- α and

- leptin levels in Indian adult women.// *Cytokine*. -2012.-V.57(1).-P.32-36.
242. Guzowski D., Chandrasekaran A., Gawel C., et al. Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms in the Promoter Region of Interleukin-10 by Denaturing High-Performance Liquid Chromatography // *Journal of Biomolecular Techniques*.- 2005.-V.16.-P.154–166.
243. Gyongyosi M., Khorsand A., Zamini S., et al. NOGA-guided analysis of regional myocardial perfusion abnormalities treated with intramyocardial injections of plasmid encoding vascular endothelial growth factor A-165 in patients with chronic myocardial ischemia: subanalysis of the EUROINJECT-ONE multicenter double-blind randomized study//*Circulation*.-2005.-V.112.-P.1157-1165.
244. Haberbosch W., Gardemann A. Gelatinase B C(-1562)T polymorphism in relation to ischaemic heart disease. // *Scand J Clin Lab Invest*.- 2005.- V.65.- P.513-522.
245. Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. // *Eur.Heart. J.* - 2008. – V. 29 (24). - P. 2959-2971.
246. Hall S.K., Perregaux D.G., Gabel C.A. et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein// *Arthritis Rheum*.- 2004.-V.50.-P. 1976–1983.
247. Han S.W., Kim G.W., Seo J.S., et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis//*Rheumatology*.- 2004.-V.43.-P.1173–1177.
248. Han SY, Jee YH, Han KH, et al. An imbalance between matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 contributes to the development of early diabetic nephropathy.// *Nephrol Dial Transplant*.- 2006.-V.21.-P.2406-2416.
249. Hanahan D., Weinberg R. Hallmarks of cancer: The Next Generation // *Cell*.- 2011.- V. 144 (5).- P. 646–674.
250. Hanemaaijer R., Verheijen J.H., Maguire T.M., et al. Increased gelatinase A and gelatinase B activities in malignant vs. benign breast tumors. // *Int J Cancer*.-

- 2000.-V.86.-P.204-207.
251. Haukim N., Bidwell J.L., Smith A.J., et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 2. //Genes Immun. -2002 .- V.3(6).-P.313-330.
 252. Heel D.A., Udalova I.A., De Silva A.P., et al. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF(-kappa)B transcription factors.// Hum Mol Genet. -2002.- V.15(11),- P. 1281-1289.
 253. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., et al. Capture Study Investigators. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes.// Circulation.- 2003.-V.107.-P.2109–2114.
 254. Hefler LA, Grimm C, Lantzsch T, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 gene polymorphisms and the risk of breast cancer in caucasian women.// Clin Cancer Res.- 2005.-V. 11(16).-P.:5718-5721. Режим доступа: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/16/5718.full.pdf>
 255. Heist R.S., Zhai R., Liu G., et al. VEGF Polymorphisms and Survival in Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer.// Journal of Clinical Oncology.- 2008.V. 26(6).-P. 856-862.
 256. Helaly M.A-H., Hatata E-S. Z, , Abu-Elmagd M. et al. Association of IL-10 and IL-6 Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus among Egyptian Patients.// Eur J Gen Med.- 2013.-V.10(3).-P.158-162.
 257. Hirashiki A, Yamada Y, Murase Y, et al. . Association of gene polymorphisms with coronary artery disease in low- or high-risk subjects defined by conventional risk factors.// J Am Coll Cardiol.- 2003.-V.42.-P. 1429–1437
 258. Ho K.T., Shiau M.Y., Chang Y.H., et al. Association of interleukin-4 promoter polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus.// Metabolism.- 2010.-V.59(12).-P.1717–1722.
 259. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. //Pharmacol Rev.- 2004.-V.56(4).-P.549-580.

260. Hollegaard M.V., Bidwell J.L. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3. // *Genes Immun.*- 2006.-V.7(4).-269-276.
261. Hoppmann P., Koch W., Schomig A., Kastrati A. The 5A/6A polymorphism of the stromelysin-1 gene and restenosis after percutaneous coronary interventions.// *Eur Heart J.*-2004.-V. 25.-P. 335–341.
262. Howell W.M., Ali S., Rose-Zerilli M.J, Ye S. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis.// *J Med Genet.*-2005.-V.42.-P.485-490.
263. Howell W.M., Rose-Zerilli M.J. Cytokine Gene Polymorphisms, Cancer Susceptibility, and Prognosis//*National Blood J. Nutr.*-2007.-V.137.-P. 194-199.
264. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women.// *N Engl J Med.*- 2001.-V.345.-P.790–797.
265. Hughes S., Agbaje O., Bowen R.L., et al. Matrix metalloproteinase single-nucleotide polymorphisms and haplotypes predict breast cancer progression. // *Clin Cancer Res.*-2007.-V. 13.-P. 6673–6680.
266. HuGE Navigator. Electronic database.// Режим доступа: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/geneProspectorStartPage.do>
267. Hulkkonen, J., Laippala, P., Hurme, M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals. // *Eur. Cytokine Netw.*- 2000.-V.11.-P. 251-255.
268. Humphries S, Bauters C, Meirhaeghe A, et al. The 5A6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP3) gene as a risk factor for restenosis.// *Eur Heart J.*-2002.-V. 23.-P. 721–725.
269. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S., et al. The interleukin-6 –174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. // *European Heart Journal.*-2001.-V. 22.-P. 2243–2252.
270. Humphries S.E, Martin S, Cooper J., Miller G. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men // *Ann Hum Genet.*-2002.-V.66.-P.343-352
271. Hussein Y.M., El-Shal A.S., Rezk N.A., et al. Influence of interleukin-4 gene

- polymorphisms and interleukin-4 serum level on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population//Cytokine.-2013.-V.61(3).-P.849-855
272. Huth C., Heid I.M., Vollmert C., et al. IL6 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants' data from 21 studies.// Diabetes. -2006.-V. 55(10).-P.2915–2921.
273. Hwang J.J., Yang W.S., Chiang F.T., et al. Association of circulating matrix metalloproteinase-1, but not adiponectin, with advanced coronary artery disease.// Atherosclerosis.- 2009.-V.204.-P.293–297.
274. Hynes RO. Metastatic Potential: Generic Minireview Predisposition of the Primary Tumor or Rare, Metastatic Variants - Or Both? //Cell.- 2003.-V.113.-P. 821–823.
275. Iacobellis G., Cipriani R., Gabriele A. et al. High circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is related to better systolic function in diabetic hypertensive patients // Cytokine. - 2004.-V. 27(1).- P. 25-30
276. Iacopetta B., Grieu F., Joseph D. The -174 G/C gene polymorphism in interleukin-6 is associated with an aggressive breast cancer phenotype. //British Journal of Cancer.-2004.-V. 90.-P. 419 - 422
277. Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Gattone M., et al. IGIGI Investigators. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. //Arterioscler Thromb Vasc Biol.- 2005.-V. 25.-P.222-227.
278. Illig T., Bongardt F., Schöpfer A., et al. Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes. //J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2004.- V.89(10).-P.:5053–5058
279. Inokubo Y., Hanada H. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. //Am Heart J.- 2001.-V.141.-P.:211-217.
280. Irace C., Cortese C., Migale M., et al. Stromelysin gene promoter polymorphism and common carotid geometry in diabetic subjects.// Int Angiol. -2008.-V.27(5)-

- P.413-418.
281. Itoh T., Matsuda H., Tanioka M., et al. The Role of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Antibody-Induced Arthritis.//The Journal of Immunology.- 2002.-V. 169.-P. 2643–2647.
 282. Jackson C., Nguyen M., Arkell J., Sambrook P. Selective matrix metalloproteinase (MMP) inhibition in rheumatoid arthritis--targetting gelatinase A activation.// Inflamm Res.- 2001.-V.50(4).-P.183-186.
 283. Jacobs E.J., Feigelson H.S., Bain E.B., et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and breast cancer in the Cancer Prevention Study II cohort.// Breast Cancer Research.- 2006.-V. 8(22).- Режим доступа: <http://breast-cancer-research.com/content/8/2/R22>
 284. Jager J., Grémeaux T., Cormont M., et al. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression.// Endocrinology.- 2007.-V.148.-P.241-251
 285. Jaumdally R.J., Goon P.K., Varma C., et al. Effects of atorvastatin on circulating CD34+/CD133+/ CD45- progenitor cells and indices of angiogenesis (vascular endothelial growth factor and the angiopoietins 1 and 2) in atherosclerotic vascular disease and diabetes mellitus//J Intern Med.-2010.-V.267(4).-P.385-393.
 286. Jawaheer D., Gregersen P.K. Rheumatoid arthritis. The genetic components // Rheum. Dis. North. Clin. North. Am. - 2002. -V. 28. - P. 1-15.
 287. Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Risley P, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism modulates the effects of heavy alcohol consumption on early carotid artery atherosclerosis: the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). //Stroke.- 2003.-V.34.-P. 402-407.
 288. Jezierska A., Motyl T. Matrix metalloproteinase-2 involvement in breast cancer progression: a mini-review.// Med Sci Monit.- 2009-V.15(2).-P. 32-40.
 289. Jin Q., Hemminki K., Enquist K., et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms in relation to breast cancer development and prognosis. //Clin Cancer Res.- 2005.-V.11.-P.3647 –3653.
 290. John S., Turner D., Donn R., et al. Two novel biallelic polymorphisms in the IL-

- 2 gene.// Eur J Immunogenetics. –1998.-V.25(6).-P. 419-420.
291. Jones C.B, Sane D.C., Herrington D.M. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. //Cardiovasc Res.- 2003-V.59.-P. 812- 823.
292. Jovanovic D.V., Martel-Pelletier J., Di Battista J. A., et al. Stimulation of 92-kd gelatinase (matrix metalloproteinase 9) production by interleukin-17 in human monocyte/macrophages: a possible role in rheumatoid arthritis. //Arthritis Rheum.- 2000.-V.43(5).-P.1134-1144.
293. Judkin J.S. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. //Horm Metab Res.- 2007.-V. 39 (10).-P. 707-709.
294. Jumper C., Cobos E., Lox C. Determination of the serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with either advanced small-cell lung cancer or non-small-cell lung cancer prior to treatment//Respir Med.- 2004. -Vol. 98 (2).- P. 173–177.
295. Kadoglou N.P., Daskalopoulou S.S., Perrea D., Liapis C.D. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications. //Angiology.- 2005.-V.56.-P. 173-189.
296. Kajdaniuk D., Marek B., Borgiel-Marek H., Kos-Kudła B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in physiology and pathophysiology// /Polish Journal of Endocrinology 2011; 62 (5).- P. 444–455
297. Kallel A, Ftouhi B, Jemaa Z, et al. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) -863C/A promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes in Tunisian population.// Diabetes Res Clin Pract.- 2013.-V.102(2).- P.24-28.
298. Kamat A..A., Fletcher M., Gruman L.M. et al. The clinical relevance of stromal matrix metalloproteinase expression in ovarian cancer // Clin Cancer Res.- 2006.-V.12(6).- P. 1707–1714.
299. Kangas-Kontio T., Tapanainen J.M., Huikuri H., et al.Variation in the vascular endothelial growth factor gene, carotid intima-media thickness and the risk of acute myocardial infarction.// Scand J Clin Lab Invest.-2009.-V.69.-P.335–343.
300. Karimabad N., Arababadi M K, Hakimizadeh E, et al. Is the IL-10 Promoter

- Polymorphism at Position -592 Associated with Immune System-Related Diseases?, //Inflammation .- 2013.- V. 36(1).-P. 35-41.
301. Kaski J.C., Zouridakis E.G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events.// Eur Heart J.- 2001.-V.3(I).-P.10-15.
302. Kaptain S., Tan L., Chen B. Her-2/neu and breast cancer // Diagn. Mol. Pathol. - 2001. - V.10.- P.139-152.
303. Ketelhuth D.F.J, Bäck M.. The role of matrix metalloproteinases in atherothrombosis. // Curr Atheroscler Rep.- 2011.-V.13.-P.162–169.
304. Khamaisi M., Schrijvers B.F., Vriese A.S. et al. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease// Nephrol. Dial. Transplant. -2003.-V.18 (8).-P. 1427-1430.
305. Kidd L., Brock G. , Vancleave T., et al. Angiogenesis-associated Sequence Variants Relative to Breast Cancer Recurrence and Survival// Cancer Caus Contr .- 2010.-V.21.-P.1545-1557.
306. Kim H.W., Ko G.J., Kang Y.S., et al. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients.// Nephrology (Carlton).- 2009.-V.14(7).-P.681-688.
307. Kim J.K., Oh D., Kwak S.Y., et al. Genetic Polymorphism of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF C936T) in the Korean Population// Korean J Biol Sci.- 2003.-V.7.-P. 261-264.
308. Kim J.S, Park H.Y, Kwon J.H, et al. The roles of stromelysin-1 and the gelatinase B gene polymorphism in stable angina. //Yonsei Med J.- 2002.-V.43.- P.473–481.
309. Kim K.S , Lee Y-A , Choi H.M., et al. Implication of MMP-9 and urokinase plasminogen activator (uPA) in the activation of pro-matrix metalloproteinase (MMP)-13. //Rheumatol Int.- 2011.-Режим доступа: <http://www.cusabio.com/wenxian/188.pdf>
310. Kim S-H., Mok J-W, Kim H-S., Joo C.K Association of -31T>C and -511 C>T polymorphisms in the interleukin 1 beta (*IL1B*) promoter in Korean keratoconus patients //Molecular Vision.- 2008.-V.14.-P.2109-2116.

311. 351. Klareskog L., Lorentzen J., Padyukov L. et al. Genes and environment in arthritis: can RA be prevented? // *Arthritis Res.*- 2002. -V. 4(3).- P. 31-36.
312. Koch M., Rett K., Volk A. et al. The tumour necrosis factor-alpha -238 G →A and -308 G→A promoter polymorphisms are not associated with insulin sensitivity and insulin secretion in young healthy relatives of type II diabetic patients. // *Diabetologia.*- 2000.-V.43.-P.181-184.
313. Koch W., Kastrati A., Bottiger C., et al. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction.// *Atherosclerosis.* -2001.- V. 159(1).- P.137-144.
314. Kohaar I., Tiwari P., Kumar R., et al. Association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in TNF-LTA locus with breast cancer risk in Indian population. // *Breast Cancer Res.*- 2009.-V.114 (2.-P. 347-355.
315. Kondapalli M.S., Galimudi R.K., Srilatha. G., et al. Matrix Metalloproteinases in Coronary Artery Disease: A Review // *J Life Sci.*-2012.- V.4(1).-P. 55-58.
316. Kong F, Liu J, Liu Y, et al. Association of interleukin-10 gene polymorphisms with breast cancer in a Chinese population.// *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.*- 2010.-V.29.- Режим доступа: <http://www.jeccr.com/content/29/1/72>
317. Korkaya Ню, Liu Сю, Wicha МюS. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment // *J Clin Invest.* -2011.-V.121(10).-P.3804-3809.
318. Koss K., Satsangi J., Fanning G.C., et al. Cytokine (TNF- α , LT- α and IL-10) polymorphisms in inflammatory bowel diseases and normal controls: differential effects on production and allele frequencies// *Gen Immun.*-2000.-V.1.-P.185-190.
319. Koutsovasilis A, Protopsaltis J, Triposkiadis F, et al. Comparative performance of three metabolic syndrome definitions in the prediction of acute coronary syndrome. // *Intern Med.*- 2009.-V.48.-P.179–187.
320. Kowluru R.A. Role of Matrix Metalloproteinase-9 in the Development of Diabetic Retinopathy and Its Regulation by H-Ras. // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*- 2010.-V.8/- P. 4320-4326.
321. Krippel P., Langsenlehner U., Renner W., et al. A common 936 C/T gene

- polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk.// *Int J Cancer.*- 2003.-V.106.-P.468 – 471.
322. Krippel P, Langsenlehner U, Renner W, et al. The 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase 3 gene promoter and breast cancer.// *Clin Cancer Res.*- 2004.-V.10.-P. 3518–3520.
323. Krippel P., Langsenlehner U., Samonigg H., et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Predicting Outcome in Breast Cancer.// *Clin Cancer Res.*- 2004.-V.10.-P.8752-8753.
324. Kubaszek A., Pihlajamäki J., Punnonen K., et al. The C-174G promoter polymorphism of the IL-6 gene affects energy expenditure and insulin sensitivity. // *Diabetes.*- 2003.-V. 52(2).-P.558-561.
325. Kukongviriyapan V. Genetic Polymorphism of Drug Metabolizing Enzymes in Association with Risk of Bile Duct Cancer. Review // *Asian Pacific J Cancer Prev.*- 2012.-V.13.-P.7-15.
326. Kumar S., Kishimoto H., Chua H.L., et al. Interleukin-1 alpha promotes tumor growth and cachexia in MCF-7 xenograft model of breast cancer. // *Am J Pathol* 2003, 163(6):2531-2541.
327. Kuo N.W., Lympany P.A., Menezo V., et al. TNF-857T, a genetic risk marker for acute anterior uveitis// *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*- 2005.-V.46.-P.1565-1571.
328. Kupferman M.E, Fini M.E, Muller W.J, et al. Matrix metalloproteinase 9 promoter activity is induced coincident with invasion during tumor progression.// *Am J Pathol.*- 2000.- V.157(6).-P.1777-1783.
329. Lacki J.K, Moser R., Korczowska .I, et al. TNF- α gene polymorphisms does not affect the clinical and radiological outcome of rheumatoid arthritis. // *Rheumatol Int.*-2000.-V.19.-P. 137-140.
330. Lamblin N., Bauters C., Hermant X., et al. Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. // *J Am Coll Cardiol.*-2002.-V.40.-P.43–48.
331. Lambrechts D., Storkebaum E., Morimoto M., et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons

- against ischemic death. //Nat Genet.-2003.-V.34.-P.383–394.
332. Langers AMJ, Verspaget HW., Hommes DW., Sier CFM. Single-nucleotide polymorphisms of matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastrointestinal cancer.//World J Gastrointest Oncol.- 2011.-V.3(6).-P.79-98.
333. Langsenlehner U., Krippel P., Renner W., et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk // Breast Cancer Research and Treatment.- 2005.-V. 90(2).-P.113-115.
334. LaRocca G., Pucci-Minafra I., Marrazzo A., et al. Zymographic detection and clinical correlations of MMP-2 and MMP-9 in breast cancer sera.//Br J Cancer.- 2004.-V.90.-P.1414-1421.
335. Lebeau A., Muller-Aufdemkamp C., Allmacher C., et al. Cellular protein and mRNA expression patterns of matrix metalloproteinases-2,-3 and -9 in human breast cancer: correlation with tumour growth.//J Mol Histol.- 2004.-V.35.-P.443-455.
336. Lee D., Hwang S.G., Kim J, Choe J. Functional interaction between p/CAF and human papillomavirus E2 protein.// J Biol Chem.- 2002.-V..277.-P. 6483-6489.
337. Lee S.C. Tumor necrosis factor alpha gene G-308A polymorphism in the metabolic syndrome. //Metabolism.- 2000.-V.49(8).-P.1021-1024
338. Lee S.S., Joo Y.S., Kim W.U. Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis.// Clin Exp Rheumatol.-2001.-V.19.-P..321–324.
339. Lee Y.H., Kim H.J, Rho Y.H., et al. Functional polymorphisms in matrix metalloproteinase-1 and monocyte chemoattractant protein-1 and rheumatoid arthritis. //Scand J Rheumatol.- 2003.-V.32(4).-P.235-239.
340. Lei H., Hemminki K., Altieri A., et al. Promoter polymorphisms in matrix metalloproteinases and their inhibitors: few associations with breast cancer susceptibility and progression //Breast Cancer Res Treat.- 2007.-V.103.-P.61–69.
341. Lewandowski K.C., Banach E, Bieńkiewicz M, Lewiński A. Matrix metalloproteinases in type 2 diabetes and non-diabetic controls: effects of short-term and chronic hyperglycaemia. //Arch Med Sci. -2011.-V.7(2).-P. 294–303.

342. Li H.Q., Li Z., Liu Y., et al. Association of polymorphism of tumor necrosis factor-alpha gene promoter region with outcome of hepatitis B virus infection.// World J Gastroenterol.- 2005.- Vol.11(33).- P. 5213-5217.
343. Liang X., Zhang J., Zhu Y., et al. Specific genetic polymorphisms of IL10-592 AA and IL10-819 TT genotypes lead to the key role for inducing docetaxel-induced liver injury in breast cancer patients //Clinical and Translational Oncology.- 2013.-V.15(4).-P.331-334.
344. Libby P., Ridker P.M. Inflammation and atherosclerosis: from population biology and bench research to clinical practice. //J Am Coll Cardiol.- 2006.- V.48.-P.33–46.
345. Lieb W., Pavlik R., Erdmann J., et al. No association of interleukin-6 gene polymorphism (-174 G/C) with myocardial infarction or traditional cardiovascular risk factors. // Int J Cardiol.-2004.-Vol.97(2).-P.205-212.
346. Liew FY. T(H)1 and T(H)2 cells: A historical perspective . //Nat Rev Immunol .- 2002.-V.- 2.-P. 55
347. Lin T.H, Su H.M., Wang C.L.,et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and extent of coronary atherosclerosis in Chinese population with advanced coronary artery disease//Am J Hypertens.-2010.-V.23.-P.960-966.
348. Lind H, Haugen A, Zienolddiny S. Differential binding of proteins to the IL1B -31 T/C polymorphism in lung epithelial cells.// Cytokine.- 2007-V.-38.-P.43-48.
349. Linderholm B., Grankvist K., Wilking N., et al. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. //J Clin Oncol .-2000.-V.18.-P.1423–1431.
350. Linderholm B, Lindh B, Tavelin B, et al. P 53 and vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression predicts outcome in 833 patients with primary breast carcinoma.// Int J Cancer.-2000.- V.89.-P.51-62.
351. Liu D, Guo H, Li Y, et al. Association between Polymorphisms in the Promoter Regions of Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Risk of Cancer Metastasis: A Meta-Analysis

<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0031251>

352. Liu Y., Berthier-Schaad Y., Fallin M.D. et al. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. // *J Am Soc Nephrol.*- 2006.-V. 17.-P. 863–870.
353. Lohmueller K.E. Mauney M.M, Reich D., Braverman J.M. Variants Associated with Common Disease Are Not Unusually Differentiated in Frequency across Populations// *The American J of Human Genetics.*- 2006.-.V.78.-P.130-136.
354. López N.J, Valenzuela C.Y., Jara L. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms associated with periodontal disease in type 2 diabetes.// *J Periodontol.*-. 2009.-V.80(10).-P.1590-1598.
355. Low A.S., Gonzalez-Gay M.A., Akil M., et al. TNF+489 polymorphism does not contribute to susceptibility to rheumatoid arthritis.// *Clin Exp Rheumatol.*-2002.-V.20.-P.829-832.
356. Lum H., Roebuck K.A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction // *Am. J. Physiol. Cell.*–2001.–V. 280.–P. 719–741.
357. Lundberg A.M, Hansson G.K. Innate immune signals in atherosclerosis. // *Clin Immunol.*- 2010.-V.134(1).-P.5-24.
358. Luscis A.J., Fogelman A.M., Fonarow G.C. Genetic basis of atherosclerosis. II Clinical implications.// *Circulation.* -2004.- V.110.- P.2066–2071.
359. Lv H.Z., Lin T., Xia L.P., et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and rheumatoid arthritis.// *J Investig Med.*- 2011.-V.59(3).-P.593-598.
360. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases // *Acta naturae.*- 2012.- V.4(3).-P. 62-76.
361. Lynn K.D., Roland C.L., Brekken R.A. VEGF and Pleiotrophin Modulate the Immune Profile of Breast Cancer// *Cancers.*- 2010.-V. 2.-P. 970-988.
362. Mahajan A., Go M.J., Zhang W., et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility// *Nat Genet.*- 2014.- V.46(3).-P.234-244.
363. Mahmoud R.K., El-Ansary A.K., El-Eishi H.H., et al. Matrix metalloproteinases

- MMP-3 and MMP-1 levels in sera and synovial fluids in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Ital J Biochem.* 2005.- V.54(3-4).- P.248-257.
364. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // *Front Biosci.*- 2006.- V. 11.- P. 1696–1701.
365. Manginas A., Tsiavou A., Chaidaroglou A., et al. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece. // *Coronary Artery Disease.*-2008.-V.19(8).-P.575-582.
366. Manso H., Krug T., Sobral J, et al. Variants of the matrix metalloproteinase- 2 but not the matrix metalloproteinase-9 genes significantly influence functional outcome after stroke.// *BMC Med Genet.*- 2010.-V.11:40.-режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2350-11-40.pdf>
367. Marshall J.C. Measuring organ dysfunction in the intensive care unit: why and how? // *Canadian J Anesthesia.* - 2005. - V. 52. -P. 224-230.
368. Martens F.M., Rabelink T.J., Roodt J., et al.. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone // *Eur Heart J.*- 2006.-V.27(13).-P.1605-1609.
369. Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. // *Eur Heart J.* -2002.-V.4(B).-P.8-13.
370. Massarotti M. , Marasini B., Marchesoni A., et al. Polymorphism in the stromelysin 1 (matrix metalloproteinase 3) promoter gene and severity of rheumatoid arthritis: Comment on the article by Constantin et al // *Arthritis & Rheumatism.*- 2003.-V.48(9).-P.2695–2696.
371. Matesanz F., Fedetz M., Leyva L., et al. Effects of the multiple sclerosis associated -330 promoter polymorphism in IL2 allelic expression.// *J Neuroimmunol.*-2004.-V.148.-P.212–217.
372. Matthey D.L., Nixon N.B., Dawes P.T., et al. Association of matrix metalloproteinase 3 promoter genotype with disease outcome in rheumatoid arthritis. // *Genes Immun.*- 2004.-V.5.-P.147–149.
373. Mazumder B., Seshadri V., Fox P.L. Translational control by the 3`-UTR: the

- ends specify the means. //Trends Biochem Sci.- 2003.-V.28.-P.91–98.
374. McQuibban G.A., Gong J.H., Tam E.M., et al. Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3. // Science.- 2000.-V.289.-P.1202-1206.
375. McQuibban G.A., Butler G.S., Gong J.H., et al. Matrix metalloproteinase activity inactivates the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1. // J Biol Chem.- 2001.-V. 276.-P.43503-43508.
376. McLennan S.V., Martell S.K., Yue D.K. Effects of mesangium glycation on matrix metalloproteinase activities possible role in diabetic nephropathy. // Diabetes.- 2002.-V.51.-P. 2612-2618.
377. Meenagh A., Williams F., Ross O.A., et al. Frequency of cytokine polymorphisms in populations from western Europe, Africa, Asia, the Middle East and South America. //Hum Immunol.- 2002.-V.63(11).-P.1055-1061.
378. Mehner C, Hockla A, Miller E, et al. Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer. //Oncotarget.-2014.-V.5(9).-P. 2736–2749.
379. Meyer PWA, Dip NH Biomarkers and genes predictive of disease predisposition and prognosis in rheumatoid arthritis // Continuing Medical Education. -2012. – V .30(8). - Режим доступа: <http://www.cmej.org.za/index.php/cmej/article/view/2490/2484>
380. Michaud D.S., Daugherty S.E., Berndt S.I., et al. Genetic polymorphisms of interleukin-1B (IL-1B), IL-6, IL-8, and IL-10 and risk of prostate cancer. //Cancer Res. -2006.-V.66(8).-P.4525–4530.
381. Middleton D., Menchaca L., Rood H., Komerofsky R. New allele frequency database: //Tissue Antigens.-2003.- Vol.61.-P.403-407.- Режим доступа: <http://www.allelefreqencies.net>
382. Miossec P. An update on the cytokine network in rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. - 2004. - 16(3).- P. 218-222.
383. Mizon-Gerard F., de Groote P., Lamblin N., et al. Prognostic impact of matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with heart failure according to

- the aetiology of left ventricular systolic dysfunction.// *Eur Heart J.*-2004.-V.25.-P.688–693.
384. Mock C.C., Lanchbury J.S., Chan D.W., Lau C.S. Interleukin-10 promoter polymorphisms in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.*- 1998.- V. 41. – P.1090 - 1095.
385. Mohammadi M., Bazrafshani M.R., Day P.J, Ollier W.E.R.. Vascular Endothelial Growth Factor Production is Regulated by Gene Polymorphisms//*Iran.J.Immunol.*-2009.-V.6(3).-P.119-129.
386. Moon A., Kim M.S., Kim T.G., et al. H-ras, but not N-ras, induces an invasive phenotype in human breast epithelial cells: a role for MMP-2 in the H-ras-induced invasive phenotype. //*Int J Cancer.*- 2000.-V.85.-P.176–181.
387. Moreno O., Gonsalez C.I., Saaibi D.L., et al. Polymorphisms in the IL4 and IL4RA genes in Colombian patients with rheumatoid arthritis. //*J Rheumatol.*-2007.-V.34.-P.36-42.
388. Moreno P.R., Purushothaman K.R., Fuster V., et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability.// *Circulation* -2004.-V.110.-P.2032–2038.
389. Morgan A.R., Zhang B., Tapper W., Collins A., et al. Haplotypic analysis of the MMP-9 gene in relation to coronary artery disease. //*J Mol Med.*-2003.-V.81(5).-P.321-326.
390. Morohashi K., Toshinori T., Kentaro O., et al. Polymorphism vascular endothelial growth factor gene of sarcoidose patient in Japan. // *Chest.*- 2003.-V.123.-P.1520-1526.
391. Morsi W.G., Shaker O.G., Ismail E..F, et al. HO-1 and VEGF gene expression in human arteries with advanced atherosclerosis.// *Clin Biochem.* -2006.-V.39.-P.1057–1062.
392. Mossallam G.I., A.G. Smith, Mcfarland C. Comparison of Variable Number Tandem Repeat and Short Tandem Repeat Genetic Markers for Qualitative and Quantitative Chimerism Analysis Post Allogeneic Stem Cell //*Transplant J Egypt Nat. Cancer Inst.*-2005.-V.17(2).-P. 103-113.

393. Nabel E.G. Cardiovascular disease.//N Engl J Med.-2003.-V.349.- P.60 -72.
394. Nagai S., Toi M. Interleukin-4 and breast cancer //Breast Cancer.-2000.-V.7(3).- P.181-186.
395. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs.// Cardiovasc Res.- 2006.-V.69.-P. 562–573.
396. Nakajima K., Tabata S., Yamashita T., et al. Plasma vascular endothelial growth factor level is elevated in patients with multivessel coronary artery disease.// Clin Cardiol.-2004.-V.27.-P.281–286
397. Nardo D. G., Coussens L. M. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression // Breast Cancer Res. - 2007. – V. 9(4). – P. 212-220.
398. Nardo DG, Johansson M, Coussens L.M. Immune cells as mediators of solid tumor metastasis // Cancer Metastasis Rev. – 2008. – V. 27(1).- P. 11-18.
399. Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications // J Clin Oncol.- 2000. -V.18 (5). P. 1135–1149.
400. NCBI. Electronic database.// Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>
401. Nemeč P., Pavkova-Goldbergová M., Swobodník T., et al. Polymorphism of gene promoter region for MMP-2 in rheumatoid arthritis. //Vnitr Lek.- 2006.- V.52(4).-P.348-354.
402. Nemeč P., Pavkova-Goldbergova M., Gatterova J., et al. Association of the 5A/6A promoter polymorphism of the MMP-3 gene with the radiographic progression of rheumatoid arthritis/Ann NY Acad Sci.-2007.-V.1110.-P.166-176.
403. Newby A.C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture//Physiol Rev.-2005.-V.85.-P. 1-31.
404. Newton J., Brown M.A., Milicic A., et al. The effect of HLA-DR on susceptibility to rheumatoid arthritis is influenced by the associated lymphotoxin alpha-tumor necrosis factor haplotype.// Arthritis Rheum.- 2003.-V.48.-P. 90-96.
405. Nishikaku A.S., Ribeiro L.C., Molina R.F. et al. Matrix metalloproteinases with gelatinolytic activity induced by *Paracoccidioides brasiliensis* infection.// Int J

- Exp Pathol.- 2009.-V.90(5).-P.527-537.
406. Nishimura E.K., Suzuki M., Igras V., et al. Key roles for transforming growth factor beta in melanocyte stem cell maintenance.//Cell Stem Cell. -2010.-V.6(2).-P.130-140.
 407. Nishimura R., Nagao K., Miyayama H., et al. An analysis of serum interleukin-6 levels to predict benefits of medroxyprogesterone acetate in advanced or recurrent breast cancer // Oncology.- 2000.-V.59.-P.166–173.
 408. Nobuhiko K., Qiuyin C., Wanqing W., et al. Population-Based Case-Control Study of VEGF Gene Polymorphisms and Breast Cancer Risk among Chinese Women.// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.- 2006.-V.15.-P.1148-1152.
 409. Nunes R, Harris . The HER2 extracellular domain as a prognostic and predictive factor in breast cancer // Clin. Breast Cancer.- 2002.- V.2.- P.125-135.
 410. Oda K., Tanaka N., Arai T., et al. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases//Hum Mol Gen.- 2007.- V. 16(6).-P. 592–599.
 411. Okamoto K., Mimura K., Murawak Y., Yuasa I. Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase MMP-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease//J Gastr Hepatol.- 2005.-V. 20(7).-P.1102–1108.
 412. OPENSNP. Electronic database .// Режим доступа: <http://opensnp.org>
 413. Oksenberg J.R., Baranzini S.E., Sawcer S., Hauser S.L.The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. //Nature Reviews Genetics.- 2008.-V.9.- P.516-526.
 414. Ouyang G., Yao .P, Hu W.,et al. A non-synonymous coding SNP lys45Glu of mmp3 associated with ESCC genetic susceptibility in population of Henan, China.// J Clin Oncol 2009.-V. 8.-P. 510-515.
 415. Ozgonenel L., Cetin E., Tutun S., et al. The relation of serum vascular endothelial growth factor level with disease duration and activity in patients with rheumatoid arthritis.// Clin. Rheumatol.- 2010.-V.29(5).-P. 473–477.
 416. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to

- biomarker discovery and risk prediction. //Clin Chem.- 2008.-V.54(1).-P.24-38.
417. Padyukov L., Hahn-Zoric M., Lau Y.L., Hanson L.Å. Different allelic frequencies of several cytokine genes in Hong Kong Chinese and Swedish Caucasians.// Genes and Immunity.-2001.-Vol. 2.-P. 280–283
418. Padyukov L., Hytonen A.M., Smolnikova M., et al. Polymorphism in promoter region of IL-10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. //J. Rheumatol.- 2004.-V.31.-P. 422-425.
419. Paffen E., Medina P., de Visser M. C. H, et al. The- 589C>T polymorphism in the interleukin-4 gene (IL-4) is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young individuals. //Journal of Thrombosis and Haemostasis.-2008.-V. 6(10).-P.1633–1638.
420. Pages G., Pouyssegur J. Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene - a concert of activating factors. Review //Cardiovascular Research.-2005.-V.65.-P. 564 – 573.
421. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis //Arthritis Res.- 2002.-V.4(3).-P.81-90.
422. Pantel K., Brakenhoff R.H. Dissecting the metastatic cascade.//Nat Rev Cancer.- 2004.-V.4.-P. 448–456.
423. Pantschenko A.G., Pushkar I., Anderson K.H., et al. The interleukin-1 family of cytokines and receptors in human breast cancer: implications for tumor progression.// Int J Oncol.- 2003.-V. 23(2).-P.269-284.
424. Paradowska A., Łacki J.K. Pro-inflammatory cytokines gene polymorphisms in Rheumatoid Arthritis. Review //Centr Eur J Immunol.- 2006.-V.31(3-4).-P. 117-122.
425. Park K.S., Mok J.W., Ko H.E., et al. Polymorphisms of tumour necrosis factors A and B in breast cancer.// J. Immunogenet.-2002.-Vol.29.(1)-P.7–10.
426. Pascual M., Nieto A., Mataran L., et al. IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis.// Genes Immun.-2000.-V.1.-P. 338-340.
427. Paszkowiak J.J., Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. //Vasc Endovascular Surg.- 2003.-V.37(1).-P.47-57.

428. Patino-Garcia A., Sotillo-Pineiro E., Modesto C., Sierrasesumaga L. Screening of the Tumor Necrosis Factor- Alpha gene Promoter Polymorphisms by PCR-DGGE analysis.//Mutation Research Genomics.- 1999.- Vol 406.-P. 121-125.
429. Pavkova- Goldbergova M., Pavek N., Lipkova J., et al. Circulating cytokine pattern and factors describing rheumatoid arthritis: IL-15 as one of the biomarkers for RA? //Biomarkers.-2012.-V.17.-P. 655-662
430. Pavkova- Goldbergova M., Nemeč P., Lipkova J., et al. Relation of IL-6, IL-13 and IL-15 gene polymorphisms to the rheumatoid factors, anti-CCP and other measures of rheumatoid arthritis activity.// International Journal of Immunogenetics.-2014.-V41(1).-P.34–40.
431. Pellikainen J.M., Ropponen K.M., Kataja V.V., et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in breast cancer with a special reference to activator protein-2, HER2, and prognosis.// Clin Cancer Res.- 2004.-V.10.-P.7621–7628.
432. Peng B., Cao L., Ma X., et al. Meta-analysis of association between matrix metalloproteinases 2, 7 and 9 promoter polymorphisms and cancer risk.// Mutagenesis.- 2010.-V.25.-P. 371-379.
433. Petrovic D., Verhovc R., Globocnik Petrovic M. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. // Cardiology.- 2007.-V. 107(4).-P. 291-295.
434. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients.// J Clin Oncol.- 2009.-V.27(21).-P.3437–3444.
435. Pickup J.C., Chusney G.D., Thomas S.M., Burt D. Plasma IL-6, tumour necrosis factor α and blood cytokine production in type 2 diabetes.// Life Sci.- 2000.-V.67.-P. 291-300.
436. Pinderski L.J., Fischbein M.P., Subbanagounder G., et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes.// Circ Res.- 2002.-V.90.-P.1064–1071.

437. Pinheiro G.R., Andrade C.A., Gayer C.R., et al. Serum vascular endothelial growth factor in late rheumatoid arthritis. //Clin. Exp. Rheumatol. -2001.-V.19.-P. 721–723.
438. Pollanen P.J., Karhunen P.J., Mikkelsen J., et al. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: An autopsy study //Arterioscler Thromb Vasc Biol.- 2001.-V. 21.-P. 1446-1450.
439. Pooja S., Chaudhary P., Nayak LV., et al. Polymorphic variations in IL-1 β , IL-6 and IL-10 genes, their circulating serum levels and breast cancer risk in Indian women.// Cytokine.-2012.- V.60(1).-P. 122–128.
440. Poon R.T., Fan S.T., Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients.// J Clin Oncol .-2001.-V.19.-P.1207–1225.
441. Portik-Dobos V., Anstadt M.P., Hutchinson J., et al. Evidence for a matrix metalloproteinases -induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes. //Diabetes.- 2002.-V.51.-P. 3063-3068.
442. Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. //JAMA.- 2001.-V.286.-P.327–334.
443. Price S.J., Greaves D.R., Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation.// J Biol Chem.- 2001.-V. 276.-P.7549-7558.
444. Proal A.D., Albert P.J, Marshall T. Autoimmune disease in the era of the metagenome.//Autoimmunity Reviews.-2009.-V.8(8).-P. 677–681.
445. Przybyłowska K., Kluczna A., Zadrozny M., et al. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer. //Breast Cancer Res Treat.- 2006.-V.95(1).-P.65-72.
446. Purohit A., Newman P.S., Reed M. J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer // Breast Cancer Res.- 2002.- V.4.-P. 65-69.
447. Qi L., van Dam R.M., Meigs J.B., et al. Genetic variation in IL6 gene and type 2

- diabetes: tagging-SNP haplotype analysis in large-scale case-control study and metaanalysis. //Hum. Mol. Genet.- 2006.-V.15 (11).-P.1914–1920.
448. Qiao H.L., Yang J., Zhang Y.W. Relationships between specific serum IgE, cytokines and polymorphisms in the IL-4, IL-4Ralpha in patients with penicillins allergy. //Allergy. -2005.- V.60(8).-1053-1059.
449. Qidwai T. , Khan F. Tumour Necrosis Factor Gene Polymorphism and Disease Prevalence. REVIEW //Scand. J. Immunol.-2011.- V.-74.-P. 522–547.
450. Qiuqing C.H, Lin L.U., Wenhui P., et al. Association of matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors gene polymorphisms with progression of angiographic coronary plaque in type 2 diabetic patients.// Shanghai Med J.- 2009.- V.32(5).-P. 379-383.
451. Ra H.J., Parks W.C. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity.// Matrix Biol.- 2007.-V.26.-P.587-596.
452. Ramagopalan S.V., DeLuca G.C., Degenhardt A., Ebers G.C. The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis.// Journal of Neuroimmunology.-2008.- V. 201/202.-P. 183-199.
453. Rauramaa R., Vaisanen S.B., Luong L-A, et al. Stromelysin-1 and Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphisms Are Determinants of Asymptomatic Carotid Artery Atherosclerosis.// Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.- 2000.-V. 20.-P. 2657-2662.
454. Rees L.E., Wood N.A., Gillespie K.M., et al. The interleukin-10-1082 G/A polymorphism: allele frequency in different populations and functional significance.// Cell Mol Life Sci.- 2002.- V.59(3).-P.560-569.
455. Rego-Pérez I., Fernández-Moreno M., Blanco F.J. Gene Polymorphisms and Pharmacogenetics in Rheumatoid Arthritis// Current Genomics.- 2008.-V. 9.-P. 381-393.
456. Renner W, Kotschan S, Hoffmann C., et al. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels.// J Vasc Res.- 2000.-V. 37.-P.443–448.
457. Reynard M.P., Turner D., Navarrete C.V. Allele frequencies of polymorphisms

- of the tumour necrosis factor- α , interleukin-10, interferon- γ and interleukin-2 genes in a North European Caucasoid group from the UK.// *Eur J Immunogenetics*.-2000.-V.27.-P. 241-249.
458. Richardson M.M., Powell E.E., Barrie H.D, et al. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis.//*CJ Med Genet*.- 2005.-V.42.-e45.-Режим доступа: <http://jmg.bmj.com/content/42/7/e45.long>
459. Robinson L.E., Buchholz A.C., Mazurak V.C. Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome. //*Appl Physiol Nutr Metab*.- 2007.-V.32(6).-P.1008-1024.
460. Rodríguez A.D, González P.A, García M.J., et al. Circadian Variations in Proinflammatory Cytokine Concentrations in Acute Myocardial Infarction// *Rev Esp Cardiol*.-2003.-V.56(6).-P.555-560.
461. Rodriguez-Carreón A.A., Zuniga J., Hernandez-Pacheco G., et al. Tumor necrosis factor-alpha -308 promoter polymorphism contributes independently to HLA alleles in the severity of rheumatoid arthritis in Mexicans. //*J Autoimmun*.- 2005.-V.24.-P.63-68.
462. Rodriguez-Lopez J., Perez-Pampin E., Gomez-Reino J., Gonzalez A. Regulatory polymorphisms in extracellular matrix protease genes and susceptibility to rheumatoid arthritis: a case-control study.// *Arthritis Research & Therapy*.-2005.-V.8(1).- Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/ar1849.pdf>
463. Roehle A.V., Frazzon A.P., Agnes G., et al. Detection of polymorphisms in the promoters of matrix metalloproteinases 2 and 9 genes in breast cancer in South Brazil: preliminary results.// *Breast Cancer Res Treat*.- 2007.-V.102.-P.123–124.
464. Ross O.A., Curran M.D., Meenagh A., et al. Study of age-association with cytokine gene polymorphisms in an aged Irish population. //*Mech Ageing Dev*.- 2003.-V.124.-P.199–206.
465. Ross R. , Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis //*Science*.-1976.-V.193.-P.1094-1100.

466. Roy H., Bhardwaj S., Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors.// FEBS Lett.- 2006.-V. 580.-P. 2879–2887.
467. Ruan H., Miles P.D., Ladd C.M. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance.// Diabetes.- 2002.-V.51.-P.3176 – 3188.
468. Ruan H., Lodisch H.F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis faktor//Cytokine Growth Faktor Rew.- 2003.-V.14.-P. 447 - 455.
469. Rubio-Cabezas O., Argente J. Current Insights into the Genetic Basis of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents.// J Pediatr Endocrinol Metab.- 2008.-V. 21.-P. 917—940.
470. Saaristo A., Karpanen T., Alitalo K. Mechanisms of angiogenesis and their use in the inhibition of tumor growth and metastasis. // Oncogene. - 2000. -V.19.- P.6122–6129.
471. Sadeghi M., Motovali-Bashi M., Zohreh H. MMP-9 promoter polymorphism associated with tumor progression of breast cancer in Iranian population International// Journal of Integrative Biology.-2009.-V.6(1).-P.33-37.
472. Salgado R., Junius S., Benoy .I, et al. Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer//Int J Cancer.-2003.-V.103(5).-P.642-646.
473. Sang Q-X. A., Jin Y., Newcomer R.G., et al. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Prospective Agents for the Prevention and Treatment of Cardiovascular and Neoplastic Diseases. //Current Topics in Medicinal Chemistry.- 2006.-V.6.-P. 289-316.
474. Sangaletti S., Tripodo C., Ratti C, et al. Oncogene-driven intrinsic inflammation induces leukocyte production of tumor necrosis factor that critically contributes to mammary carcinogenesis // Cancer Res.- 2010. – V.70 (20). – P.7764-7775.
475. Scarpelli D., Cardellini M., Andreozzi F., et al. Variants of the interleukin-10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance but not type 2 diabetes in caucasian italian subjects.// Diabetes.- 2006.-V.55(5).-P.1529–1533.

476. Scherer S., de Souza T.B., de Paoli J., et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. // *Rheumatol Int.* - 2010. - V.30(3). - P.369-373.
477. Seed M., Humphries S.E., Ayres K.L., Miller G.J. Lipoprotein (a) as a predictor for myocardial infarction in the Second Northwick Park Heart Study—a prospective study in middle-aged men. // *Am J Med.* - 2001. - V.110. - P. 22–27.
478. Seung-Ah Yoo, Seung-Ki Kwok, Wan-Uk Kim. Proinflammatory Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Prospects for Therapeutic Intervention. Review Article. // *Mediators of Inflammation.* - 2008. - Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2008/129873>
479. Shah PK. Plaque disruption and thrombosis. Potential role of inflammation and infection. // *Cardiol Rev.* - 2000. - V.1. - P.31–39.
480. Shahbazi M., Fryer A.A., Pravica V., et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. // *J Am Soc Nephrol.* - 2002. - V.13. - P.260-264.
481. Shalia K.K., Shah V.K., Mashru M.R., et al. Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) -1612 5A/6A promoter polymorphism in coronary artery disease in Indian population // *Indian J of Clinical Biochemistry.* - 2010. - V. 25(2). - P. 133-140.
482. Sharma A., Singh A., Singh S., et al. Evolving clinical profile of HLA-DRB1, MMP1 and NF-Kb gene in rheumatoid factor positive Caucasian population. // *Int J Cur Sci Res.* - 2011. - V. 1(2). - P. 31 – 34.
483. Shen Y., Liu Y., Liu S., Zhang A. The Association Between -330T/G Polymorphism of Interleukin 2 Gene and Bladder Cancer // *DNA AND CELL BIOLOGY.* - 2012. - V.31(6). - P. 983–987.
484. Sheng Z., Guo-Ping W., Cong L., Muxiang Z. Eukaryotic Initiation Factor 4E (eIF4E) and angiogenesis: prognostic markers for breast cancer // *BMC Cancer.* - 2006. - V.6. - P.231-243
485. Shiau M.Y., Wu C.Y., Huang C.N., et al. TNF-alpha polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in Taiwanese patients. // *Tissue Antigens.* - 2003. - V.61(5). -

- P.393-397.
486. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis.// *BMB Rep.*- 2008.-V.41.-P.278–286.
 487. Shin H.D., Winkler C., Stephens J.C., et al. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10.// *PNAS.*-2000.-V.97(26).-P. 14467-14472.
 488. Shiraga M., Yano S., Yamamoto A, et al. Organ heterogeneity of host-derived matrix metalloproteinase expression and its involvement in multiple-organ metastasis by lung cancer cell lines.//*Cancer Res.*-2002.-V.62(20).-P.5967-5973.
 489. Shoelson S.E, Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance.// *J Clin Invest.*- 2006.-V.116.-P.1793-1801.
 490. Signorelli S.S., Mazzarino M.C., Di Pino L. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNFalpha), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. //*Vasc Med.*- 2003.-V.8.-P. 15–19.
 491. Simian M., Hirai Y., Navre M., et al. The interplay of matrix metalloproteinases, morphogens and growth factors is necessary for branching of mammary epithelial cells. // *Development.*- 2001.- V. 128 (16). -P. 3117–3131.
 492. Singh K., Agrawal N.K., Gupta S.K., Singh K. A. Functional Single Nucleotide Polymorphism -1562C>T in the Matrix Metalloproteinase-9 Promoter Is Associated With Type 2 Diabetes and Diabetic Foot Ulcers. //*Int J Low Extrem Wounds.* -2013.-

Режим
доступа:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043671?dopt>
 493. Singh U., Devaraj S., Dasu M.R., et al. C-Reactive Protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production// *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2006. – V. 26. - p.2469 – 2473.
 494. Sinkovics AJ. G. Horizontal gene transfers with or without cell fusions in all categories of the living matter.//*Advances in Experimental Medicine and Biology.*- 2011.-V.950.-P. 85–89.

495. Sirotkovic-Skerlev M., Cacev T., Krizanac S., et al. TNF alpha promoter polymorphisms analysis in benign and malignant breast lesions.// *Exp Mol Pathol.*-2007.-Vol. 83(1).-P. 54–58.
496. Sivakumaran S, Agakov F, Theodoratou E, et al. Abundant pleiotropy in human complex diseases and traits.// *Am J Hum Genet.*- 2011.-V.89(5).-P.607-618.
497. Skoog T., Dichtl W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men.// *Eur Heart J.*- 2002.-V.23.-P.376—383.
498. Slattery M.L., Curtin K., Baumgartner R., et al. IL6, aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and breast cancer risk in women living in the south western United States // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*- 2007.-V.16(4).-P.747-755.
499. Slattery ML, Curtin K, Sweeney C, et al. Modifying effects of IL-6 polymorphisms on body size-associated breast cancer risk. // *Obesity (Silver Spring).*- 2008.-V.16(2).-P.339-347.
500. Smerdel A., Lie B.A., Ploski R., et al. A gene in the telomeric HLA complex distinct from HLA-A is involved in predisposition to juvenile idiopathic arthritis. // *Arthritis Rheum.*- 2002.-V. 46.-P. 1614-1619.
501. Smith J.B., Haynes M.K. Rheumatoid arthritis: a molecular understanding // *Ann. Intern. Med.* – 2002. –V. 136. – P. 908-922.
502. Smith K.C., Bateman A.C., Fussell H.M., Howell W.M. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility and prognosis // *European Journal of Immunogenetics.*- 2004.-V.31(4).-P. 167-173.
503. Smolarz B., Szylo K., Romanowicz-Makowska H., et al. PCR analysis of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) gene promoter polymorphism in ovarian cancer. // *Pol J Pathol.*-2003.-V.54.-P. 233–238.
504. Soejima H., Ogawa H., Sakamoto T., et al. Increased Serum matrix metalloproteinase-1 concentration predicts Advanced Left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. // *Circ J.*- 2003.-V.67.-P.301–304.
505. Solt P., Bengtsson C., Nordmark B. et al. Quantification of the influence of

- cigarette smoking on rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – V.62. – P. 835-841.
506. Sone H., Sakauchi M., Takahashi A. et al. Elevated levels of vascular endothelial growth factor in the sera of patients with rheumatoid arthritis correlation with disease activity.// *Life Sci.* 2001.-V.69.-P. 1861–1869 .
507. Sookoian S.C., González C., Pirola C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome.// *Obes Res.*- 2005.-V.13(12).-P.2122-2131.
508. Soroka N.E., Morozova S.A., Ilinsky V.V., et al. Association Between Alleles of Cytokine Genes with Rheumatoid Arthritis in Russian Population. // *J Clin Cell Immunol.*-2010.-V.1.-P.102.- Режим доступа: <http://www.omicsonline.org/2155-9899/2155-9899-1-102.pdf>
509. Sosnoski D. M., Krishnan V., Kraemer W.J., et al. Changes in Cytokines of the Bone Microenvironment during Breast Cancer Metastasis. // *International Journal of Breast Cancer.*- 2012.- Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/ijbc/2012/160265/>
510. Sounni N.E., Noel A. Membrane type-matrix metalloproteinases and tumor progression.// *Biochimie.*- 2005.-V.87(3-4).-P.329-342.
511. Spinale F.G. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in heart failure: new pieces to the myocardial matrix puzzle.// *Eur. Heart Journal.*- 2004.-V.25.-P. 631-633.
512. Spranger J., Kroke A., Mo'hlhig M., et al. Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes. Results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. // *Diabetes.*- 2003.-V.52.-P.812–817.
513. Srinivas G., Anversa P., Frishman W.H. Cytokines and myocardial regeneration: a novel treatment option for acute myocardial infarction.// *Cardiol Rev.*- 2009.-V.17(1).-P.1-9.
514. Standish L., Sweet E.S., Novack J. et al. Breast Cancer and the Immune System // *Journal of the Society for Integrative Oncology.* – 2008. – V. 6(4). – P.158-

- 168.
515. Stearns M.E., Rhim J., Wang M. IL-10 Stimulation of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Inhibition of Matrix Metalloproteinase (MMP)-2/MMP-9 Secretion // Clin Cancer Res.- 1999.-Режим доступа: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/5/1/189.long>
516. Steinbrugger I, Haas A, Maier R, et al. Analysis of inflammation- and atherosclerosis-related gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion.// Mol Vis.-2009.-V.15.-P.609-618.
517. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. //Annu Rev Cell Dev Biol.- 2001.-V.17.-P.463–516.
518. Stower H. Human genetics: Pleiotropic mutations.// Nature Reviews Genetics.- 2012.- Режим доступа: <http://www.nature.com/nrg/journal/v13/n1/full/nrg3132.htm>
519. Strandberg L., Mellström D., Ljunggren Ö., et al. *IL6* and *IL1B* Polymorphisms are Associated With Fat Mass in Older Men: The MrOS Study Sweden. // Obesity.-2008.-V.16.-P. 710–713.
520. Suarez A., Castro P., Alonso R., et al. . Interindividual variations in constitutive interleukin-10 messenger RNA and protein levels and their association with genetic polymorphisms.// Transplantation.- 2003.-V.75.-P.711–717.
521. Summers A.M., Summers C.W., Drucker D.B., et al. Association of IL-10 genotype with sudden infant death syndrome. //Hum Immun.-2000.-V.61.-P.1270-1273.
522. Sung Yong Oh, Hyuk-Chan Kwon, Sung Hyun Kim, et al. The relationship of Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and clinical outcome in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX: VEGF polymorphism in gastric cancer// BMC Cancer.- 2013.-V. 13.- Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/43>
523. Susa S., Daimon M., Sakabe J., et al. A functional polymorphism of the TNF-alpha gene that is associated with type 2 DM.// Biochem. Biophys. Res. Commun. -2008.-V.369(3).-P.943–947.

524. Suswam E.A., Nabors L.B., Huang Y., et al. IL-1beta induces stabilization of IL-8 mRNA in malignant breast cancer cells via the 3' untranslated region: Involvement of divergent RNA-binding factors HuR, KSRP and TIAR. //Int J Cancer.- 2005.-V.113(6).-P.911-919.
525. Suzuki K., Inoue T., Yanagisawa A., et al. Association between Interleukin-1B C-31T Polymorphism and Obesity in Japanese . //J Epidemiol.- 2009.-V.19(3).-P.131-135.
526. Swirski F.K., Libby P., Aikawa E. et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata.// J. Clin. Invest.- 2007.-V. 117(1.-P.: 195–205.
527. Szekanecz Z., Koch A.E. VEGF as an activity marker in rheumatoid arthritis. //Int. J. Clin. Rheumatol.-2010.-V.5(3).-P. 287–289.
528. Tacke F., Alvarez D., Kaplan T.J. et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. //J. Clin. Invest.- 2007.-V. 117(1).-P. 185–194.
529. Tak P.P., Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis – Advances from synovial biopsy and tissue analysis // Arthritis Rheum.- 2000. –V.43.- P. 2619-2633.
530. Takahashi M., Haro H., Wakabayashi Y., et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene//J Bone Joint Surg.- 2001.-V.83(B).-P.491-495.
531. Takano M., Itoh N., Yayama K.,et al. Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. //Biochem Pharmacol.- 2000.-V.45.-P.201–206.
532. Tanaka T, Ogata A, Kishimoto T. Targeting of Interleukin-6 for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Review and Update// Rheumatol Curr Res.- 2013.- S4 - Режим доступа: <http://omicsonline.org/targeting-of-interleukin-6-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-review-and-update-2161-1149.S4-002.pdf>
533. Tanindi A., Sahinarslan A, Elbeg S, Cemri M. Relationship Between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and Risk Factors, Clinical Presentation, Extent and

- Severity of Atherosclerotic Coronary Artery Disease.//Open Cardiovasc Med J. - 2011.-V.5.-P. 110–116.
534. Taylor P.C. VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis. //Arthritis Res.- 2002.-V.4(3).-P.99-107.
535. Tedgui A., Mallat Z. Interleukin-10: an anti-atherogenic cytokine. //Pathol Biol .- 2001.-V.49.-P.107–108.
536. Tedgui A, Mallat Z Anti-Inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall. Review //Circulation Research.-2001.-V.88.-P.877-887.
537. Tilg H., Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance.// Mol Med.- 2008.-V.14(3-4).-P.222-231.
538. Tolusso B., Pietrapertosa D., Morelli A., et al. IL-1B and IL-1RN gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: relationship with protein plasma levels and response to therapy.// Pharmacogenomics.-2006.-V.7.-P. 683-695.
539. Tower G.B., Coon C.C., Benbow U.,et al. Erk 1/2 differentially regulates the expression from the 1G/2G single nucleotide polymorphism in the MMP-1 promoter in melanoma cells.// Biochim Biophys Acta.- 2002.-V.1586(3).-P.265-274.
540. Trajkov D., Mishevskaja-Perchinkova S., Karadzova-Stojanoska A., et al. Association of 22 cytokine gene polymorphisms with rheumatoid arthritis in population of ethnic Macedonians. //Clin Rheumatol.- 2009.-V.28(11).-P.1291-1300.
541. Tsukahara S., Shinozaki M., Ikari K., et al. Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patients //Rheumatology.- 2008.-V.47.-P.41–44.
542. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. // Circulation.-2005.- V. 112. - P.1248-1250.
543. Udalova I.A., Richardson A., Denys A., et al. Functional consequences of a polymorphism affecting NF-kappaB p50-p50 binding to the TNF promoter region. //Mol. Cell Biol.- 2000.-V. 20.-P. 9113-9119.
544. Uemura S., Matsushita H., Li W., et al. Diabetes mellitus enhances vascular

- matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress]// *Circ Res.*-2001.-V.88.-P.1291–1298.
545. Vajpeyi R. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Review. // *J Clin Pathol.* – 2005.-V. 58(6).-P. 671–672.
546. Vandebroek K., Fiten P., Ronsse I., et al. High-resolution analysis of IL-6 minisatellite polymorphism in Sardinian multiple sclerosis: effect on course and onset of disease.// *Gen Immun.*-2000.-V.1.-P. 460–463.
547. Vendrell J., Fernandez-Real J-M., Gutierrez C., et al. A polymorphism in the promoter of the tumor necrosis factor- α gene (-308) is associated with coronary heart disease in type 2 diabetic patients. // *Atherosclerosis.*- 2003.-V.167(2).-P. 257-264.
548. Vihinen P., Ala-aho R., Kahari V.M. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in cancer. // *Curr Cancer Drug Target.*- 2005.-V.5(3).-P. 203–220.
549. Visse R., Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases Structure, Function, and Biochemistry// *Circ Res.*- 2003.-V.92.-P.827-839.
550. Vozarova B, Fernández-Real J-M, Knoler W, et al. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in NativeAmericans and Caucasians.// *Hum Genet.*-2003.-V.112(4).-P. 409-413.
551. Waldron-Lynch F., Adams C., Amos C., et al. Tumour necrosis factor 5' promoter single nucleotide polymorphisms influence susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) in immunogenetically defined multiplex RA families. // *Genes Immun.*-2001.-V.2/-P. 82-87.
552. Wall S., Sampson M.J., Levell N., et al. Elevated matrix metalloproteinase-2 and -3 production from healthy dermal fibroblasts in human diabetes.// *Br J Dermatol.*- 2003.-V. 149.-P. 13-16.
553. Wallis SK., Cooney LA, Endres JL et al. A polymorphism in the interleukin-4 receptor affects the ability of interleukin-4 to regulate Th17 cells: a possible immunoregulatory mechanism for genetic control of the severity of rheumatoid

- arthritis// *Arthritis Research & Therapy*. -2011.-V. 13(1).- R15
554. Waltenberger J., Lange J., Kranz A. Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals // *Circulation*. -2000.-V.102(2).- P. 185-190.
555. Wang W, Schulze CJ, Suarez-Pinzon WL, et al. Intracellular action of matrix metalloproteinase-2 accounts for acute myocardial ischemia and reperfusion injury. // *Circulation*.-2002.-V.106.-P.1543–1549.
556. Waterston A., Bower M. TNF and cancer: good or bad? Review Article // *Cancer Therapy*.-2004.-V.2.-P.131-148.
557. Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. // *Cytokine*.- 2000.-V.12.- P.1232-1235.
558. Wehrschoetz M., Schollnast H., Wehrschoetz E., et al. VEGF 936C / T polymorphism and Association of BI-RADs score in Women with suspected Breast cancer. // *Breast Cancer: Bas Clin Res*.- 2009.-V.3.-P. 77-81.
559. Weiss K.M., Terwilliger J.D., How many diseases does it take to map a gene with SNPs? // *Nature genetics*.- 2000 .-V. 26.-P. 151-156.
560. Wen A.Q., Wang J., Feng K. *et al.* Effects of haplotypes in the interleukin 1beta promoter on lipopolysaccharide-induced interleukin 1beta expression. // *Shock*.- 2006.-V.26.-P.25–30.
561. Whitehurst B., Flister M.J., Bagaitkar J. Anti VEGFA therapy reduces lymphatic vessel density and expression of VEGFR3 in an orthotopic breast tumor model. // *Int J Cancer*.- 2007.-. V. 121.-P.. 2181–2191.
562. Wiczorek E., Reszka E., Gromadzinska J., Wasowicz W. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in breast cancer. // *Neoplasma*.- 2012.-V.59(3).-P.237-247.
563. Willer C.J., Bonnycastle L.L., Conneely K.N., et al. Screening of 134 single nucleotide polymorphisms (SNPs) previously associated with type 2 diabetes

- replicates association with 12 SNPs in nine genes.// *Diabetes*.- 2007.-V.56(1).- P.256–264.
564. Willerson JT Systemic and local inflammation in patients with unstable atherosclerotic plaques//*Prog. Cardiovasc. Dis*.- 2002.-V. 44 (6),- P. 469-478.
565. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis// *J Rheum*.- 2003.- V.30.-P.36–40.
566. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Eur. Heart J*. – 2000. – V. 21. – P. 1574-1583.
567. Wu T.C., Leu H.B., Lin W.T., et al. Plasma Matrix Metalloproteinase-3 Level Is an Independent Prognostic Factor in Stable Coronary Artery Disease.// *Eur. J. Clin. Invest*.- 2005.-V. 35.-P. 537-545.
568. Xie J., Yi L, Xu Z.F. VEGF C-634G polymorphism is associated with protection from isolated ventricular septal defect: case-control and TDT studies. // *Eur J Hum Genet* 2007.-V. 15(12).-P.1246—1251.
569. Yabushita H, Shimazu M. Noguchi M., et al. Vascular endothelial growth factor activating matrix metalloproteinase in ascetic fluid during peritoneal dissemination of ovarian cancer. // *Oncol. Rep*. - 2003. - V. 10 .-P..89 - 95.
570. Yamanaka H., Matsuda Y., Tanaka M. et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis.// *Arthritis Rheum*.- 2000.-V.43.-P.852–858.
571. Yamanishi Y., Firestein G.S. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of synoviocytes // *Rheum. Dis. Clin. N. Am*. – 2001. –V.27. – P. 355-371.
572. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. // *Matrix Biol*.- 2000.-V.19(7).-P.623-639.
573. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome.// *Cardiovascular Research*.- 2006.-V.69.-P. 636 -645.

574. Yen J.H., Chen C.J., Tsai W., et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis in Taiwan. // *J Rheumatol.*-2001.-V.28.-P. 1788-1792.
575. Yen J.H., Moore B.E., Nakajima T. et al. Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis // *J. Exp. Med.* – 2001. –V. 193. – P. 1159-1167.
576. Yin F., Luo SL., Yuan F., et al. Regulation different network analysis of rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA). // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*- 2013.-V.17(18).-P.2504-2511.
577. Yin Y-W , A-M Hu, Q-Q Sun, et al. Association between interleukin 10 gene -1082 A/G polymorphism and the risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 4250 subjects. // *Cytokine.*- 2013.-V. 62(2).- P. 226–231.
578. Yin Y-W , Sun Q-Q, Zhang B-B, et al. Association between interleukin-10 gene –592 C/A polymorphism and the risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 5320 subjects // *Human Immunology.*- 2012.-V.73(9).-P. 960–965M.
579. Yoshioka Y, Shimizu S., Ito T., et al. p53 inhibits vascular endothelial growth factor expression in solid tumor // *J Surg Res.*- 2012.-V.174(2).-P.291-297.
580. Yoon S.O., Park S.J., Yun C.H., Chung A.S. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis// *J Biochem Mol Bio.*-2003.-V.36.-P. 128-137.
581. You C.G., Li X.J., Li Y.M., et al. Association analysis of single nucleotide polymorphisms of proinflammatory cytokine and their receptors genes with rheumatoid arthritis in northwest Chinese Han population. // *Cytokine.*- 2013.-V.61(1).-P.133-138.
582. Yu C., Zhou Y., Miao X., et al. . Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer. // *Cancer Res.*- 2004.-V.64.-P. 7622-7628.
583. Yu K.D., Di G.H., Fan L., et al. Lack of an association between a functional polymorphism in the interleukin-6 gene promoter and breast cancer risk: a meta-analysis involving 25,703 subjects.// *Br Canc Res and Treat.*-2009.-Режим

- доступа: <http://www.docguide.com/lack-association-between-functional-polymorphism-interleukin-6-gene-promoter-and-breast-cancer-risk-?tsid=5>
584. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2000.-V.20.- P.1512-1520.
585. Zagouri F., Sergentanis T.N., Gazouli M., et al. MMP-2 -1306C > T polymorphism in breast cancer: a case-control study in a South European population // *Molecular Biology Reports.*- 2013.-Режим доступа:<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11033-013-2604-5>
586. Zaldivar F., Wang-Rodriguez J., Nemet D. , et al. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes.//*Journal of Applied Physiology.*- 2006.-V. 100(4).-P.,1124-1133.
587. Zhang B., Ye S., Herrmann SM., et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. //*Circulation.*- 1999.-V. 99.-P. 1788-1794.
588. Zhang D., Zheng H., Zhou Y.,et al. . Association of IL-1beta gene polymorphism with cachexia from locally advanced gastric cancer. //*B MC Cancer.*- 2007.-Vol. 7.-P. 45-51.
589. Zhang F., Yang Y., Lei H., et al. A meta-analysis about the association between -1082G/A and -819C/T polymorphisms of *IL-10* gene and risk of type 2 diabetes. *Human Immunology.*- 2013.- V. 74(5).- P. 618-626.
590. Zhang J, Alcaide P, Liu L, et al Regulation of Endothelial Cell Adhesion Molecule Expression by Mast Cells, Macrophages and Neutrophils//*PLoS ONE.*- 2011.-6(1).-Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0014525>
591. Zhang X., Llamado L., Pillay I, et al. Interleukin-1 gene polymorphism disease activity and bone mineral metabolism in rheumatoid arthritis.// *Chin Med J (Engl).*-2002.-V.115.-P. 46-49.
592. Zhang X.,Hei P., Deng L.,Lin J. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms

- and their protein production in peritoneal fluid in patients with endometriosis//
Molecular Human Reproduction.- 2007.- V.13(2).-P. 135–140.
593. Zhang Z.X., Bridges S.L. Pathogenesis of rheumatoid arthritis – Role of B lymphocytes // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2001. –V. 27. – P. 335-353.
594. Zhou Y., Yu C., Miao X., et al. Substantial reduction in risk of breast cancer associated with genetic polymorphisms in the promoters of the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 genes. //Carcinogenesis.-2004.-V.25.-P.399–404.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица1 ПРИЛОЖЕНИЯ

Комбинации генотипов полностью отсутствующие в группах женщин, в группе практически здоровых европеоидов Западной Сибири
(достоверность различий которых по двустороннему критерию точного метода Фишера более 0,006)

Комбинации полиморфизмов генов цитокинов	Генотипы	Мужчины (%)	Женщины (%)	OR	OR 95%CI	P _{mF₂}	Специфичность
TNF-308:IL1B-31:IL4-590	GA-TT-TT	3,23	0,00	23,32	1.19 - 455.72	0,0128	100,00
IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-AA-CT	3,37	0,00	20,19	1.03 - 394.86	0,0178	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF2578	CC-GA-CC-AA	3,23	0,00	23,48	1.20 - 458.73	0,0126	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578	CC-CC-GG-CC	3,37	0,00	23,67	1.21 - 462.74	0,0124	100,00
TNF-863:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CA-TT	4,44	0,00	22,84	1.22 - 428.72	0,0069	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	GA-GG-TT-TT	3,23	0,00	22,47	1.15 - 439.13	0,0140	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578	GG-CC-GG-CC	3,37	0,00	23,67	1.21 - 462.74	0,0124	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	GA-CC-GC-AA	3,23	0,00	22,93	1.17 - 448.17	0,0133	100,00
TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-TT-CC-CC	3,37	0,00	20,68	1.06 - 404.33	0,0169	100,00
TNF-308:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-AA-CT	3,37	0,00	20,19	1.03 - 394.86	0,0178	100,00
TNF-308:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GA-GC-CA-CT	3,30	0,00	22,34	1.14 - 436.78	0,0142	100,00
TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	GA-TT-AA-CC	3,41	0,00	19,94	1.02 - 389.93	0,0183	100,00
TNF-238:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-CA-TT	4,44	0,00	22,11	1.18 - 415.09	0,0075	100,00
IL1B-31:IL6-174:VEGF-936:MMP2-1306	TT-GG-CT-TC	4,30	0,00	19,86	1.06 - 372.85	0,0101	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF2578	CC-GA-GG-CC-AA	3,23	0,00	22,62	1.16 - 442.14	0,0138	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:MMP9-1562	CC-GA-GG-GC-CT	3,13	0,00	20,63	1.06 - 403.05	0,0169	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578	CC-GG-CC-GG-CC	3,37	0,00	23,67	1.21 - 462.74	0,0124	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	CC-GA-TT-CC-TC	4,30	0,00	21,57	1.15 - 404.84	0,0080	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TT-CC-CC	3,37	0,00	20,68	1.06 - 404.33	0,0169	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-CA-TT	4,44	0,00	22,84	1.22 - 428.72	0,0069	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-AA-TC	4,44	0,00	22,84	1.22 - 428.72	0,0069	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	CC-GG-TT-TT-CC	3,26	0,00	21,55	1.10 - 421.19	0,0154	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578	CC-GG-CC-GG-CC	3,37	0,00	22,70	1.16 - 443.80	0,0137	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936	CC-GA-TT-AA-CC	3,41	0,00	19,94	1.02 - 389.93	0,0183	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-TT-CA-CC	4,44	0,00	22,32	1.19 - 418.98	0,0073	100,00
TNF-863:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-CA-TT	4,44	0,00	22,11	1.18 - 415.09	0,0075	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	CC-CC-CC-GG-CC	3,37	0,00	23,59	1.21 - 461.16	0,0125	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	CC-CC-GG-CC-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00
TNF-863:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CA-TT-CA-CT-CC	3,45	0,00	20,42	1.04 - 399.43	0,0174	100,00
TNF-863:IL1B-31:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-AA-TC-CC	4,55	0,00	22,53	1.20 - 423.00	0,0071	100,00
TNF-863:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-GC-CC-CC	4,30	0,00	21,67	1.15 - 406.72	0,0079	100,00
TNF-863:IL4-590:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-CC-CC-CC	4,40	0,00	20,83	1.11 - 391.06	0,0089	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578	GG-GG-CC-GG-CC	3,37	0,00	22,70	1.16 - 443.80	0,0137	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	GA-GG-CC-GC-AA	3,23	0,00	22,08	1.13 - 431.58	0,0145	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-GG-CA-TT	4,44	0,00	22,11	1.18 - 415.09	0,0075	100,00
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GA-GG-GC-CA-CT	3,30	0,00	21,47	1.10 - 419.81	0,0155	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	GG-CC-CC-GG-CC	3,37	0,00	23,59	1.21 - 461.16	0,0125	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-TT-CC-CC	3,41	0,00	20,51	1.05 - 401.11	0,0172	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-GG-CC-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00

Продолжение таблицы 1 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:IL1B-31:IL6-174:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-GG-CT-TC	4,30	0,00	19,86	1.06 - 372.85	0,0101	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-TT-GC-CC-CC	3,37	0,00	20,19	1.03 - 394.86	0,0178	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GA-CC-GC-AA-CC	3,30	0,00	22,34	1.14 - 436.78	0,0142	100,00
TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TT-CC-CC-CC	3,41	0,00	20,59	1.05 - 402.71	0,0171	100,00
TNF-308:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AA-TC-CC	4,49	0,00	22,58	1.20 - 423.92	0,0071	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-TC-TT-GC-CA	3,23	0,00	21,15	1.08 - 413.48	0,0160	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-TT-CC-CC	4,35	0,00	20,90	1.11 - 392.32	0,0088	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-GG-CT-TC	4,30	0,00	19,36	1.03 - 363.44	0,0108	100,00
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	GA-CC-GC-CC-AA	3,23	0,00	21,31	1.09 - 416.50	0,0158	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	TT-CT-GG-CA-CA	3,37	0,00	22,78	1.17 - 445.38	0,0136	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	TT-CT-GG-AA-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00
IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TT-GG-AA-CC-TC	4,55	0,00	20,93	1.11 - 393.09	0,0088	100,00
IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	TT-GG-AA-TC-CC	4,55	0,00	22,31	1.19 - 419.01	0,0073	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174	CC-GG-GG-TC-TT-GC	3,23	0,00	21,93	1.12 - 428.57	0,0148	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578	CC-GG-GG-CC-GG-CC	3,37	0,00	22,70	1.16 - 443.80	0,0137	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	CC-GA-GG-TT-CC-TC	4,30	0,00	20,87	1.11 - 391.67	0,0088	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-GG-CA-TT	4,44	0,00	22,11	1.18 - 415.09	0,0075	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	CC-GG-CC-CC-GG-CC	3,37	0,00	23,59	1.21 - 461.16	0,0125	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TC-TT-CC-CC	3,41	0,00	20,51	1.05 - 401.11	0,0172	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CC-GG-CC-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GA-TT-CC-CC-TC	4,35	0,00	20,08	1.07 - 377.09	0,0098	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-CT-GG-CA-CA	3,23	0,00	22,16	1.13 - 433.09	0,0144	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TT-GC-CC-CC	3,37	0,00	20,19	1.03 - 394.86	0,0178	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-CC-CC	3,41	0,00	20,59	1.05 - 402.71	0,0171	100,00
TNF-863:TNF-308:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-AA-TC-CC	4,49	0,00	22,58	1.20 - 423.92	0,0071	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	CC-GG-CC-CC-GG-CC	3,37	0,00	22,70	1.16 - 443.80	0,0137	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CA-GG-TT-CA-CT-CC	3,45	0,00	19,84	1.01 - 388.12	0,0185	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TT-GC-CA-CC	3,16	0,00	20,17	1.03 - 394.15	0,0178	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TT-GC-CC-CC	4,30	0,00	20,97	1.12 - 393.55	0,0087	100,00
TNF-863:TNF-238:IL4-590:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-CC-CC	4,40	0,00	20,31	1.08 - 381.44	0,0095	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	CC-TT-CT-GG-AA-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	CC-CC-CC-GG-CC-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-TT-GG-AA-CC-TC	4,55	0,00	20,93	1.11 - 393.09	0,0088	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-GG-AA-TC-CC	4,55	0,00	22,31	1.19 - 419.01	0,0073	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-GG-TC-TT-GC-CA	3,23	0,00	21,15	1.08 - 413.48	0,0160	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	GG-GG-CC-CC-GG-CC	3,37	0,00	22,70	1.16 - 443.80	0,0137	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-TT-GG-CT-TC	4,30	0,00	19,36	1.03 - 363.44	0,0108	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	GG-GA-CC-GC-CC-AA	3,23	0,00	21,31	1.09 - 416.50	0,0158	100,00
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GA-GG-CC-GC-AA-CC	3,30	0,00	21,47	1.10 - 419.81	0,0155	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	GG-TT-CT-GG-CA-CA	3,37	0,00	22,78	1.17 - 445.38	0,0136	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-TC-TT-GC-CC-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-CC-GG-CC-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC-CC-CC	3,45	0,00	20,42	1.04 - 399.43	0,0174	100,00
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TT-GC-CC-CC-CC	3,41	0,00	20,10	1.03 - 393.13	0,0180	100,00
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	GG-TT-CT-GG-CA-CA	3,37	0,00	21,89	1.12 - 428.01	0,0149	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	TT-CT-GG-AA-CC-CC	3,45	0,00	19,92	1.02 - 389.74	0,0184	100,00

Окончание таблицы 1 ПРИЛОЖЕНИЯ

IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TC-GC-CC-AA-CC-CC	4,55	0,00	20,72	1.10 - 389.10	0,0090	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578	CC-GG-GG-CC-CC-GG-CC	3,37	0,00	22,70	1.16 - 443.80	0,0137	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	CC-GG-GG-TC-TT-GC-CC	3,26	0,00	21,08	1.08 - 412.04	0,0161	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GA-GG-TT-CC-CC-TC	4,35	0,00	19,58	1.04 - 367.58	0,0105	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-GG-CT-GG-CA-CA	3,23	0,00	21,31	1.09 - 416.50	0,0158	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-GG-TT-GC-CA-CC	3,16	0,00	20,17	1.03 - 394.15	0,0178	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TC-TT-GC-CC-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CC-CC-GG-CC-CC	3,41	0,00	20,02	1.02 - 391.53	0,0182	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-GC-CA-CC	3,41	0,00	22,72	1.16 - 444.24	0,0137	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-TC-TT-CC-CC-CC	3,45	0,00	20,42	1.04 - 399.43	0,0174	100,00
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-TT-GC-CC-CC-CC	3,41	0,00	20,10	1.03 - 393.13	0,0180	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-TC-CT-GC-CA-CA-CC	3,41	0,00	22,06	1.13 - 431.46	0,0146	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-TT-CT-GG-AA-CC-CC	3,45	0,00	19,92	1.02 - 389.74	0,0184	100,00
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	GG-GG-TT-CT-GG-CA-CA	3,37	0,00	21,89	1.12 - 428.01	0,0149	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TC-CT-GC-CA-CC-CC	3,45	0,00	19,92	1.02 - 389.74	0,0184	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TC-TT-GC-CC-CC-CC	3,45	0,00	19,92	1.02 - 389.74	0,0184	100,00
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-GC-CC-AA-CC-CC	4,55	0,00	20,72	1.10 - 389.10	0,0090	100,00
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	TC-CT-GC-CA-CA-CC-CC	3,45	0,00	19,67	1.01 - 384.89	0,0189	100,00
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-GG-TC-CT-GC-CA-CC	3,41	0,00	21,82	1.12 - 426.67	0,0150	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-GC-CA-CC-CC	3,45	0,00	19,92	1.02 - 389.74	0,0184	100,00
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-TC-TT-GC-CC-CC-CC	3,45	0,00	19,92	1.02 - 389.74	0,0184	100,00
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-GC-CA-CA-CC	3,41	0,00	21,16	1.08 - 413.89	0,0160	100,00
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-TC-CT-GC-CA-CA-CC-CC	3,45	0,00	19,67	1.01 - 384.89	0,0189	100,00

Таблица 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

Генотипы, полностью отсутствующие в группе пожилых лиц (представлена часть генотипов, не представленных в основной таблице)

Комбинации полиморфизмов генов цитокинов	Генотипы	Молодые (%)	OR	OR 95%CI
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GC-AG-CA-TC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GC-AG-CA-TC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-AG-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-TC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-TC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GC-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-AG-CA-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TC-AG-CA-CC	30,00	44,33	2.08 - 947.11
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GC-AG-CA-TC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GC-AG-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GC-AG-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GC-AG-CA-TC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GC-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-AG-CA-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-AG-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-GC-AG-CA-TC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-GC-AG-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-GC-AG-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GC-AG-CA-CA-CC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-GG-TC-AG-CA-CC	30,00	44,33	2.08 - 947.11
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-GC-AG-CA-TC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-GC-AG-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-GC-AG-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GC-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GC-AG-CA-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-GC-AG-CA-CC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GC-AG-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CA-CC-CC	30,00	44,33	2.08 - 947.11
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GC-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GC-AG-CA-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GC-AG-CA-CA-CC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-GC-AG-CA-CA-TC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-GC-AG-CA-TC-CC	30,00	45,27	2.12 - 966.79
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-GC-AG-CA-CC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-GC-AG-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CA-CC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CA-CC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CA-TC-CC	30,00	43,40	2.03 - 927.44
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-GC-AG-CA-CC	27,27	40,76	1.93 - 861.87

Продолжение таблицы 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CA-CC	27,27	41,59	1.97 - 879.06
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CA-CC	27,27	40,76	1.93 - 861.87
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-GG-GC-AG-CA-CC	27,27	40,76	1.93 - 861.87
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CA-CA-CC	27,27	41,59	1.97 - 879.06
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-GC-AG-CA-CA-CC	27,27	40,76	1.93 - 861.87
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-GC-AG-CA-CA-CC	27,27	40,76	1.93 - 861.87
TNF-863:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CA-CA-CC-TC	25,00	51,95	2.49 - 1085.6
TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-CA-CA-CC-TC	25,00	51,95	2.49 - 1085.6
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GC-CA-CA-CC-TC	25,00	51,95	2.49 - 1085.6
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GG-CA-CA-CC-TC	25,00	51,95	2.49 - 1085.6
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GC-CA-CA-CC-TC	25,00	51,95	2.49 - 1085.6
TNF-863:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CA-CA-CC-TC-CC	25,00	51,95	2.49 - 1085.6
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-GC-CA-CA-CC-TC	25,00	51,95	2.49 - 1085.6
TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CA-CA-CC-TC-CC	25,00	51,95	2.49 - 1085.6
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CA-CA-CC-TC-CC	25,00	51,95	2.49 - 1085.6
TNF-863:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CA-CA-TC	23,08	51,00	2.46 - 1058.3
TNF-863:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CA-CA-CC-TC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-CA-CA-TC	23,08	51,00	2.46 - 1058.3
TNF-308:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CA-CA-CC-TC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	GG-TT-CT-CC-CC	23,08	51,67	2.49 - 1072.0
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GC-CA-CA-TC	23,08	51,00	2.46 - 1058.3
IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GC-CA-CA-CC-TC	23,08	47,00	2.26 - 976.0
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-CA-CA-TC	23,08	51,00	2.46 - 1058.3
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CA-CA-CC-TC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GC-CA-CA-TC	23,08	51,00	2.46 - 1058.3
TNF-863:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CA-CA-TC-CC	23,08	50,33	2.43 - 1044.6
TNF-863:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GC-CA-CA-CC-TC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-863:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CA-CA-CC-TC-CC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-GC-CA-CA-TC	23,08	51,00	2.46 - 1058.3
TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CA-CA-TC-CC	23,08	50,33	2.43 - 1044.6
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GC-CA-CA-CC-TC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-308:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CA-CA-CC-TC-CC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CA-CA-TC-CC	23,08	50,33	2.43 - 1044.6
IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CA-CA-CC-TC-CC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-GC-CA-CA-TC	23,08	51,00	2.46 - 1058.3
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-CA-CA-TC-CC	23,08	50,33	2.43 - 1044.6
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GC-CA-CA-CC-TC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CA-CA-CC-TC-CC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GC-CA-CA-TC-CC	23,08	50,33	2.43 - 1044.6
TNF-863:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-CA-CA-CC-TC-CC	23,08	47,00	2.26 - 976.03
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-GC-CA-CA-TC-CC	23,08	50,33	2.43 - 1044.6
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TT-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CT-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	TC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GG-TT-AG-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-TT-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-TT-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GC-GC-AG-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CT-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-TC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-TC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-TT-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-TT-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-CC-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-CT-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-GC-AG-CC-TC-CC	22,22	31,00	1.35 - 711.11

Продолжение таблицы 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-CA-CC-TC-CC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CC-TC-CC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CC-TC-CC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CA-CC-TC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TC-GC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-GC-AG-CA-CC-TC-CC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-AG-CA-CA-CC-TC-CC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GC-AG-CA-CA-CC-TC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-AG-CA-CC-TC-CC	22,22	31,00	1.35 - 711.11
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CA-CC-TC-CC	22,22	29,67	1.29 - 680.93
TNF-863:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-CA-CA-TC	21,43	46,57	2.26 - 961.26
TNF-308:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CA-CA-TC	21,43	46,57	2.26 - 961.26
IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	TT-CT-CC-CC	21,43	47,17	2.29 - 973.72
IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GC-CA-CA-TC	21,43	46,57	2.26 - 961.26
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CA-CA-TC	21,43	46,57	2.26 - 961.26
TNF-863:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GC-CA-CA-TC	21,43	46,57	2.26 - 961.26
TNF-863:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CA-CA-TC-CC	21,43	45,96	2.23 - 948.79
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GC-CA-CA-TC	21,43	46,57	2.26 - 961.26
TNF-308:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CA-CA-TC-CC	21,43	45,96	2.23 - 948.79
IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CA-CA-TC-CC	21,43	45,96	2.23 - 948.79
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GC-CA-CA-TC	21,43	46,57	2.26 - 961.26
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CA-CA-TC-CC	21,43	45,96	2.23 - 948.79
TNF-863:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-CA-CA-TC-CC	21,43	45,96	2.23 - 948.79
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CA-CA-TC-CC	21,43	45,96	2.23 - 948.79
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GC-CA-CA-TC-CC	21,43	45,96	2.23 - 948.79
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936	GG-CC-GG-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CA-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CA-TC-CT	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-TT-AG-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936	GG-GG-CC-GG-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TT-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-GG-CA-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CA-TC-CT	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	GG-CC-GG-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-GG-CA-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CA-TC-CT	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	TC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	TC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CC-CA-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-CC-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	AG-CC-CA-CC-CT	20,00	27,94	1.23 - 634.62
IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-CA-TC-CT	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-TT-AG-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-TT-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-AG-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CT-AG-CA-CC	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-TC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-TC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-CC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-CC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-AG-CC-CA-CC-CT	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-TT-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-CC-GC-AG-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936	GG-GG-CC-GG-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81

Продолжение таблицы 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-CC-GG-CA-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CA-TC-CT	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TC-GC-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-GC-AG-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TC-AG-CA-CC-CC	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-GG-CC-CA-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CA-CC-CT	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-CA-TC-CT	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-CC-GG-CC-CA-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CA-CC-CT	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-CA-TC-CT	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	TC-GC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-GC-AG-CA-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-AG-CA-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GC-AG-CA-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-AG-CA-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-CC-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-TT-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-CC-GC-AG-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-GG-CT-AG-CA-CC	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-CC-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TC-CC-AG-CA-CC	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TC-GC-AG-CA-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-TC-GC-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-GC-AG-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-TC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-TC-AG-CA-CC-CC	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-CC-GC-AG-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-GC-AG-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CA-CC-CT	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-TC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-TC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-GC-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-TC-GC-AG-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-TC-AG-CA-CC-CC	20,00	27,94	1.23 - 634.62

Продолжение таблицы 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-CC-GC-AG-CA-TC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-GC-AG-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-CC-GC-AG-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-GC-AG-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-CC-GG-CC-CA-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CC-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CA-CC-CT	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CA-TC-CT	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TC-GC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-GC-AG-CA-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TC-GC-AG-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-GC-AG-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TC-AG-CA-CA-CC-CC	20,00	27,94	1.23 - 634.62
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-CA-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CA-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CA-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TC-GC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-GC-AG-CA-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-CA-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CA-CA-TC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CA-CC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CA-TC-CC	20,00	28,53	1.26 - 647.81
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	TC-GC-AG-CA-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-GC-AG-CA-CA-CC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-AG-CA-CA-TC-CC	20,00	27,35	1.20 - 621.43
TNF-238:IL6-174:IL10-1082	GG-CC-GG	18,18	27,11	1.20 - 610.34
IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	CC-GG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-CC-GG	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	GG-TT-GC-AG	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GG-CC-GG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-GG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GG-CC-GG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-CC-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-TT-GC-AG	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-CC-GG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GG-GG-CC-GG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GG-TT-GC-AG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TT-GC-AG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GG-CT-GC-AG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GG-CC-GG-CC-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-TT-CT-AG-CC	18,18	27,63	1.23 - 622.05
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GG-CC-GG-CC-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	TT-CT-AG-CC-CA	18,18	26,58	1.18 - 598.63
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CT	18,18	26,05	1.16 - 586.92
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-CC-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578	CC-GG-TC-CC-AG-CA	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	CC-GG-TC-GC-AG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-TC-AG-CA-CA	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CC-GC-AG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CC-TC-GC-AG-CA-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92

Продолжение таблицы 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-TT-CT-AG-CC	18,18	27,63	1.23 - 622.05
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GG-GG-TT-GC-AG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TT-GC-AG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	GG-GG-CT-GC-AG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-CC-GC-AG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GG-GG-CC-GG-CC-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CC-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GG-TT-CT-AG-CC-CA	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-TT-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-TC-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-TC-AG-CA-CA-CC	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CA-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-AG-CA-CT	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CT-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CA-CT	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GG-TT-CT-AG-CC-CA	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-AG-CA-CT	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	TC-GC-AG-CA-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CA-CT	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF2578	CC-GG-GG-TC-CC-AG-CA	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578	CC-GG-GG-TC-GC-AG-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-GG-TC-AG-CA-CA	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-GC-AG-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-TC-GC-AG-CA-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-TG-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-TC-AG-CA-CA-CC	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-GC-AG-CA-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-CC-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CA-CA-CC	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-TC-GC-AG-CA-CA	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-TC-GC-AG-CA-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578	GG-GG-TT-CT-AG-CC-CA	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-TT-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-TC-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-TC-AG-CA-CA-CC	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-CC-GC-AG-CA-CC	18,18	27,11	1.20 - 610.34
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-AG-CA-CT	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-CC-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-CT-GC-AG-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CC-CA-CT	18,18	26,58	1.18 - 598.63
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CC-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-TC-GC-AG-CA-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-AG-CC-CA-CT	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GC-AG-CA-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-TC-GC-AG-CA-CA-CC	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-AG-CC-CA-CT	18,18	26,05	1.16 - 586.92
TNF-238:IL1B-31:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CT-CC	16,67	34,52	1.55 - 769.91
TNF-238:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-CT-CC	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-238:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CC-TT	16,67	35,00	1.57 - 780.44
TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CC-CT-CC	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CC-CT-CC	16,67	33,57	1.51 - 748.85
TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-CA-CC-TC	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-238:IL6-174:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CC-CC-TT	16,67	35,00	1.57 - 780.44
TNF-238:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-CC-CT-CC	16,67	33,57	1.51 - 748.85
TNF-238:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CA-CC-CC-TT	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-CT-CA-CC-TC	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-CC-CA-CC-TC	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-CC-TC	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CC-CA-CC-TC	16,67	33,57	1.51 - 748.85
TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-CT-CC	16,67	33,10	1.48 - 738.32
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CC-TC	16,67	34,52	1.55 - 769.91
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-CC-CA-CC-TC	16,67	33,57	1.51 - 748.85
TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CA-CC-CC-TT	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-GG-CT-CA-CC-TC	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-TC-CA-CA-CC-TC	16,67	33,10	1.48 - 738.32
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-CA-CC-TC	16,67	34,52	1.55 - 769.91
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CC-CA-CC-TC	16,67	33,57	1.51 - 748.85
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-TT-CC-CC-CC-TC	16,67	34,05	1.53 - 759.38
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-TT-CC-CA-CC-TC	16,67	33,57	1.51 - 748.85

Продолжение таблицы 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-TC-CA-CA-CC-TC	16,67	33,10	1.48 - 738.32
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-CC-GC-CA-CC-TC	16,67	34,52	1.55 - 769.91
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-CC-CA-CA-CC-TC	16,67	33,57	1.51 - 748.85
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-GG-CC-CC-CA-CC-TC	16,67	33,57	1.51 - 748.85
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-CA-CC-TC	16,67	33,10	1.48 - 738.32
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-GC-CA-CA-CC-TC	16,67	33,10	1.48 - 738.32
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CA-CC-TC	16,67	33,57	1.51 - 748.85
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-CA-CC-TC-CC	16,67	34,52	1.55 - 769.91
TNF-238:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-TT	15,38	34,13	1.54 - 756.75
VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CT-CC	15,38	31,09	1.40 - 689.80
VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-TT	15,38	31,96	1.44 - 708.93
TNF-238:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-CA-TC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
TNF-238:IL6-174:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CC-TT	15,38	34,13	1.54 - 756.75
TNF-238:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CA-CC-TT	15,38	33,26	1.50 - 737.62
IL1B-31:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	TT-CC-CT-CC	15,38	31,09	1.40 - 689.80
IL1B-31:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TT-CC-CT-CC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CA-CC-TC	15,38	31,09	1.40 - 689.80
IL6-174:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CC-CC-TT	15,38	31,96	1.44 - 708.93
IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CC-CT-CC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CA-CC-CC-TT	15,38	31,09	1.40 - 689.80
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	CA-GG-TT-CC-CC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306	GA-GG-TT-CT-CC	15,38	34,13	1.54 - 756.75
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-CA-TC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CT-CA-CC-TC	15,38	31,09	1.40 - 689.80
TNF-308:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-CA-CC-TC	15,38	31,09	1.40 - 689.80
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-TC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TT-CC-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-TC	15,38	34,13	1.54 - 756.75
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-CC-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-238:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CA-CC-TT	15,38	33,26	1.50 - 737.62
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	TT-CC-CC-CC-TC	15,38	31,09	1.40 - 689.80
IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TT-CC-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TT-CC-CC-CT-CC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GC-CA-CC-TC	15,38	31,52	1.42 - 699.37
IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CC-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CA-CC-CC-TT	15,38	31,09	1.40 - 689.80
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CT-CA-CC-TC	15,38	31,09	1.40 - 689.80
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	CA-GG-TT-CT-CC-CC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-TC-CA-CA-TC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-CA-TC	15,38	34,13	1.54 - 756.75
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-CA-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-TC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CC-GC-CA-CC-TC	15,38	31,52	1.42 - 699.37
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	GA-GG-TT-CT-CC-CC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-TT-CC-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-CA-CA-TC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-CC-GC-CA-TC	15,38	34,13	1.54 - 756.75
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-CA-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-CC-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-CC-TC	15,38	31,09	1.40 - 689.80
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CC-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CC-TC	15,38	31,52	1.42 - 699.37
TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-CC-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-TT-CT-GC-CC-CC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TT-CT-CC-CA-CC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-CA-CC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-CA-TC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TC-GC-CA-CA-TC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-CA-TC-CC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TT-CC-CC-CA-CC-TC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	TC-GC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-CA-CC-TC-CC	15,38	31,52	1.42 - 699.37
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-CA-CA-TC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-CC-GC-CA-TC	15,38	34,13	1.54 - 756.75
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-CC-CA-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-TC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-CA-CC-TC	15,38	31,52	1.42 - 699.37

Продолжение таблицы 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-GG-CC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-TC-GC-CA-CA-TC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CA-CA-TC-CC	15,38	32,39	1.46 - 718.49
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-CA-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-GC-CA-TC-CC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-CA-CA-TC-CC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-TC-GC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-CA-CA-CC-TC-CC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	CC-CC-GC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-GC-CA-CC-TC-CC	15,38	31,52	1.42 - 699.37
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-CA-CA-CC-TC-CC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-TT-CC-CC-CA-TC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-GC-CA-CA-TC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-TC-CA-CA-TC-CC	15,38	32,39	1.46 - 718.49
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-GC-CA-CA-TC	15,38	33,26	1.50 - 737.62
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-GC-CA-TC-CC	15,38	33,70	1.52 - 747.19
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-CA-CA-TC-CC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-CA-CC-TC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-TT-GC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CA-CA-CC-TC-CC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CA-CC-TC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-CA-CC-TC-CC	15,38	31,52	1.42 - 699.37
TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CA-CA-CC-TC-CC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TT-CT-GC-CC-CA-CC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-GC-CA-CA-TC-CC	15,38	32,39	1.46 - 718.49
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-CA-CA-TC-CC	15,38	32,83	1.48 - 728.06
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-GC-CA-CA-CC-TC-CC	15,38	30,22	1.36 - 670.67
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-CA-CA-CC-TC-CC	15,38	30,65	1.38 - 680.24
MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT	14,29	31,40	1.42 - 693.21
IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	CC-CA-TC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
IL6-174:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CC-TT	14,29	31,40	1.42 - 693.21
VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CA-CC-TT	14,29	30,60	1.39 - 675.69
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	CA-TT-CC-CC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306	GA-TT-CT-CC	14,29	31,40	1.42 - 693.21
TNF-308:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	GG-GC-CA-TC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	TT-CC-CC-TC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	TT-CC-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	CC-GC-CA-TC	14,29	31,40	1.42 - 693.21
IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-CC-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CA-CC-TT	14,29	30,60	1.39 - 675.69
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	CA-TT-CT-CC-CC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-TC-CA-CA-TC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	CC-CC-GC-CA-TC	14,29	31,40	1.42 - 693.21
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-CC-CA-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	GA-TT-CT-CC-CC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-TC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TT-CC-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TC-CA-CA-TC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-TC	14,29	31,40	1.42 - 693.21
TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-CA-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-CC-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	TT-CT-GC-CC-CC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	TT-CT-CC-CA-CC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	TT-GC-CC-CA-CC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	TT-CC-CC-CA-TC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	TC-GC-CA-CA-TC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GC-CA-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-CA-TC-CC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-TC-CA-CA-TC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-CA-TC	14,29	31,40	1.42 - 693.21
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-CA-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-TC-GC-CA-CA-TC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-CA-CA-TC-CC	14,29	29,80	1.35 - 658.17
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-CC-GC-CA-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-GC-CA-TC-CC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-CA-CA-TC-CC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TT-CC-CC-CA-TC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-TC-GC-CA-CA-TC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CA-CA-TC-CC	14,29	29,80	1.35 - 658.17
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-CA-TC-CC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CA-CA-TC-CC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	TT-CT-GC-CC-CA-CC	14,29	30,20	1.37 - 666.93

Продолжение таблицы 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-GC-CA-CA-TC-CC	14,29	29,80	1.35 - 658.17
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GC-CA-CA-TC-CC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-TT-GC-CA-CA-TC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CA-CA-TC-CC	14,29	29,80	1.35 - 658.17
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-CA-CA-TC	14,29	30,60	1.39 - 675.69
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-GC-CA-TC-CC	14,29	31,00	1.40 - 684.45
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-CA-CA-TC-CC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-GC-CA-CA-TC-CC	14,29	29,80	1.35 - 658.17
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-GC-CA-CA-TC-CC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-GC-CA-CA-TC-CC	14,29	29,80	1.35 - 658.17
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-CA-CA-TC-CC	14,29	30,20	1.37 - 666.93
TNF-863:TNF-238:VEGF-936	AA-GG-CT	12,50	32,59	1.49 - 713.53
TNF-863:TNF-308:TNF-238:VEGF-936	AA-GG-GG-CT	12,50	32,59	1.49 - 713.53
TNF-863:TNF-238:IL4-590:VEGF-936	AA-GG-CC-CT	12,50	32,24	1.47 - 706.02
TNF-863:TNF-238:IL10-592:VEGF-936	AA-GG-CC-CT	12,50	31,90	1.46 - 698.52
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF-936	AA-GG-GG-CC-CT	12,50	32,24	1.47 - 706.02
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF-936	AA-GG-GG-CC-CT	12,50	31,90	1.46 - 698.52
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-936	AA-GG-CC-CC-CT	12,50	31,90	1.46 - 698.52
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936	GG-CT-CC-CC-CT	12,50	31,21	1.42 - 683.52
TNF-238:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-CA-CC-CT	12,50	30,52	1.39 - 668.52
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-936	CC-GG-GG-CT-CC-CC	12,50	31,55	1.44 - 691.02
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-936	AA-GG-GG-CC-CC-CT	12,50	31,90	1.46 - 698.52
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936	CC-GG-CT-CC-CC-CC	12,50	31,21	1.42 - 683.52
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-GG-CC-CC-CA-CC	12,50	31,21	1.42 - 683.52
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-GG-CC-CC-CA-CC	12,50	30,52	1.39 - 668.52
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936	GG-GG-CT-CC-CC-CC	12,50	31,21	1.42 - 683.52
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TT-CC-CA-CC-CT	12,50	30,17	1.38 - 661.02
TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TT-CC-CA-CC-CT	12,50	30,52	1.39 - 668.52
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-CT-CC-CC-CA-CC	12,50	30,52	1.39 - 668.52
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-CC-CA-CC-CT	12,50	30,86	1.41 - 676.02
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-CC-CC-CA-CC-CT	12,50	30,17	1.38 - 661.02
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936	CC-GG-GG-CT-CC-CC-CC	12,50	31,21	1.42 - 683.52
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-GG-CT-CC-CA-CC	12,50	30,86	1.41 - 676.02
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-GG-TT-CC-CC-CA-CC	12,50	30,86	1.41 - 676.02
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-GG-TT-CC-CC-CA-CC	12,50	30,17	1.38 - 661.02
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CT-CC-CC-CA-CC	12,50	30,52	1.39 - 668.52
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-GG-CC-CC-CC-CA-CC	12,50	30,52	1.39 - 668.52
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-GG-CT-CC-CC-CA-CC	12,50	30,52	1.39 - 668.52
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	GG-TT-CC-CC-CA-CC-CT	12,50	29,83	1.36 - 653.52
TNF-863:VEGF-936	AA-CT	11,76	30,81	1.41 - 672.64
TNF-863:TNF-308:VEGF-936	AA-GG-CT	11,76	30,81	1.41 - 672.64
TNF-863:IL4-590:VEGF-936	AA-CC-CT	11,76	30,48	1.40 - 665.65
TNF-863:IL10-592:VEGF-936	AA-CC-CT	11,76	30,16	1.38 - 658.65
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF-936	AA-GG-CC-CT	11,76	30,48	1.40 - 665.65
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF-936	AA-GG-CC-CT	11,76	30,16	1.38 - 658.65
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF-936	AA-CC-CC-CT	11,76	30,16	1.38 - 658.65
IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-CA-CC-CT	11,76	28,87	1.32 - 630.66
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF-936	CC-GG-CT-CC-CC	11,76	29,84	1.37 - 651.65
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF-936	AA-GG-CC-CC-CT	11,76	30,16	1.38 - 658.65
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936	CC-CT-CC-CC-CC	11,76	29,52	1.35 - 644.65
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-CC-CC-CA-CC	11,76	29,52	1.35 - 644.65
TNF-863:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-CC-CC-CA-CC	11,76	28,87	1.32 - 630.66
IL1B-31:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	TT-CC-CA-CC-CT	11,76	28,55	1.31 - 623.66
IL1B-31:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	TT-CC-CA-CC-CT	11,76	28,87	1.32 - 630.66
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CT-CC-CC-CA-CC	11,76	28,87	1.32 - 630.66
IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-CC-CA-CC-CT	11,76	29,19	1.34 - 637.66
IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	CC-CC-CA-CC-CT	11,76	28,55	1.31 - 623.66
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-936	CC-GG-CT-CC-CC-CC	11,76	29,52	1.35 - 644.65
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CT-CC-CA-CC	11,76	29,19	1.34 - 637.66
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-TT-CC-CC-CA-CC	11,76	29,19	1.34 - 637.66
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-TT-CC-CC-CA-CC	11,76	28,55	1.31 - 623.66
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CC-CT-CC-CC-CA-CC	11,76	28,87	1.32 - 630.66
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-CC-CC-CC-CA-CC	11,76	28,87	1.32 - 630.66
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	GG-CT-CC-CC-CA-CC	11,76	28,87	1.32 - 630.66
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936:MMP9-1562	TT-CC-CC-CA-CC-CT	11,76	28,23	1.29 - 616.66
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CC-GG-CT-CC-CC-CA-CC	11,76	28,87	1.32 - 630.66
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:VEGF-936	CA-TT-CC-CC-CC-CA-CC	11,76	28,55	1.31 - 623.66
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	GA-GG-TT-CT	11,11	33,18	1.52 - 722.14
TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-CT-CC-CT	11,11	31,67	1.45 - 689.35
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:MMP9-1562	CA-GA-GG-TT-CT	11,11	32,27	1.48 - 702.47
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	CC-GG-CT-CC-CT	11,11	31,67	1.45 - 689.35
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	GA-GG-TT-CT-CC	11,11	32,58	1.50 - 709.03
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-GG-CT-CC-CT	11,11	31,67	1.45 - 689.35

Окончание таблицы 2 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-TT-CC-GC-CA	11,11	31,67	1.45 - 689.35
TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-CA-CT	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CT-CC-CA-CT	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:MMP9-1562	CA-GA-GG-TT-CC-CT	11,11	31,36	1.44 - 682.80
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	CC-GG-GG-CT-CC-CT	11,11	31,67	1.45 - 689.35
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	CC-GG-TT-CC-GC-CA	11,11	31,67	1.45 - 689.35
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CA-GG-TT-CC-CC-CA	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CA-GG-CC-CC-CC-CA	11,11	31,36	1.44 - 682.80
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-CT-CC-CA-CT	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-GG-TT-CC-GC-CA	11,11	31,67	1.45 - 689.35
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CA-CT	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-CT-CC-CA-CT	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	GG-TT-CC-GC-CA-CA	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-TT-CC-GC-CA-CC	11,11	30,76	1.41 - 669.68
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CA-CT	11,11	30,45	1.40 - 663.13
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	CC-GG-GG-TT-CC-GC-CA	11,11	31,67	1.45 - 689.35
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-GG-CT-CC-CA-CT	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-TT-CC-GC-CA-CA	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CA-GG-TT-CC-CC-CC-CA	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-GC-CA-CC	11,11	30,76	1.41 - 669.68
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	GG-GG-TT-CC-GC-CA-CA	11,11	31,06	1.43 - 676.24
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-TT-CC-GC-CA-CC	11,11	30,76	1.41 - 669.68
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CC-CA-CT	11,11	30,45	1.40 - 663.13
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-TT-CC-GC-CA-CA-CC	11,11	30,15	1.38 - 656.57
TNF-308:IL1B-31:IL4-590	GA-TT-CT	10,53	31,86	1.47 - 691.75
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:MMP9-1562	CA-GA-TT-CT	10,53	31,00	1.43 - 673.24
TNF-863:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	CC-CT-CC-CT	10,53	30,43	1.40 - 660.90
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	GA-TT-CT-CC	10,53	31,29	1.44 - 679.41
IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-CA-CT	10,53	29,86	1.37 - 648.56
IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	CT-CC-CA-CT	10,53	29,86	1.37 - 648.56
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP9-1562	CA-GA-TT-CC-CT	10,53	30,14	1.39 - 654.73
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	CC-GG-CT-CC-CT	10,53	30,43	1.40 - 660.90
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	CC-TT-CC-GC-CA	10,53	30,43	1.40 - 660.90
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CA-TT-CC-CC-CA	10,53	29,86	1.37 - 648.56
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CA-CC-CC-CC-CA	10,53	30,14	1.39 - 654.73
TNF-863:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	CC-CT-CC-CA-CT	10,53	29,86	1.37 - 648.56
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-CA-CT	10,53	29,86	1.37 - 648.56
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CT-CC-CA-CT	10,53	29,86	1.37 - 648.56
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	TT-CC-GC-CA-CA	10,53	29,86	1.37 - 648.56
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-CC-CA-CT	10,53	29,29	1.35 - 636.22
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	CC-GG-TT-CC-GC-CA	10,53	30,43	1.40 - 660.90
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF2578:MMP9-1562	CC-GG-CT-CC-CA-CT	10,53	29,86	1.37 - 648.56
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CC-TT-CC-GC-CA-CA	10,53	29,86	1.37 - 648.56
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CA-TT-CC-CC-CC-CA	10,53	29,86	1.37 - 648.56
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-TT-CC-GC-CA-CC	10,53	29,57	1.36 - 642.39
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	GG-TT-CC-GC-CA-CA	10,53	29,86	1.37 - 648.56
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	GG-CC-GG-CC-CA-CT	10,53	29,29	1.35 - 636.22
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	TT-CC-GC-CA-CA-CC	10,53	29,00	1.33 - 630.05
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578	CC-GG-TT-CC-GC-CA-CA	10,53	29,86	1.37 - 648.56
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-GC-CA-CC	10,53	29,57	1.36 - 642.39
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF2578:MMP9-1562	CC-TT-CC-GC-CA-CA-CC	10,53	29,00	1.33 - 630.05

Таблица 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

Комплексные генотипы, ассоциированные позитивно/негативно более чем с одним заболеванием

Комбинации полиморфизмов генов цитокинов	Генотипы	РА	СД2	РМЖ	ИБС	РА OR	РА SP	СД2 OR	СД2 SP	РМЖ OR	РМЖ SP	ИБС OR	ИБС SP
IL10-1082	AG	-	-	-	-	0,31	70,78	0,46	62,00	0,29	72,56	0,54	65,38
IL10-1082	AA	+	+	+	-	2,91	80,77	2,92	80,77	3,61	80,77		
IL10-1082:IL10-592	AG-CC	-	-	-	-	0,3	87,01	0,57	77,78	0,42	82,59	0,45	81,64
IL10-1082:IL10-592	AA-AA	+	+	+	-	10,82	99,22	9,74	99,22	9,69	99,22		
IL10-1082:IL10-592	AA-CA	+	+	+	-	2,36	90,7	2,17	90,70	2,61	90,70		
IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	AG-CC-TC	-	-	-	-	0,18	96,69	0,39	92,89	0,31	94,30	0,34	94,97
IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CA-TC-CC	-	-	-	-			0,25	97,97	0,23	98,09		
IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-TC-CT	-	-	-	-	0,03	100	0,16	98,48	0,29	97,33		
IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	AA-CA-CC	+	+	+	-	2,86	95,31	2,67	95,31	3,45	95,31		
IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	AA-CC-CC	-	+	+	-			3,07	95,31	2,55	95,31		
IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	AG-CC-CC	-	-	-	-	0,35	92,21			0,48	89,59		
IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	AG-CC-CT	-	-	-	-	0,33	94,81	0,29	95,45	0,44	93,31		
IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	AG-CC-CC	-	-	-	-	0,32	91,5			0,48	87,78	0,40	86,98
IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	AG-CA-CC	-	-	-	-	0,41	90,2			0,29	92,96		
IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	AG-CC-CT	-	-	-	-	0,32	96,73	0,31	96,82				
IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	AG-CA-CC-TC	-	-	-	-			0,23	98,08	0,22	98,10		
IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	AG-CC-CC-TC	-	-	-	-	0,14	98	0,38	94,87	0,31	95,82	0,34	96,28
IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CA-CC-TC-CC	-	-	-	-			0,07	99,36	0,13	98,85		
IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-CC-TC-CT	-	-	-	-	0,05	100	0,19	98,72				
IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	AG-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,37	94,77			0,00	0,00	0,35	92,19
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	AG-CC-CC	-	-	-	-	0,09	98,68			0,28	95,93		
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	AG-CC-CA	-	-	-	-			0,45	91,88			0,36	92,35
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	AG-CC-CC-TC	-	-	-	-	0,16	98,66	0,31	97,45	0,18	98,48		
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-CC-TC-CT	-	-	-	-			0,11	99,49	0,17	99,24		
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-CA-CC-CC	-	-	-	-			0,24	98,47			0,26	97,38
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	AG-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,16	98,68			0,31	97,40		
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	AG-CC-CC-CT	-	-	-	-	0,05	100	0,18	98,98	0,26	98,51		
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	AG-CA-CA-CC	-	-	-	-	0,38	95,36			0,30	96,30		
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	AG-CC-CA-CT	-	-	-	-			0,09	99,36	0,33	97,78		
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	AG-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,05	99,34			0,18	97,78		
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	AG-CC-CC-CC-TC	-	-	-	-	0,09	99,32	0,17	98,71	0,10	99,24		
IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	AG-CC-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,1	99,34			0,16	98,88		
IL10-1082:MMP2-1306	AA-CC	+	+	+	-	2,54	89,74	2,94	89,74	2,55	89,74		
IL10-1082:MMP2-1306	AG-CC	-	-	-	-	0,56	80,79			0,46	83,70		
IL10-1082:MMP2-1306	AG-TC	-	-	-	-	0,3	91,39	0,38	89,45	0,30	91,48		
IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	AA-CC-CC	+	+	+	-	3,99	95,69	4,25	95,69	3,65	95,69		
IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-CC	-	-	-	-	0,45	89,4			0,43	89,96		
IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-TC-CC	-	-	-	-			0,41	92,96	0,28	95,17		
IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-TC-CT	-	-	-	-	0,07	99,34	0,33	96,98				
IL10-1082:MMP9-1562	AA-CC	+	+	+	-	3,9	90,7	3,79	90,70	4,72	90,70		
IL10-1082:MMP9-1562	AG-CC	-	-	-	-	0,38	81,17	0,59	73,50	0,33	83,33		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

IL10-1082:MMP9-1562	AG-CT		-	-				0,43	91,00	0,47	90,22		
IL10-1082:VEGF+936	AA-CC	+	+	+	+	2,31	83,87	2,32	83,87	2,28	83,87	1,91	79,78
IL10-1082:VEGF+936	AG-CC	-	-	-		0,32	80,39			0,31	80,80	0,48	74,61
IL10-1082:VEGF+936	AA-CT	+		+		4,06	97,58			6,64	97,58		
IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	AG-CC-TC	-	-	-		0,25	94	0,29	93,04	0,25	94,05		
IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CC-TC-CC	-	-	-		0,38	94	0,28	95,57	0,16	97,39		
IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	AA-CC-CC-CC	+	+			4,04	97,32	4,38	97,32				
IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	AG-CC-CC	-		-	-	0,42	85,62			0,34	88,00	0,48	83,94
IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CC-CC	+	+	+		3,35	92,68	3,07	92,68	3,31	92,68		
IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CT-CC	+	+	+		9,45	99,19	9,07	99,19	13,83	99,19		
IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	AG-CC-CT	-		-		0,32	94,77			0,41	93,45		
IL10-1082:VEGF-2578	AA-CA	+	+	+	+	3,19	89,92	2,86	89,92	2,93	89,92	2,99	91,86
IL10-1082:VEGF-2578	AA-AA	+	+	+		5,94	98,45	7,13	98,45	6,63	98,45		
IL10-1082:VEGF-2578	AG-CA	-	-	-		0,52	81,58	0,50	82,32	0,44	84,00		
IL10-1082:VEGF-2578	AG-CC	-		-		0,2	95,39			0,29	93,45		
IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	AA-CA-CC	+	+	+		3,05	95,69	3,38	95,69	3,12	95,69		
IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	AG-CA-CC		-	-				0,45	90,86	0,51	89,93		
IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	AG-CC-TC	-	-	-		0,26	97,32	0,35	96,45	0,22	97,76		
IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	AG-CA-CC-CC	-		-		0,36	95,3			0,43	94,38		
IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	+	+			4,95	98,26	5,34	98,26				
IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	AA-CA-CC	+	+	+		5,31	96,09	5,28	96,09	4,58	96,09		
IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	AA-AA-CC	+		+		8,94	99,22			9,46	99,22		
IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	AG-CA-CC	-		-		0,45	90,13			0,43	90,51		
IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	AG-CC-CC	-		-		0,22	96,71			0,27	95,99		
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	AA-CA-CC	+	+	+	+	3,16	91,87	2,67	91,87	2,33	91,87	8,36	97,62
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	AA-AA-CC		+	+				5,46	98,37	4,49	98,37		
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	AG-CC-CC	-	-	-		0,17	96,69	0,44	91,72	0,20	96,00		
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	AA-CA-CC-CC	+	+			5,3	98,21	6,73	98,21	0,00	0,00		
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,14	98,65	0,27	97,44	0,12	98,88		
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	+	+	+	+	6,76	97,54	6,13	97,54	4,34	97,54	6,17	97,59
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	AG-CC-CC-CC	-		-		0,21	97,35			0,20	97,45		
IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	AG-CC-CC-CT	-		-		0,11	99,34			0,24	98,54		
IL10-592	AA	+	+	+		4	97,67	3,45	97,67	3,33	97,67		
IL10-592:MMP9-1562	AA-CC	+		+		3,68	98,23			3,61	98,23		
IL10-592:VEGF+936	AA-CC	+	+			4,15	98,42	5,62	98,42				
IL10-592:VEGF-2578	AA-AA		+	+				8,62	99,66	7,90	99,66		
IL10-592:VEGF-2578	CC-AA			+						1,60	88,44		
IL10-592:VEGF-2578	CC-CC	-		-		0,45	91,19			0,59	88,71		
IL10-592:VEGF-2578	AA-CA	+	+			10,85	99,32	5,03	99,32				
IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-AA-CC	+		+		2,3	94,95			2,16	94,95		
IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AA-CC-CC	+		+		2,53	96,24			2,34	96,24		
IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-CC	-		-		0,34	94,94			0,51	92,59		
IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	AA-CA-CC	+	+			11,64	99,6	11,79	99,60				
IL1B-31:IL10-1082	TT-AG	-		-		0,5	86,09			0,41	88,32		
IL1B-31:IL10-1082	TC-AA	+	+	+		2,48	90,55	2,30	90,55	2,57	90,55		
IL1B-31:IL10-1082	TT-AA	+		+		2,36	92,91			3,07	92,91		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

IL1B-31:IL10-1082	TC-AG	-	-	-		0,29	90,73	0,40	87,76	0,40	87,59		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	TC-AA-CA	+		+		2,87	96,03			2,72	96,03		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	TT-AA-CC			+						3,86	97,62		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	TC-AG-CC	-	-	-		0,16	96,69	0,42	91,75	0,40	92,13		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,33	96,62	0,35	96,37	0,37	96,15		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	TC-AG-CC-TC	-	-	-		0,03	100	0,28	97,41	0,37	96,54		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	TC-AG-CC-CT	-	-	-		0,07	99,34	0,27	97,42	0,32	96,99		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	TC-AG-CC-CT	-	-	-		0,19	98,67	0,04	100,0	0,27	98,13		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,05	100	0,19	98,72				
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,03	100	0,30	96,89	0,18	98,13		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,05	100	0,08	99,48	0,18	98,85		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	TC-AG-CC-CC-CT	-	-	-				0,10	99,48	0,22	98,87		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	TC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,04	100	0,29	97,44	0,13	98,88		
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC-CC-TC	-	-	-		0,05	100	0,05	100,0	0,13	99,23		
IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	TC-AG-TC	-	-	-		0,1	98,65	0,19	97,44	0,31	95,88		
IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	TT-AA-CC	+	+			3,33	96,49	3,14	96,49				
IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	TT-AG-CC-CC	-		-		0,21	97,3			0,36	95,49		
IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-AG-TC-CC	-	-	-		0,18	98,65	0,14	98,97	0,30	97,74		
IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	TC-AA-CC	+	+	+		3,59	95,24	3,47	95,24	3,53	95,24		
IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	TC-AG-CC	-	-	-		0,36	94,04	0,47	92,35	0,45	92,67		
IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	TC-AG-CT	-	-	-		0,27	96,69	0,30	96,43	0,40	95,24		
IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	TT-AG-CC	-		-		0,42	91,39			0,37	92,31		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	TT-AG-CC	-		-	-	0,43	90			0,35	91,58	0,37	91,49
IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	TC-AG-CC-TC	-	-	-		0,12	98,64	0,12	98,73	0,28	96,99		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-AG-CC-TC-CC	-	-	-		0,2	98,64	0,09	99,37	0,17	98,87		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	TT-AG-CC-CC	-		-	-	0,45	92,67			0,35	94,12	0,28	95,74
IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	TC-AG-CC-CT	-		-		0,07	99,33			0,33	97,06		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	TC-AA-CA	+	+		+	4,19	96,03	3,58	96,03			5,40	97,65
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	TC-AG-CC	-	-	-		0,05	99,33	0,39	95,36	0,24	97,06		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	TC-AG-CC-TC	-	-	-	-	0,04	100	0,07	99,48	0,15	98,87	0,11	99,47
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	TC-AA-CA-CC	+	+			6,88	98,4	7,07	98,40				
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	TC-AG-CC-CC	-		-		0,1	99,33			0,16	98,89		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	TC-AA-CA-CC	+	+		+	5,74	97,5	3,82	97,50	0,00	0,00	8,40	98,81
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	TC-AG-CC-CC	-		-		0,06	99,32			0,17	98,16		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	TC-AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,05	100	0,04	100,00	0,11	99,25		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	TT-AG-CA-CC-TC	-	-	-				0,19	98,72	0,28	98,11		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	TC-AG-CC-CC-CC	-		-		0,11	99,32			0,12	99,26		
IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	TC-AA-CA-CC-CC	+	+			11,36	99,16	8,89	99,16				
IL1B-31:IL10-592	TC-AA	+		+		5,72	99,32			5,22	99,32		
IL1B-31:IL10-592	TC-CC	-	-			0,6	79,11	0,62	78,54				
IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	TC-CC-TT	+	+			5,77	99,07	4,92	99,07				
IL1B-31:IL10-592:MMP9-1562	TC-CC-CC	-	-			0,55	86,08	0,52	86,83				
IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	TC-CC-CC-CC	-		-		0,27	97,42			0,31	97,04		
IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	TC-CC-CA-CT	-	-			0,22	98,71	0,22	98,72				
IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	TC-CC-CC-CC-CC	-		-		0,11	99,35			0,36	97,82		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	TC-CT-AG	-	-	-		0,22	97,35	0,18	97,87	0,38	95,49		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,07	99,34	0,17	98,39	0,29	97,32		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	TC-CT-AG-CC-TC							0,05	100,0	0,17	99,21		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	TT-CC-AG-CA-CC	-	-	-		0,26	98,01			0,10	99,23		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,14	98,65	0,28	97,33	0,33	96,90		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	TC-CC-AA-CC	+	+	+		4,19	97,62	3,81	97,62	3,71	97,62		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,09	99,34	0,07	99,47	0,30	97,74		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,31	96,03			0,29	96,23		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,19	98,67			0,33	97,74		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,3	95,33			0,24	96,24		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	TC-CC-AG-CC-TC	-	-			0,05	100	0,11	99,35				
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	TT-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,17	98,64			0,30	97,67		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	TC-CC-AG-CC-CT	-	-	-		0,04	100			0,27	98,11		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	TC-CT-AG-CC-CC									0,22	98,87		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,23	97,33			0,19	97,74		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	TC-CC-AA-CA	+	+			7,46	98,41	5,05	98,41				
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	TC-CT-AG-CC	-	-			0,11	99,33	0,09	99,46				
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	TT-CC-AG-CA-CC	-	-	-		0,18	98,66			0,25	98,11		
IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	TT-CC-AG-CA-CC-CC	-	-	-		0,11	99,32			0,25	98,49		
IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	TC-CT-CC-TC	-	-			0,11	99,35	0,09	99,49				
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	TC-CT-GG-CC	-	-			0,19	98,74	0,22	98,49				
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	TT-GC-AG	-	-	-		0,41	94,04	0,46	93,37	0,47	93,23		
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	TC-GG-AG	-	-			0,26	97,35	0,30	96,94				
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	TT-GC-AG-CA							0,27	97,94	0,30	97,71		
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	TC-GG-AG-CC-CC-CT							0,11	99,48	0,17	99,21		
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	TC-GG-AG-CC-CT							0,10	99,48	0,23	98,85		
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	TC-GC-AG-TC	-	-			0,1	99,32	0,24	98,46				
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	TT-GC-AG-CC-CC	-	-			0,1	99,32	0,24	98,46				
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	TT-GC-AA-CC	+		+		4,67	98,33			5,58	98,33		
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	TC-GG-AG-CC	-	-	-		0,25	98			0,28	97,74		
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	TT-CC-AG-CC									0,14	99,25	0,18	98,94
IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	TT-GC-AG-CC	-	-	-		0,34	96			0,42	95,11		
IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	TC-GC-CC-AA-CC			+	-					5,49	99,17	0,17	98,92
IL1B-31:MMP2-1306	TC-TT	+	+			4,89	98,17	3,34	98,17				
IL1B-31:MMP2-1306	TC-TC	-	-			0,45	91,67	0,53	90,24				
IL4-590:IL10-1082	CC-AA	+	+	+		2,42	88,46	2,77	88,46	2,54	88,46		
IL4-590:IL10-1082	CT-AA	+		+		2,96	93,85			3,31	93,85		
IL4-590:IL10-1082	CC-AG	-	-	-		0,33	85,06			0,33	85,13		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-AG-CA	-	-	-		0,42	92,86			0,21	96,21		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-AG-CC	-	-	-		0,34	92,86			0,52	89,39		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CT-AG-CC	-	-	-		0,41	94,16	0,37	94,74	0,45	93,56		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CT-AG-CC-TC	-	-	-		0,16	98,68	0,13	98,94	0,24	98,05		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-AG-CC-TC	-	-	-		0,24	98,01					0,24	97,97
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC	-	-	-		0,31	96,1			0,18	97,72		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-AG-CC-CT	-	-	-		0,28	97,4	0,23	97,89	0,38	96,58		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CT-AG-CC-CC		-	-				0,35	96,84	0,38	96,58		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-AG-CA-CC	-		-		0,28	95,42			0,16	97,35		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-AG-CC-CC	-			-	0,24	96,08					0,39	94,24
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CC-CC-TC	-			-	0,09	99,33					0,18	98,93
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC-CC	-		-		0,29	96,73			0,13	98,48		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC-CT	-	-			0,17	98,69	0,26	98,03				
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-AG-CA-CA	-		-		0,33	96,71			0,22	97,73		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-AG-CC-CC	-		-		0,08	99,34			0,27	97,73		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AG-CA-CA-CC	-		-		0,17	98,68			0,20	98,48		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CA-CA-CC	-		-		0,15	98,68			0,13	98,86		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CC-CC-CC	-		-		0,04	100			0,10	99,24		
IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CA-CA-CC-CC	-		-		0,11	99,34			0,13	99,24		
IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	CC-AG-TC	-		-		0,25	96,69			0,29	96,18		
IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AA-CC-CC	+	+			3,85	97,41	3,92	97,41				
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-AA-CC	+	+	+		2,93	93,8	3,03	93,80	3,13	93,80		
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CT-AA-CC	+	+	+		5,91	97,67	4,34	97,67	6,10	97,67		
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-AG-CC	-		-		0,34	90,91			0,39	89,93		
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-AG-CT		-	-				0,39	94,79	0,33	95,52		
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-AG-CC	-		-		0,25	90,85			0,30	89,22		
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-AA-CC	+	+			2,3	91,13	2,59	91,13				
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CC-CC	-		-		0,43	92			0,36	93,13		
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CC-TC	-	-	-		0,1	98,67	0,31	96,08	0,21	97,33		
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CC-TC-CC	-		-		0,15	98,67			0,13	98,85		
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CT-AA-CC-CC	+		+		6,09	98,37			5,14	98,37		
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC	-		-		0,32	93,46			0,35	92,91		
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CC-CT	-		-		0,21	97,39			0,27	96,64		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AA-CA	+	+	+		4,04	95,35	3,40	95,35	3,17	95,35		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AA-AA			+	+			10,18	99,22	8,63	99,22		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AG-CA	-	-	-		0,39	91,45	0,46	90,00	0,43	90,71		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AG-CC	-		-		0,21	97,37			0,23	97,03		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-AG-CA-CC			-	-			0,30	95,77	0,47	93,51		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AA-CA-CC	+	+	+		4,9	97,66	4,63	97,66	3,73	97,66		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC	-		-		0,29	96,05			0,44	94,03		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC	-		-		0,16	98,68			0,22	98,13		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AA-CA-CC	+	+	+	+	4,81	96,75	4,25	96,75	3,05	96,75	9,33	98,81
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CA-CC	-	-	-		0,3	95,36	0,39	94,08	0,45	93,31		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CC-CC	-		-		0,1	98,68			0,12	98,51		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CC-CC-TC	-		-		0,06	100			0,07	99,62		
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AA-CA-CC-CC	+	+			5,65	98,36	6,57	98,36				
IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC-CC	-		-		0,08	99,34			0,05	99,63		
IL4-590:IL10-592	CC-AA			+	+			3,14	98,54	3,63	98,54		
IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	CT-CC-TC	-	-			0,34	96,2	0,26	97,01				
IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CT-CC-CC-TC	-	-			0,3	97,45	0,24	98,01				
IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	CC-CC-CC	-		-		0,4	94,97			0,43	94,64		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-CC-CC	-	-	-	0,28	96,84			0,32	96,49		
IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CC-CC-CC-CC	-	-	-	0,19	98,71			0,29	98,01		
IL4-590:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-AG	-	-	-	0,31	95,45			0,40	94,30	0,27	97,04
IL4-590:IL6-174:IL10-1082	CC-CC-AG	-	-	-	0,29	97,4			0,29	97,34		
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CT	-	-	-	0,11	99,35	0,04	100,00	0,27	98,45		
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-AG-CC	-	-	-	0,29	96,08	0,39	94,81	0,31	95,82	0,16	98,42
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-CC-AG-CC	-	-	-	0,19	98,69			0,22	98,48		
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-GC-AG-CC	-	-	-	0,35	96,08			0,44	95,06		
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-			0,23	98,04	0,28	97,66		
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-					0,24	98,09	0,09	99,47
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-AG-CC	-	-	-	0,09	99,34			0,20	98,48	0,17	98,97
IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,04	100			0,16	98,86	0,11	99,47
IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	CT-GC-CC-TC	-	-	-	0,09	99,37	0,29	98,01				
IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	CC-CC-CC-CC	-	-	-			0,21	99,01	0,17	99,18		
IL4-590:IL6-174:VEGF-2578	CC-CC-CC	-	-	-	0,18	98,75	0,29	98,03	0,36	97,58		
IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GC-CA-CC	-	-	-			0,40	93,53	0,52	91,76		
IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-CC-CC	-	-	-					0,30	98,37	0,22	98,41
IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-CC-CC	-	-	-	0,21	98,74			0,18	98,92		
IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-CC-CT	-	-	-					0,19	99,45	0,11	99,47
IL4-590:MMP2-1306	CT-TT	+		+	8,98	99,1			4,78	99,10		
IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CC-TT	+	+		2,96	97,06	3,32	97,06				
IL4-590:VEGF-2578	CC-CC	-		-	0,55	88,75			0,49	89,76		
IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-AA-CC	+		+	2,39	95,48			2,34	95,48		
IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AA-CC-CC	+		+	3,43	97,22			2,97	97,22		
IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-CC	-		-	0,44	92,45			0,35	93,90		
IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CA-CC-TC	-		+	0,18	98,72					5,57	97,65
IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CC-CC-CC	-		-	0,41	95,51			0,25	97,21		
IL6-174:IL10-1082	CC-AA		+	+			3,65	97,67	3,93	97,67		
IL6-174:IL10-1082	GG-AG	-		-	0,37	92,21			0,41	91,45	0,41	91,30
IL6-174:IL10-1082	GC-AA	+		+	2,4	88,37			2,32	88,37		
IL6-174:IL10-1082	GG-AA		+	+			2,60	94,57	2,96	94,57		
IL6-174:IL10-1082	GC-AG	-		-	0,48	86,36			0,53	85,13		
IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GC-AG-CA		-	-			0,42	93,94	0,36	94,72		
IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-AG-CC	-		-	0,28	96,1			0,36	95,09		
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-AG-CC-TC		-	-			0,09	99,49			0,17	98,99
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GC-AA-CA-CC	+	+	+	5,76	98,43	4,76	98,43	5,40	98,43		
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-AG-CC-CT	-	-	-	0,17	98,7	0,13	98,99	0,30	97,73		
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GC-AG-CA-CC	-		-	0,37	95,42			0,31	96,23		
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GC-AG-CA-CC-TC		-	-			0,05	100,0	0,21	98,84		
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-AG-CA-CC-TC-CC		-	-			0,05	100,0	0,21	98,83		
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-AG-CC-CC	-		-	0,05	100			0,13	99,25		
IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GC-AG-CA-CA-CC	-		-	0,25	98,01			0,24	98,11		
IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-AG-TC		-	-			0,31	97,49	0,23	98,09		
IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-AA-CC-CC		+	+			4,65	98,28	4,73	98,28		
IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GC-AA-CC	+	+	+	3,35	94,53	2,58	94,53	3,87	94,53		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC		+	+				4,89	97,66	3,91	97,66		
IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-AG-CC	-		-	-	0,34	94,12			0,35	94,05	0,36	94,27
IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GC-AG-CC	-		-	-	0,4	91,5			0,53	89,22		
IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-TC		-	-	-			0,19	98,73	0,18	98,85	0,18	98,94
IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC			-	-					0,22	97,39	0,27	97,40
IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AG-CC	-		-	-	0,14	98,68			0,20	98,14		
IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GC-AA-CA-CC	+		+		4,86	97,64			3,88	97,64		
IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC	-		-	-	0,11	99,34			0,13	99,25		
IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,07	99,34	0,29	97,45	0,13	98,88		
IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GC-CC-AA	+		+		2,31	94,77			2,30	94,77		
IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	CC-CC-CC		-	-	-			0,26	98,57	0,30	98,39		
IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GC-CC-AA-CC	+		+		5,92	98,61			5,18	98,61		
IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CC-AA-CC-CC	+		+		6,4	99,05			5,98	99,05		
IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GC-CC-AA-CC			+	-					2,66	96,34	0,26	97,37
IL6-174:MMP2-1306	GC-TT	+	+			3,75	97,3	2,76	97,30				
IL6-174:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-TT-CC	+	+			7,15	99,07	5,86	99,07				
IL6-174:VEGF-2578	GC-AA	+		+		2,11	91,58			1,76	91,58		
IL6-174:VEGF-2578	CC-CC		-	-	-			0,35	97,16	0,46	96,32		
IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-CC		-	-	-			0,20	98,73	0,34	97,88		
MMP2-1306	TT	+	+			2,78	92,86	2,24	92,86				
TNF-238:IL10-1082	GG-AA	+	+	+		2,89	82,31	2,73	82,31	3,53	82,31		
TNF-238:IL10-1082	GG-AG	-	-	-		0,35	70,78	0,46	65,00	0,30	73,91		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-AA-AA	+	+	+		9,85	99,22	8,26	99,22	8,60	99,22		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-AA-CA	+	+	+		2,6	91,47	2,15	91,47	2,68	91,47		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-AG-CC	-	-	-	-	0,32	87,01	0,54	79,80	0,44	82,96	0,50	84,54
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-AA-CC-CC		+	+				4,74	98,29	5,51	98,29		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-AG-CC-TC	-	-	-		0,18	96,69	0,36	93,40	0,31	94,30		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CT	-	-	-		0,03	100	0,16	98,48	0,29	97,33		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	+		+		2,86	95,31			3,24	95,31		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC		+	+				2,80	95,31	2,55	95,31		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC	-		-		0,39	92,21			0,51	89,96		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-AG-CC-CT	-	-	-		0,33	94,81	0,26	95,96	0,44	93,31		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-AG-CA-CC	-		-		0,43	90,2			0,27	93,70		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-AG-CC-CC	-		-		0,33	91,5			0,48	88,15		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CA-CC-TC		-	-				0,17	98,72	0,25	98,10		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,14	98	0,38	94,87	0,31	95,82		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CA-CC-TC-CC		-	-				0,08	99,36	0,15	98,85		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-TC-CT	-	-			0,05	100	0,19	98,72				
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-AA-CA-CC	+		+		8,94	99,22			9,07	99,22		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-AG-CC-CC	-		-		0,09	98,68			0,30	95,93		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-AG-CC-CA		-	-	-			0,48	91,88			0,31	93,88
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,16	98,66	0,25	97,96	0,18	98,48		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AG-CC-CA-CC		-	-				0,25	97,45				

Продолжение таблицы3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-TC-CT		-	-				0,11	99,49	0,17	99,24		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CT	-	-	-		0,05	100	0,18	98,98	0,26	98,51		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AG-CA-CA-CC	-	-	-		0,38	95,36			0,30	96,30		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AG-CA-CC-CC									0,19	98,89		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,06	99,34			0,19	97,78		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-CC-TC	-	-	-		0,09	99,32	0,17	98,71	0,10	99,24		
TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CC-CC	-	-	-		0,11	99,34			0,19	98,88		
TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	GG-AA-CC	+	+	+		2,76	91,45	3,13	91,45	2,88	91,45		
TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	GG-AG-TC	-	-	-		0,31	91,39	0,33	90,95	0,30	91,82		
TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC	+	+	+		3,59	95,69	3,94	95,69	3,44	95,69		
TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-TC-CC							0,41	93,47	0,27	95,52		
TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-TC-CT	-	-	-		0,07	99,34	0,22	97,99				
TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	+	+	+		3,66	90,7	3,34	90,70	4,29	90,70		
TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AG-CC	-	-	-		0,43	81,17			0,35	84,36		
TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AG-CT		-	-				0,35	92,50	0,46	90,55		
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	GG-AA-CC	+	+	+		2,3	85,48	2,18	85,48	2,25	85,48		
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	GG-AA-CT	+	+	+		4,06	97,58			6,47	97,58		
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	GG-AG-CC	-	-	-		0,34	80,39	0,58	70,44	0,31	81,82		
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-TC	-	-	-		0,26	94	0,28	93,67	0,26	94,03		
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CC		-	-				0,30	95,57	0,17	97,38		
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC	+	+	+		3,09	92,68	2,71	92,68	2,90	92,68		
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CT-CC	+	+	+		9,45	99,19	8,19	99,19	13,89	99,19		
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,46	85,62			0,35	88,69		
TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CT	-	-	-		0,32	94,77			0,39	93,80		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AA-CA	+	+	+	+	2,87	89,92	2,70	89,92	2,60	89,92	2,71	91,86
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AA-AA	+	+	+		5,44	98,45	5,58	98,45	6,35	98,45		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AG-CA	-	-	-		0,56	81,58	0,52	82,83	0,45	84,73		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AG-CC	-	-	-		0,21	95,39	0,52	89,39	0,27	94,18		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AA-CA-CC		+	+				3,23	95,69	2,80	95,69		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AG-CA-TC		-	-				0,38	95,43	0,40	95,15		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,24	97,99			0,32	97,39		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AG-CC-TC	-	-	-		0,26	97,32	0,30	96,95	0,22	97,76		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	+	+	+		5,08	96,09	5,10	96,09	4,08	96,09		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,24	96,71			0,27	96,35		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AA-CA-CC	+	+		+	2,8	91,87	2,56	91,87			7,43	97,62
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,18	96,69			0,17	96,73		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,14	98,65	0,27	97,44	0,12	98,88		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC-CC	+	+	+	+	6,41	97,54	6,13	97,54	3,63	97,54	5,61	97,59
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,23	97,35			0,19	97,81		
TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CT	-	-	-		0,11	99,34			0,18	98,91		
TNF-238:IL10-592	GG-AA	+	+	+		4,08	97,89	3,30	97,89	3,26	97,89		
TNF-238:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-TC-CT	-	-			0,29	97,47	0,39	96,65				
TNF-238:IL10-592:MMP9-1562	GG-AA-CC	+		+		3,54	98,16			2,99	98,16		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-238:IL10-592:VEGF+936	GG-AA-CC	+	+			4,83	98,78	6,10	98,78				
TNF-238:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CC-TT	+	+			3,18	97,46	3,20	97,46				
TNF-238:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CC-TT-CC	+	+			3,89	98,46	4,38	98,46				
TNF-238:IL10-592:VEGF-2578	GG-CC-CC	-			-	0,42	92,45			0,62	89,24		
TNF-238:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-CC-CC	-			-	0,32	95,57			0,51	93,12		
TNF-238:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AA-CA-CC	+	+			9,63	99,59	9,76	99,59				
TNF-238:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CA-CC-TT	+	+			5,28	98,98	5,28	98,98				
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	GG-TC-AA	+			+	2,4	91,34			2,48	91,34		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	GG-TC-AG	-	-		-	0,3	90,73	0,38	88,78	0,38	88,64		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	GG-TC-AG-CC	-	-		-	0,16	96,69	0,37	92,78	0,40	92,13		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC	-	-		-	0,33	96,62	0,30	96,89	0,37	96,15		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	-	-		-	0,03	100	0,28	97,41	0,37	96,54		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CT	-	-		-	0,07	99,34	0,22	97,94	0,32	96,99		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-TC-GG-CC-CC				+	+				4,82	98,35	8,09	98,86
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CT	-	-		-	0,19	98,67	0,04	100,00	0,27	98,13		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	-	-		-	0,05	100	0,19	98,72				
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-TC-AG-CC-CC	-	-		-	0,03	100	0,30	96,89	0,18	98,13		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	-	-		-	0,05	100	0,08	99,48	0,18	98,85		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CC-CT				-			0,10	99,48	0,22	98,87		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CC-CC	-	-		-	0,04	100	0,29	97,44	0,13	98,88		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-CC-TC	-	-		-	0,05	100	0,05	100,0	0,13	99,23		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC				-			0,44	93,33	0,42	93,61		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TC-AG-TC	-	-		-	0,11	98,65	0,20	97,44	0,30	96,24		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-TC-CC				-			0,16	98,97	0,29	98,11		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-AA-CC	+	+		+	3,41	95,24	2,92	95,24	3,15	95,24		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC	-			-	0,38	94,04			0,43	93,38		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-AG-CT	-	-		-	0,27	96,69	0,25	96,94	0,37	95,59		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	GG-TT-AG-CC	-			-	0,45	90			0,36	91,91	0,40	92,55
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	GG-TC-AG-CC	-	-		-	0,25	94,67	0,47	90,57	0,34	93,01		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	-	-		-	0,14	98,64	0,13	98,73	0,31	96,98		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TT-AG-CC-TC				-			0,29	96,84	0,24	97,36		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-TC-CC				-			0,11	99,37	0,20	98,86		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CT	-			-	0,07	99,33			0,29	97,42		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	GG-TC-AA-CA	+	+		+	3,54	96,03	3,42	96,03			5,13	97,65
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	GG-TC-AG-CC	-	-		-	0,05	99,33	0,39	95,36	0,18	97,79		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	-	-		-	0,04	100	0,07	99,48	0,15	98,87		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TC-AA-CA-CC	+	+			6,38	98,4	7,07	98,40				
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CC	-			-	0,1	99,33			0,11	99,26		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AA-CA-CC	+			+	4,73	97,5					7,86	98,81
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CC	-			-	0,06	99,32			0,10	98,90		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	-	-		-	0,05	100	0,04	100,00	0,11	99,25		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TT-AG-CA-CC-TC				-			0,19	98,72	0,28	98,11		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TT-AG-CA-CC-CC			-	-						0,37	96,68	0,21	97,84
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CC-CC	-		-		0,11	99,32				0,06	99,63		
TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-AA-CA-CC-CC	+	+			10,41	99,16	8,89	99,16					
TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-CC-CC-CC	-		-		0,29	97,42				0,34	97,04		
TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-CC-CA-CT	-	-			0,21	98,71	0,21	98,72					
TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-CC-CC-CC-CC	-		-		0,11	99,35				0,38	97,82		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-CC-CC-AG			-	-						0,20	98,87	0,17	98,98
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-TC-CT-AG	-	-	-		0,22	97,35	0,13	98,40		0,32	96,24		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,07	99,34	0,11	98,92		0,29	97,32		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-CT-AG-CC-TC	-	-	-				0,05	100,00		0,17	99,21		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CA-CC	-		-		0,26	98,01				0,10	99,23		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TC-CT-AG-TC			-	-			0,04	100,00		0,21	98,84		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,16	98,65	0,25	97,86		0,32	97,29		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-CC-AA-CC	+	+	+		3,86	97,62	3,55	97,62		3,53	97,62		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,09	99,34	0,03	100,00		0,20	98,49		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CC	-		-		0,33	96,03				0,28	96,60		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-CC-AG-CT	-	-			0,2	98,68	0,24	98,40					
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,19	98,67	0,19	98,70		0,27	98,12		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	GG-TT-CC-AG-CC	-		-		0,3	95,33				0,21	96,62		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,17	98,64	0,17	98,69		0,25	98,06		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-CC-AG-CC-CT	-	-	-		0,04	100	0,18	98,70		0,21	98,49		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-CT-AG-CC-CC			-							0,14	99,25		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CC-CC	-		-		0,23	97,33				0,16	98,11		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,11	99,33	0,09	99,46		0,26	98,50		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-TC-CC-AA-CA	+	+			5,93	98,41	5,05	98,41					
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CA-CC	-		-		0,2	98,66				0,22	98,49		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CA-CC-CC	-		-		0,11	99,32				0,18	98,87		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-CT-CC-TC	-	-			0,12	99,35	0,09	99,49					
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	GG-TT-CT-CA-CA	+	+			3,69	98,56	4,06	98,56					
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-TC-CT-GG-CC-CC			-				0,10	99,49		0,33	98,31		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306	GG-TC-CT-GC-TC			-				0,18	98,98		0,37	97,98		
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-TC-CT-GG-CC	-	-			0,18	98,74	0,21	98,49					
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CT-CC-CC	-	-			0,29	97,44	0,29	97,46					
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CT-CA-CC-CC	-		-		0,11	99,35				0,36	98,01		
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	GG-TC-GG-AG	-	-			0,26	97,35	0,30	96,94					
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-TT-GC-AG-CA			-				0,27	97,94		0,30	97,71		
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-GG-AG-CC-CC-CT			-				0,11	99,48		0,17	99,21		
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-TC-GG-AG-CC-CT			-				0,10	99,48		0,23	98,85		
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-TT-GC-AA-CC	+		+		4,67	98,33				5,58	98,33		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-TC-GG-AG-CC	-	-	-	0,25	98			0,24	98,12		
TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-TT-CC-AG-CC		-	-					0,07	99,62	0,18	98,94
TNF-238:IL1B-31:MMP9-1562	GA-TT-CC		-	-					0,29	98,68	0,10	99,52
TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-CC-AA	+	+	+	2,26	89,23	2,84	89,23	2,59	89,23		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-CT-AA	+	+	+	3,41	94,62			3,34	94,62		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-CC-AG	-	-	-	0,36	85,06			0,33	85,87		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,35	92,86			0,53	89,77		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-CT-AG-CC-TC	-	-	-	0,16	98,68	0,13	98,94	0,24	98,05		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,33	96,1			0,19	97,72		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CT	-	-	-	0,28	97,4	0,17	98,42	0,38	96,58		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,3	95,42			0,15	97,73		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,24	96,08			0,48	92,42		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CC-CC	-	-	-	0,31	96,73			0,14	98,48		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CC-CT	-	-	-	0,17	98,69	0,17	98,68				
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-CC-AG-CA-CA	-	-	-	0,33	96,71			0,22	97,73		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,08	99,34			0,27	97,73		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CA-CC	-	-	-	0,17	98,68			0,20	98,48		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AG-CA-CA-CC	-	-	-	0,15	98,68			0,13	98,86		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-	0,04	100			0,10	99,24		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CA-CC-CC	-	-	-	0,11	99,34			0,13	99,24		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-CC-AG-CC		-	-			0,50	89,01	0,41	90,84		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-CC-AG-TC	-	-	-	0,27	96,69			0,32	96,18		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-CT-AG-TC		-	-			0,15	98,43	0,38	96,18		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-AA-CC	+	+	+	2,66	93,8	2,91	93,80	2,97	93,80		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CT-AA-CC	+	+	+	5,91	97,67			5,49	97,67		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,38	90,91			0,41	90,30		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-AG-CT		-	-			0,35	95,31	0,30	95,90		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,26	90,85			0,28	89,96		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,43	92			0,34	93,51		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-AG-CC-TC	-	-	-	0,11	98,67	0,34	96,08	0,23	97,33		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-TC-CC	-	-	-	0,18	98,67			0,15	98,85		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,34	93,46			0,35	93,28		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CT	-	-	-	0,21	97,39	0,37	95,45	0,24	97,01		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CC-AA-AA		+	+			8,63	99,22	8,09	99,22		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CC-AA-CA	+	+	+	3,47	95,35	3,40	95,35	2,97	95,35		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CC-AG-CA	-	-	-	0,41	91,45	0,49	90,00	0,43	91,08		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,21	97,37			0,20	97,40		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CC-AA-CA-CC	+	+	+	4,56	97,66	4,63	97,66	3,54	97,66		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,31	96,05			0,45	94,40		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,16	98,68			0,22	98,13		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AA-CA-CC	+	+	+	4,03	96,75	4,25	96,75	0,00	0,00	8,25	98,81
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,3	95,36	0,39	94,08	0,42	93,68		
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,1	98,68			0,09	98,88		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AA-CA-CC-CC	+	+			5,18	98,36	6,57	98,36					
TNF-238:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	GG-CT-CC-TC	-	-			0,36	96,2	0,23	97,51					
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	GG-CC-CC-CC	-	-	-		0,36	95,6			0,42	94,91			
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-CC-CC-CC	-	-	-		0,2	98,72			0,40	97,45			
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-CC-CC-CC	-	-	-		0,3	96,84			0,31	96,76			
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CC-CC-CC-CC	-	-	-		0,2	98,71			0,27	98,29			
TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-CC-CC-CC-CC	-	-	-		0,21	98,73			0,41	97,54			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082	GG-CC-GG-AG	-	-	-	-	0,31	95,45			0,37	94,68	0,26	97,54	
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082	GG-CC-CC-AG	-	-	-		0,29	97,4			0,25	97,72			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-GG-AG-CC-CT	-	-	-		0,11	99,35	0,04	100,0	0,27	98,45			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-CC-GC-GG-CC	-	-	-				0,37	96,34	0,39	96,09			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-CC-AG-CC	-	-	-		0,1	99,35			0,29	98,09			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-CC-GG-AG-CC	-	-	-	-	0,29	96,08	0,39	94,81	0,28	96,20	0,12	98,95	
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-CC-CC-AG-CC	-	-	-		0,19	98,69			0,17	98,86			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-				0,23	98,04	0,28	97,66			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-						0,24	98,09	0,09	99,47	
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CC-GG-AG-CC	-	-	-		0,09	99,34			0,15	98,86			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,04	100			0,11	99,24			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-CT-GC-CC-TC	-	-	-		0,11	99,37	0,25	98,51					
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-CT-GG-CC-CC	-	-	-		0,31	97,52			0,39	96,95			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GG-CT-GC-CC-AA	+	+	+		4,07	98,55			3,11	98,55			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GG-CC-CC-CC-CC	-	-	-				0,11	99,50	0,18	99,18			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578	GG-CC-GG-CC	-	-	-	-					0,42	97,58	0,24	98,00	
TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578	GG-CC-CC-CC	-	-	-		0,2	98,75	0,24	98,52	0,39	97,58			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CC	-	-	-				0,38	94,53	0,55	92,33			
TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-GG-CC-CC	-	-	-	-					0,24	98,64	0,17	98,94	
TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CT-CC	-	-	-						0,30	98,57	0,11	99,46	
TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CC-TT	+	+	+		4,01	97,99	4,91	97,99					
TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-AA-CC	+	+	+		2,72	96,26			2,43	96,26			
TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-CA-TT	+	+	+		5,82	98,6	4,07	98,60					
TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-AA-CC-CC	+	+	+		3,68	97,61			3,06	97,61			
TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-CC-CC	-	-	-		0,48	92,45			0,35	94,43			
TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CA-CC-TC	-	-	-	+	0,18	98,72					4,72	97,65	
TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-CA-CC-TT	+	+	+		7,43	98,99	5,48	98,99					
TNF-238:IL6-174:IL10-1082	GG-GC-AA	+	+	+		2,72	89,92			2,62	89,92			
TNF-238:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-AA	-	+	+				2,49	94,57	2,61	94,57			
TNF-238:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-AG	-	-	-		0,37	92,21			0,39	91,82			
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-AG-CC	-	-	-		0,28	96,1			0,36	95,09			
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GC-AA-CA-CC	+	+	+		5,76	98,43			5,12	98,43			
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CT	-	-	-		0,17	98,7	0,13	98,99	0,30	97,73			
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,05	100			0,13	99,25			
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GC-AG-CA-CA-CC	-	-	-		0,25	98,01			0,24	98,11			
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-AG-TC	-	-	-				0,31	97,49	0,23	98,09			

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GC-AA-CC	+		+		3,35	94,53			3,77	94,53		
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AA-CC		+	+				4,89	97,66	3,54	97,66		
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-GC-AA-CC	+		+		2,47	92,68			2,21	92,68		
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-TC		-	-				0,19	98,73	0,18	98,85		
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-AG-CC	-		-		0,14	98,68			0,16	98,51		
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GC-AA-CA-CC	+		+		4,86	97,64			3,70	97,64		
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CC	-		-		0,11	99,34			0,13	99,25		
TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,07	99,34	0,29	97,45	0,08	99,26		
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GG-GC-CC-AA	+		+		2,41	95,27			2,29	95,27		
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GC-CC-AA-CC	+		+		5,21	98,56			4,12	98,56		
TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CC-AA-CC-CC	+		+		5,46	99,02			4,82	99,02		
TNF-238:IL6-174:VEGF-2578	GG-GC-AA	+		+		2,45	92,98			1,96	92,98		
TNF-238:MMP2-1306	GG-TT	+	+			2,81	93,49	2,20	93,49				
TNF-238:MMP2-1306	GG-TC	-	-	-		0,61	77,99	0,64	77,25				
TNF-238:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-CC	+	+			2,63	96,19	2,64	96,19				
TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-TT	+	+			3,86	95,98	2,88	95,98				
TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-TC	-	-			0,52	84,81	0,57	83,54				
TNF-238:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-TT-CC	+	+			3,73	97,46	3,44	97,46				
TNF-238:VEGF-2578	GG-AA	+		+		1,67	84,25			1,70	84,25		
TNF-238:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AA-CC	+		+		2,57	92,52			2,09	92,52		
TNF-238:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CA-TT	+	+			5,06	97,2	2,68	97,20				
TNF-238:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC	+		+		2,53	94,26			2,08	94,26		
TNF-308	GG	-	-			0,52	28,4	0,61	25,35				
TNF-308	GA	+	+			1,95	83,96	1,73	83,96				
TNF-308:IL10-1082	GA-AA	+		+		3,65	96,92			3,99	96,92		
TNF-308:IL10-1082	GG-AA	+	+	+		2,42	84,62	2,59	84,62	2,80	84,62		
TNF-308:IL10-1082	GG-AG	-	-	-		0,26	81,82	0,42	73,50	0,31	78,99		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592	GG-AA-CA	+		+		2,34	93,02			2,46	93,02		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592	GG-AG-CA	-		-		0,41	92,21			0,39	92,59		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592	GG-AG-CC	-	-	-		0,25	90,91	0,48	83,84	0,36	87,41		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,37	94,04	0,35	94,42	0,46	92,78		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-AG-CC-TC	-	-	-		0,16	97,35	0,42	93,40	0,26	95,82		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CT	-	-	-		0,04	100	0,12	98,98	0,23	98,09		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,33	96,69	0,35	96,45				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC		+	+				3,10	96,88	4,04	96,88		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,3	94,16			0,43	91,82		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-AG-CC-CT	-	-	-		0,25	96,75	0,24	96,97	0,35	95,54		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-AG-CA-CC	-		-		0,35	94,12			0,35	94,07		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-AG-CC-CC	-		-	-	0,32	92,81			0,39	91,48	0,44	91,67
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-AG-CC-CT	-	-	-		0,14	98,69	0,27	97,45				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CA-CC-TC	-	-	-				0,10	99,36	0,23	98,48		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-TC	-		-		0,17	98			0,30	96,58		
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CA-CC-TC-CC		-	-				0,10	99,36	0,17	98,85		

Продолжение таблицы3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-TC-CT	-	-	-	-	0,05	100	0,11	99,36						
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CT	-	-	-	-	0,23	98,04			0,30	97,40				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-AG-CC-CA	-	-	-	-	0,4	93,42	0,47	92,39	0,46	92,59				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,06	99,34			0,31	96,67				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AG-CC-CA-CC	-	-	-	-			0,18	97,96	0,38	95,82				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-TC	-	-	-	-	0,09	99,33			0,16	98,86				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AG-CC-CA-CT	-	-	-	-			0,27	97,97	0,30	97,77				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,1	99,34			0,28	98,14				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AG-CC-CA-CT	-	-	-	-	0,19	98,68	0,09	99,36	0,33	97,78				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,07	99,34	0,27	97,44	0,19	98,15				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-CC-TC	-	-	-	-	0,1	99,32	0,10	99,35	0,11	99,24				
TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,11	99,34			0,12	99,26				
TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306	GG-AG-CC	-	-	-	-	0,38	88,74	0,44	87,44	0,42	87,73				
TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306	GG-AG-TC	-	-	-	-	0,25	94,04	0,36	91,46	0,28	93,31				
TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306	GG-AA-CC	+	+	-	-	2,33	91,45	2,86	91,45						
TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC	+	+	+	-	3,79	96,55	4,40	96,55	3,01	96,55				
TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,4	92,72			0,43	92,16				
TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-TC-CC	-	-	-	-	0,38	94,7			0,29	95,90				
TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-TC-CT	-	-	-	-	0,08	99,34	0,18	98,49	0,32	97,39				
TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AA-CC	+	+	+	-	3,81	93,8	4,27	93,80	5,07	93,80				
TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AG-CC	-	-	-	-	0,36	87,01			0,37	86,55				
TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	GG-AG-CT	-	-	-	-	0,28	94,81	0,27	95,00	0,38	93,09				
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936	GG-AA-CC	+	+	+	+	2	87,1	2,05	87,10	1,92	87,10	2,08	84,27		
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936	GG-AG-CC	-	-	-	-	0,32	85,62	0,55	77,36	0,32	85,45	0,54	81,87		
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936	GG-AA-CT	+	-	+	-	4,73	98,39			6,91	98,39				
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-TC	-	-	-	-	0,24	95,33	0,26	94,94	0,25	95,15				
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CC	-	-	-	-			0,35	95,57	0,21	97,38				
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CT-CC-CC	-	-	-	-	0,1	99,33			0,17	98,88				
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AG-CC-TC-CT	-	-	-	-	0,05	100	0,11	99,37						
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CC-CC	+	+	+	-	3,45	95,12	3,47	95,12	3,73	95,12				
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,5	88,24			0,41	90,15				
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CT	-	-	-	-	0,18	97,39	0,35	94,97	0,31	95,62				
TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CT-CC	-	-	-	-	0,15	98,69			0,34	97,08				
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AA-CA	+	+	+	+	2,75	91,47	2,38	91,47	2,21	91,47	2,71	91,86		
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	GA-AA-CA	+	-	+	-	8,06	99,22			9,50	99,22				
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AA-AA	-	+	+	-			5,58	98,45	5,25	98,45				
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AG-CA	-	-	-	-	0,43	87,5	0,54	84,85	0,40	88,36				
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	GG-AG-CC	-	-	-	-	0,16	97,37	0,34	94,44	0,33	94,55				
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AG-CA-CC	-	-	-	-			0,45	92,89	0,42	93,28				
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-AG-CC-TC	-	-	-	-	0,16	98,66	0,31	97,46	0,23	98,13	0,17	98,95		
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC-CC	+	+	+	-	8,2	99,13	8,05	99,13						
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC	+	+	+	-	6,31	97,66	6,30	97,66	5,32	97,66				
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AG-CA-CT	-	-	-	-			0,35	96,46	0,29	97,08				

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,18	98,03			0,27	97,08		
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AA-CA-CC	+			+	2,63	92,68					7,74	97,62
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,14	98,01	0,27	96,18	0,23	96,73		
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,09	99,32	0,17	98,72	0,15	98,88		
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AA-CA-CC-CC	+	+	+	+	7,61	98,36	6,34	98,36	4,47	98,36	5,89	97,59
TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-AG-CC-CC-CC	-		-		0,2	98,01			0,19	98,18		
TNF-308:IL10-592	GG-AA	+	+	+		3,53	97,97	3,42	97,97	3,09	97,97		
TNF-308:IL10-592	GG-CC	-	-			0,61	59,63	0,62	59,24				
TNF-308:IL10-592:MMP2-1306	GA-CC-CC	+	+	+		2,56	96,35	2,95	96,35	2,40	96,35		
TNF-308:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-CC-CC-CC		+	+				3,20	98,13	3,11	98,13		
TNF-308:IL10-592:MMP9-1562	GA-CA-CT	+	+			12,82	99,65	11,11	99,65				
TNF-308:IL10-592:VEGF+936	GG-AA-CC	+	+			3,71	98,42	4,69	98,42				
TNF-308:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-CC-CC	-	-	-		0,43	94,94	0,43	94,87	0,52	93,92		
TNF-308:IL1B-31	GA-TT	+			-	2,07	93,14					0,41	94,20
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082	GG-TC-AA	+	+	+		2,67	93,7	2,58	93,70	2,94	93,70		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082	GG-TC-AG	-	-	-		0,2	94,7	0,36	90,82	0,39	90,11		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082	GG-TT-AG	-		-		0,4	90,73			0,41	90,48		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,14	97,35	0,35	93,81	0,34	94,01		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,29	97,3	0,16	98,45	0,29	97,31		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	-	-	-		0,04	100	0,31	97,41	0,32	97,31		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-TT-AG-CA-CC	-	-	-		0,18	98,65			0,26	98,08		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CT	-	-	-		0,09	99,34	0,20	98,45	0,25	98,12		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CT	-	-	-		0,09	99,33	0,04	100,00	0,21	98,50		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,04	100	0,24	97,93	0,17	98,50		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	-	-	-				0,09	99,48	0,21	98,85		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,04	100			0,11	99,25		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC		-	-				0,33	95,90	0,40	95,11		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TC-AG-TC	-	-	-		0,06	99,32	0,22	97,44	0,30	96,62		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-TC-CC	-	-	-		0,1	99,32	0,16	98,97	0,29	98,11		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-AG-CC-CC	-		-		0,17	97,97			0,30	96,60		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-AA-CC	+	+	+		7,35	98,41	7,44	98,41	8,86	98,41		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,24	96,69			0,46	93,75		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-AG-CT	-	-	-		0,19	98,01	0,20	97,96	0,33	96,69		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	GG-TT-AG-CC	-		-		0,38	92,67			0,34	93,38		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	GG-TC-AG-CT	-	-	-		0,19	98,67	0,18	98,74				
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	-	-	-		0,08	99,32	0,14	98,73	0,30	97,36		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TT-AG-CC-CC	-		-	-	0,23	97,96					0,26	97,84
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-TC-CC	-	-	-		0,12	99,32	0,11	99,37	0,20	98,86		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-AA-CC-CC	+	+	+		6,07	98,33	4,82	98,33	4,70	98,33		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CT	-		-		0,09	99,33			0,32	97,79		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	GG-TC-AA-CA	+	+		+	5,28	97,62	3,94	97,62			4,85	97,65
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,06	99,33	0,25	97,42	0,25	97,43		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-TC	-	-	-	-	0,05	100	0,08	99,48	0,17	98,87	0,05	100,0
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TC-AG-CC-CC	-		-		0,1	99,33			0,11	99,26		
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TC-AA-CA-CC	+	+			20,84	100	18,67	100,0				

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AA-CA-CC	+			+	7,15	98,33						7,86	98,81
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,07	99,32	0,29	97,45	0,16	98,53	0,17	98,92	
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-AG-CC-CC-TC	-	-	-	-	0,05	100	0,05	100,00	0,13	99,25	0,05	100,00	
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	GG-TC-CC-TT	+	+			8,58	99,53	8,74	99,53					
TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP9-1562	GG-TC-CC-CC	-	-			0,54	89,24	0,51	89,76					
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-TC-CT-AG	-	-	-		0,19	98,01	0,16	98,40	0,30	96,99			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-TT-CC-AG	-	-	-		0,31	96,03			0,35	95,49			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,08	99,34	0,13	98,92	0,13	98,85			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-TC-CT-AG-CC-CC	-	-	-				0,11	99,46	0,08	99,62			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,14	98,65	0,29	97,33					
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TC-CT-AG-TC	-	-	-				0,05	100,0					
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,08	99,32	0,25	97,86	0,28	97,67			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-CC-AA-CC	-	+	+				4,61	98,41	4,79	98,41			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,1	99,34	0,08	99,47	0,23	98,49			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,28	97,35			0,28	97,36			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TC-CC-AG-CT	-	-	-		0,11	99,34	0,09	99,47					
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,17	98			0,26	96,99			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-CC-AG-CC-TC	-	-	-		0,05	100	0,11	99,35					
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,1	99,32			0,23	98,45			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-CC-AG-CC-CT	-	-	-		0,05	100	0,05	100,0	0,25	98,49			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,25	98			0,19	98,49			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	GG-TC-CT-CC	-	-	-		0,39	95,57	0,31	96,45					
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-CT-CC-CC-CC	-	-	-				0,10	99,49	0,29	98,55			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	GG-TC-CT-CC-CA	-	-	-				0,25	98,47	0,45	97,28			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174	GA-TC-CC-GC	+	+			5,14	98,98	4,06	98,98					
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-TC-CT-GG-CC	-	-	-				0,10	99,49	0,38	98,05			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-TC-CT-GG-CC-CC	-	-	-				0,05	100,00	0,31	98,59			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-TC-CT-GG-CC	-	-	-		0,21	98,74	0,08	99,50					
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-CC-GC-CA-CC	-	-	-				0,26	97,95	0,33	97,40			
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-TC-CT-GG-CA-CC	-	-	-				0,12	99,49	0,13	99,45			
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-TT-GC-AG-CA	-	-	-		0,26	98,01	0,27	97,94	0,25	98,09			
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-TT-GC-AG-CC	-	-	-		0,18	98,65	0,14	98,97					
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-TT-GC-AG-CC	-	-	-		0,27	97,33			0,39	96,24			
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-GG-CC-CC-CC	-	-	-				0,20	98,72	0,36	97,68			
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GG-TC-GC-CC-AA	-		+	-					3,81	98,58	0,11	99,48	
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-TC-GC-CC-AA-CC	-		+	-					10,32	99,59	0,11	99,46	
TNF-308:IL1B-31:IL6-174:MMP2-1306	GA-TC-GC-CC	+	+			5,05	99,08	4,94	99,08					
TNF-308:IL1B-31:MMP2-1306	GG-TC-CC	-	-			0,58	82,69	0,53	83,90					
TNF-308:IL1B-31:MMP9-1562	GA-TC-CT	-	+	+				4,99	99,30	4,66	99,30			
TNF-308:IL1B-31:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-TC-CA-CC	-	-	-	+			0,50	91,13	0,54	90,58	3,09	95,35	
TNF-308:IL4-590:IL10-1082	GG-TT-AG	-	-	-	-					0,19	99,26	0,08	99,51	
TNF-308:IL4-590:IL10-1082	GA-CC-AA	+		+		8,96	99,23			8,70	99,23			
TNF-308:IL4-590:IL10-1082	GG-CT-AA	+		+		3,52	96,15			3,62	96,15			
TNF-308:IL4-590:IL10-1082	GG-CC-AG	-		-		0,26	91,56			0,38	88,10			

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:IL4-590:IL10-1082	GG-CT-AG		-	-	-			0,32	94,27	0,46	91,82		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-AG-CA	-	-	-	-	0,33	96,1			0,22	97,35		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-CT-AG-CC	-	-	-	-	0,39	94,81	0,19	97,37	0,31	95,83		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-CT-AG-CC-TC	-	-	-	-	0,18	98,68	0,07	99,47	0,22	98,44		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,26	97,35	0,32	96,83				
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CT-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,28	97,4	0,17	98,42	0,25	97,72		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CT	-	-	-	-	0,09	99,35	0,14	98,95				
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	-	0,17	98,04			0,20	97,73		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CC-CT	-	-	-	-	0,04	100	0,10	99,34	0,28	98,10		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-CT-AG-CC-CA	-	-	-	-			0,21	98,41	0,26	98,11		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AG-CA-CA-CC	-	-	-	-	0,11	99,34			0,13	99,24		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,05	100			0,13	99,24		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-CC-AG-CC	-	-	-	-	0,33	94,04	0,44	92,15	0,40	92,75		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-CC-AG-TC	-	-	-	-	0,24	97,35			0,28	96,95		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-CT-AG-TC	-	-	-	-	0,29	97,35	0,11	98,95	0,38	96,56		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-AA-CC		+	+				2,73	94,57	2,70	94,57		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CT-AA-CC	+	+	+		12,8	99,22	10,07	99,22	13,17	99,22		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC	-	-	-	-	0,38	93,51			0,49	91,79		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CC-AG-CT	-	-	-	-	0,16	98,05	0,17	97,92	0,29	96,64		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-CT-AG-CC	-	-	-	-			0,29	96,35	0,36	95,52		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	GG-CC-AG-CC	-	-	-	-	0,19	94,77			0,34	91,08		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	GG-CT-AG-CT	-	-	-	-	0,11	99,35	0,11	99,35				
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,27	96			0,37	94,66		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-AG-CC-TC	-	-	-	-	0,13	98,67	0,31	96,73	0,22	97,71		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CC-CT	-	-	-	-	0,05	100	0,20	98,69	0,17	98,85		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CT-AA-CC-CC	+		+		9,45	99,19			7,75	99,19		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,4	94,77			0,46	94,03		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CC-CT	-	-	-	-	0,03	100	0,17	98,05	0,23	97,39		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CC-AG-CA	-	-	-	-	0,32	94,74			0,44	92,94		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CC-AG-CC	-	-	-	-	0,16	98,68			0,32	97,40		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-CT-AG-CC	-	-	-	-	0,2	98,68	0,04	100,00				
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	-			0,33	96,30	0,42	95,42		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CT	-	-	-	-	0,2	98,68	0,24	98,42	0,29	98,13		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-CT-AG-CC-CC	-	-	-	-			0,04	100,00	0,26	98,51		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AA-CA-CC	+	+		+	3,28	96,75	3,26	96,75			8,79	98,81
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,08	99,34			0,17	98,51		
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-AG-CA-CC-CT	-	-	-	-	0,05	100			0,19	98,88		
TNF-308:IL4-590:IL10-592	GG-CC-AA		+	+				3,14	98,54	3,03	98,54		
TNF-308:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	GA-CC-CC-CC	+	+			4,86	98,63	4,98	98,63				
TNF-308:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,34	96,84			0,38	96,49		
TNF-308:IL4-590:IL6-174	GA-CC-GC	+	+			2,61	96,5	2,34	96,50				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082	GG-CC-CC-AG	-	-	-	-	0,09	99,35			0,31	97,72		
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082	GG-CC-GC-GG	-	-	-	-	0,34	95,45	0,39	94,79				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-CC-GC-AG-CA-CC	-	-	-	-	0,25	98,04			0,05	99,61		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-CC-GC-GG-CC	-	-	-	-	0,18	98,01	0,28	96,86						
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-CC-CC-AG-CC	-	-	-	-	0,05	100			0,26	98,48				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-AG-CA-CC	-	-	-	-			0,17	98,94	0,25	98,44				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-GG-CA-CC	-	-	-	-	0,09	99,33			0,32	97,66				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GA-CC-GC-CA	+	+	-	-	3,72	98,79	3,79	98,79						
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-CT-GC-CC-TC	-	-	-	-	0,11	99,37	0,26	98,51						
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-CT-GG-CC-CC	-	-	-	-			0,20	98,52	0,35	97,51				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CT-GG-CC-CC-CC	-	-	-	-			0,12	99,34	0,25	98,61				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GG-CT-GG-CC-CA	-	-	-	-			0,27	98,51	0,25	98,63				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-CC-CA-CC	-	-	-	-	0,31	97,44	0,24	98,00						
TNF-308:IL4-590:IL6-174:MMP2-1306	GG-CC-GC-CC	-	-	-	-			0,57	88,18	0,57	88,07				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF+936	GG-CC-GC-CT	-	-	-	-			0,26	98,05	0,40	97,02				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-GC-CC-CC-CT	-	-	-	-	0,2	98,73			0,27	98,28				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF+936:MMP9-1562	GG-CC-GG-CT-CC	-	+	+	-			9,93	99,59	9,77	99,59				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578	GG-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,13	99,38			0,39	98,12				
TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-GC-CA-CC	-	-	-	-			0,26	96,02	0,40	94,03				
TNF-308:IL4-590:MMP2-1306	GA-CC-CC	+	+	-	-	3,02	95,95	2,59	95,95						
TNF-308:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CC-CT	-	-	-	-	0,35	95,6			0,45	94,41				
TNF-308:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-CC-CC-CT	+	+	-	-	11,44	99,54	10,02	99,54						
TNF-308:IL4-590:MMP9-1562	GA-CC-CT	+	+	+	-	5,65	98,97	7,04	98,97	3,70	98,97				
TNF-308:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-CC-CC-CC-CT	-	-	-	-	0,18	98,1			0,37	96,07				
TNF-308:IL4-590:VEGF+936:MMP9-1562	GA-CT-CC-CC	-	+	-	-			3,43	98,02			0,18	98,97		
TNF-308:IL4-590:VEGF+936:MMP9-1562	GA-CC-CC-CT	+	+	-	-	5,68	99,21	8,68	99,21						
TNF-308:IL4-590:VEGF-2578	GA-CC-AA	+	+	-	-	5,86	99,34	5,38	99,34						
TNF-308:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CC-CA-TT	+	+	-	-	4,94	98,64	3,80	98,64						
TNF-308:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,43	94,34			0,43	94,43				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-AG	-	-	-	-	0,36	94,81			0,42	94,05	0,43	92,75		
TNF-308:IL6-174:IL10-1082	GG-GC-AG	-	-	-	-	0,33	91,56	0,47	88,50	0,45	88,85				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-CC-AG-CC	-	-	-	-	0,23	98,05			0,27	97,74				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GC-AG-CA	-	-	-	-	0,28	96,1	0,29	95,96	0,30	95,85				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-AG-CC	-	-	-	-	0,27	96,75	0,34	95,96	0,25	96,98				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-TC	-	-	-	-			0,09	99,49	0,14	99,22	0,11	99,50		
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CT	-	-	-	-	0,1	99,35	0,15	98,99	0,17	98,86				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-GC-AG-CA-CC	-	-	-	-	0,26	96,73	0,36	95,54	0,24	96,98				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GC-AG-CA-CC-TC	-	-	-	-			0,05	100,00	0,21	98,84				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-AG-CA-CC-TC-CC	-	-	-	-			0,05	100,00	0,21	98,83				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-GC-AG-CA-CA	-	-	-	-	0,24	98,03	0,30	97,46	0,32	97,36				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GC-AG-CA-CA-CC	-	-	-	-	0,17	98,68			0,19	98,49				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-AG-TC	-	-	-	-			0,24	98,49	0,12	99,24				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GC-AA-CC	+	+	+	-	2,85	96,09	2,89	96,09	3,70	96,09				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AA-CC	-	+	+	-			4,74	98,44	5,36	98,44				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AG-CT	-	-	-	-	0,2	98,7	0,23	98,50						
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-AG-CC	-	-	-	-	0,35	96,08			0,36	95,91	0,34	95,83		
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-GC-AG-CC	-	-	-	-	0,36	93,46			0,44	92,19				
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GC-AG-CA	-	-	-	-	0,34	95,39			0,44	94,05				

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GC-AG-CA-CC	-	-	-	0,27	97,35			0,39	96,28		
TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,05	100			0,19	98,88		
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-CC-CC		-	-			0,47	92,36	0,55	91,11		
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-CC-CC-CC		-	-			0,24	98,08	0,40	96,85		
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GG-GC-CC-AA			+	-				2,15	95,12	0,24	98,00
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GC-CC-AA-CC	+	+	+	4,86	98,61			4,72	98,61		
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GC-CC-AA-CC-CC	+	+	+	4,91	99,05			5,98	99,05		
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GC-CC-AA-CC			+	-				2,52	96,75	0,18	98,42
TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GC-CC-AA-CC-CC			+	-				5,64	98,99	0,11	99,47
TNF-308:IL6-174:MMP9-1562	GA-GC-CT	+	+		6,41	99,3	7,73	99,30				
TNF-308:IL6-174:VEGF-2578	GG-CC-CC		-	-			0,32	98,10	0,45	97,37		
TNF-308:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GC-CA-CC		-	-			0,48	90,91	0,51	90,25		
TNF-308:MMP2-1306	GG-TT	+	+		2,69	94,64	2,37	94,64				
TNF-308:MMP2-1306	GG-TC	-	-		0,56	82,39	0,59	81,52				
TNF-308:MMP9-1562	GA-CT	+	+	+	4,15	97,6	3,53	97,60	2,93	97,60		
TNF-308:MMP9-1562	GG-TT			-	-				0,17	99,22	0,05	100,0
TNF-308:TNF-238	GA-GG	+	+		1,87	84,68	1,70	84,68				
TNF-308:TNF-238:IL10-1082	GA-GG-AA	+	+	+	4,57	97,69	3,93	97,69	5,16	97,69		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082	GG-GG-AA	+	+	+	2,34	85,38	2,27	85,38	2,64	85,38		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082	GG-GG-AG	-	-	-	0,29	81,82	0,43	75,50	0,32	80,43		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-AA-CA	+		+	2,34	93,02			2,25	93,02		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-AG-CC	-	-	-	0,27	90,91	0,46	85,35	0,37	87,78		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,4	94,04	0,34	94,92	0,46	93,16		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-TC	-	-	-	0,16	97,35	0,38	93,91	0,26	95,82		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-TC-CT	-	-	-	0,04	100	0,12	98,98	0,23	98,09		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,34	94,16			0,46	92,19		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CT	-	-	-	0,25	96,75	0,24	96,97	0,35	95,54		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-AG-CA-CC	-	-	-	0,37	94,12			0,32	94,81		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,34	92,81			0,39	91,85		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-CC-TC	-	-	-	0,17	98			0,30	96,58		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CA-CC-TC-CC		-	-			0,11	99,36	0,20	98,85		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CC-TC-CT	-	-	-	0,05	100	0,11	99,36				
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CC-CT	-	-	-	0,23	98,04			0,30	97,40		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-AG-CC-CA	-	-	-	0,43	93,42			0,46	92,96		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,06	99,34			0,33	96,67		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-CA-CC		-	-			0,20	97,96	0,38	96,20		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-CC-TC	-	-	-	0,09	99,33	0,21	98,47	0,16	98,86		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CA-CT		-	-			0,27	97,97	0,30	97,77		

Продолжение таблицы3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,08	99,34			0,21	98,15		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-CC-CC-TC	-	-	-		0,1	99,32	0,10	99,35	0,11	99,24		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC	-	-	-		0,42	88,74	0,46	87,94	0,43	88,48		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-AG-TC	-	-	-		0,26	94,04	0,33	92,46	0,28	93,68		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-AA-CC	+	+			2,38	92,31	2,74	92,31				
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-TC-CT	-	-	-		0,08	99,34	0,12	98,99	0,32	97,39		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AA-CC-CC	+	+			3,55	96,55	4,02	96,55				
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AA-CC	+	+	+		3,66	93,8	3,66	93,80	4,59	93,80		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC	-	-	-		0,42	87,01			0,39	87,64		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-AG-CT	-	-	-		0,28	94,81	0,24	95,50	0,36	93,45		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	GA-GG-AA-CC	+		+		4,73	98,39			4,78	98,39		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-AA-CT	+		+		4,73	98,39			6,64	98,39		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-AG-CC	-	-	-		0,34	85,62	0,55	78,62	0,31	86,55		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-TC	-	-	-		0,26	95,33	0,28	94,94	0,27	95,15		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-TC-CT	-	-			0,05	100	0,11	99,37				
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-AA-CC-CC	+	+	+		3,27	95,12	2,97	95,12	3,24	95,12		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CT	-	-	-		0,18	97,39	0,35	94,97	0,28	95,99		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-AG-CA	-	-	-		0,47	87,5			0,40	89,09		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-AG-CC	-	-	-		0,17	97,37	0,33	94,95	0,31	95,27		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-AA-CA	+	+		+	2,53	91,47	2,22	91,47			2,45	91,86
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-AG-CA-TC	-	-	-				0,37	95,94	0,37	95,90		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-TC	-	-	-		0,16	98,66	0,25	97,97	0,23	98,13		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-AA-CA-CC-CC	+	+			8,2	99,13	8,05	99,13				
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-AA-CA-CC	+	+	+		6,31	97,66	6,02	97,66	4,55	97,66		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-AG-CA-CT	-	-	-				0,30	96,97	0,29	97,08		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,19	98,03			0,25	97,45		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-AA-CA-CC	+			+	2,39	92,68					6,83	97,62
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,15	98,01	0,29	96,18	0,19	97,45		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,09	99,32	0,17	98,72	0,15	98,88		
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-AA-CA-CC-CC	+	+		+	7,61	98,36	6,34	98,36			5,34	97,59
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,23	98,01			0,17	98,54		
TNF-308:TNF-238:IL10-592	GG-GG-AA	+	+	+		3,6	98,19	3,28	98,19	3,01	98,19		
TNF-308:TNF-238:IL10-592	GG-GG-CC	-	-			0,66	62,73	0,61	64,45				
TNF-308:TNF-238:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-TC-CT	-	-			0,31	97,47	0,35	97,13				
TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-AA-CC	+	+			4,26	98,78	4,93	98,78				
TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-CC-CC-CC	-	-	-		0,39	95,57			0,52	94,18		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31	GG-GA-TT	-	-	-		0,13	99,37			0,31	98,43		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	GG-GG-TC-AA	+		+		2,77	94,49			2,94	94,49		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	GG-GG-TC-AG	-	-	-		0,21	94,7	0,35	91,33	0,36	91,21		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	GG-GG-TT-AG	-	-	-		0,46	90,73			0,46	90,84		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,14	97,35	0,32	94,33	0,34	94,01		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,29	97,3	0,16	98,45	0,29	97,31		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-TC	-	-	-		0,04	100	0,31	97,41	0,32	97,31		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-TC-AG-CC-CT	-	-	-		0,09	99,34	0,20	98,45	0,25	98,12		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-TT-AG-CA-CC	-	-	-						0,27	97,74		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-TC-AG-CC-CT	-	-	-		0,09	99,33	0,04	100,0	0,21	98,50		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,04	100	0,24	97,93	0,17	98,50		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-CC-TC	-	-	-				0,09	99,48	0,21	98,85		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-TC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,04	100			0,11	99,25		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-				0,33	95,90	0,37	95,49		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-TC	-	-	-		0,06	99,32	0,25	97,44	0,29	96,99		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-TT-AG-CC-CC	-	-	-		0,21	97,97			0,32	96,98		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-AA-CC	+	+	+		7,35	98,41	5,89	98,41	7,98	98,41		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,25	96,69			0,43	94,49		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-AG-CT	-	-	-		0,19	98,01	0,20	97,96	0,29	97,06		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,25	96			0,38	94,12		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-TC-AG-CT	-	-	-		0,19	98,67	0,18	98,74	0,32	97,79		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-TT-AG-CC	-	-	-		0,4	92,67			0,34	93,75		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-TC	-	-	-		0,09	99,32	0,16	98,73	0,35	97,36		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-TC-AG-CC-CT	-	-	-		0,09	99,33			0,26	98,15		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-TC-AA-CA	+	+		+	4,59	97,62	3,69	97,62			4,58	97,65
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,06	99,33	0,25	97,42	0,18	98,16		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-TC	-	-	-		0,05	100	0,08	99,48	0,17	98,87		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,1	99,33			0,05	99,63		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-TC-AA-CA-CC	+	+			20,84	100	18,67	100,0				
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,07	99,32	0,29	97,45	0,08	99,26		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-TC-AG-CC-CC-TC	-	-	-		0,05	100	0,05	100,0	0,13	99,25		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-TC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,11	99,32			0,03	100,00		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-TC-CC-CC-CC-CC	-	-	-		0,12	99,35			0,31	98,37		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-GG-TC-CT-AG	-	-	-		0,19	98,01	0,10	98,94	0,22	97,74		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	GG-GG-TT-CC-AG	-	-	-		0,33	96,03			0,35	95,86		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,08	99,34	0,06	99,46	0,13	98,85		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-AG-CC-CC	-	-	-				0,05	100,0	0,08	99,62		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-TC-CT-AG-TC	-	-	-				0,05	100,0	0,17	99,23		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,16	98,65	0,26	97,86				
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,09	99,32	0,21	98,40	0,26	98,06		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-CC-AG-CT	-	-	-		0,11	99,34	0,09	99,47	0,26	98,49		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,1	99,34	0,04	100,0	0,11	99,25		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,17	98			0,22	97,37		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,09	99,32			0,30	97,68		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-TT-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-	0,1	99,32	0,19	98,69				
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-TC-CC-AG-CC-CT	-	-	-	0,05	100	0,05	100,0	0,18	98,87		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,25	98			0,14	98,87		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-			0,05	100,0	0,23	98,87		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	GG-GG-TC-CT-CC	-	-	-	0,37	96,2	0,24	97,46				
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-CC-CC-CC	-	-	-			0,10	99,49	0,28	98,55		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-CC-CC	-	-	-	0,32	97,47	0,13	98,98				
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-TC-CT-CC-CT	-	-	-	0,12	99,36			0,32	98,35		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-TC-CT-CC-CA	-	-	-			0,24	98,47	0,38	97,55		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-TT-CT-CA-CA-CC	+	+	-	8,71	99,62	9,74	99,62				
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-GG-TC-CT-GG-CC	-	-	-			0,09	99,49	0,31	98,33		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-GG-CC-CC	-	-	-			0,05	100,00	0,24	98,87		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-GG-TC-CC-GG-CC	+	+	-	2,94	97,77			2,70	97,77		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-GG-CC	-	-	-	0,2	98,74	0,08	99,50				
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-CC-GC-CA-CC	-	-	-			0,29	97,95	0,28	97,98		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-TC-CT-GG-CA-CC	-	-	-			0,12	99,49	0,13	99,45		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:VEGF+936	GG-GG-TC-CT-CC	-	-	+			0,22	98,05			3,37	95,51
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-TT-GC-AG-CA	-	-	-	0,26	98,01	0,27	97,94	0,25	98,09		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-TC-GG-CC-CC-CC	-	-	-			0,21	98,72	0,39	97,68		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:VEGF+936	GG-GG-TC-CT	-	-	-	0,39	95,57	0,33	96,23				
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-TC-CA-CC	-	-	-			0,52	91,63	0,50	91,97		
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-TC-CC-CC	-	-	-			0,38	96,18	0,40	96,03		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-GG-CT-AA	+	+	+	3,52	96,15			3,14	96,15	2,93	94,44
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-GG-CC-AG	-	-	-	0,28	91,56			0,38	88,85		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	GG-GG-CT-AG	-	-	-			0,27	95,31	0,44	92,57		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-CT-AG-CC	-	-	-			0,16	97,89	0,33	95,83		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-CT-AG-CC-TC	-	-	-	0,18	98,68	0,07	99,47	0,22	98,44		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,29	97,35	0,29	97,35				
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-CT-AG-CC-CC	-	-	-			0,13	98,95	0,28	97,72		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CC-CT	-	-	-	0,09	99,35	0,14	98,95				
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,19	98,04			0,18	98,11		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,2	97,39			0,47	93,94		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CC-CC-CT	-	-	-	0,04	100	0,10	99,34	0,28	98,10		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-CT-AG-CC-CA	-	-	-			0,21	98,41	0,26	98,11		

Продолжение таблицы3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-CC-AG-CA-CA-CC	-	-	-	0,11	99,34			0,13	99,24		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-	0,05	100			0,13	99,24		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,35	94,04	0,44	92,67	0,41	93,13		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-CC-AG-TC	-	-	-	0,26	97,35			0,30	96,95		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-CT-AG-TC	-	-	-	0,29	97,35	0,06	99,48	0,34	96,95		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CT-AG-TC-CC	-	-	-			0,08	99,48	0,24	98,47		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-CC-AA-CC		+	+			2,61	94,57	2,53	94,57		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-CT-AA-CC	+		+	12,8	99,22			11,45	99,22		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CT	-	-	-	0,16	98,05	0,17	97,92	0,25	97,01		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-CT-AG-CC	-	-	-			0,26	96,88	0,32	96,27		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,2	94,77			0,32	91,82		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-CT-AG-CT	-	-	-	0,11	99,35	0,11	99,35				
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,27	96	0,36	94,77	0,34	95,04		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	GG-GG-CC-AG-CC-TC	-	-	-	0,14	98,67			0,24	97,71		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CC-CC-CT	-	-	-	0,05	100	0,20	98,69	0,17	98,85		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CC-CT	-	-	-	0,03	100	0,17	98,05	0,19	97,76		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-CC-AG-CA	-	-	-	0,34	94,74			0,44	93,31		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,16	98,68			0,27	97,77		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CA-CT	-	-	-	0,2	98,68	0,24	98,42	0,29	98,13		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-CC-AA-CA-CC		+	+			3,26	96,75			7,72	98,81
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,23	97,35			0,43	95,17		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,08	99,34			0,13	98,88		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-CC-AG-CA-CC-CT	-	-	-	0,05	100			0,19	98,88		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-CT-CC-CA	-	-	-			0,37	95,05	0,57	92,49		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-CC-CC-CC-CC	-	-	-	0,35	96,84			0,36	96,76		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-CC-CC-AG	-	-	-	0,09	99,35			0,26	98,10		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-CC-GC-GG	-	-	-	0,33	96,1	0,36	95,83				
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-CC-GC-GG-CC	-	-	-	0,2	98,01	0,26	97,38	0,35	96,48		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-CC-CC-AG-CC	-	-	-	0,05	100			0,27	98,47		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-CC-CC-AG-CC	-	-	-	0,05	100			0,19	98,86		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-CC-GG-AG-CC	-	-	-					0,35	96,96	0,09	99,47
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-GC-GG-CA-CC	-	-	-	0,11	99,33	0,25	98,41				
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592	GG-GG-CT-GG-CC	-	-	-			0,38	97,04	0,38	96,99		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-CT-GG-CC-CC	-	-	-	0,33	97,52	0,20	98,52	0,29	97,78		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-CT-GG-CC-CC-CC	-	-	-			0,11	99,34	0,19	98,89		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-CT-GG-CC-CA	-	-	-			0,26	98,51	0,24	98,63		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	GG-GG-CT-GG-CC-CA-CC	-	-	-			0,21	99,01	0,18	99,17		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-GG-CT-GG-CC	-	-	-			0,35	96,59	0,45	95,65		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF+936	GG-GG-CC-GC-CT	-	-	-			0,19	98,70	0,44	97,02		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-CC-GG-CT-CC		+	+			9,65	99,58	9,49	99,58		

Продолжение таблицы3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-GC-CA-CC		-	-				0,26	96,52	0,41	94,60		
TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-CC-GG-CC-CC			-	-					0,32	98,64	0,17	98,94
TNF-308:TNF-238:IL4-590:MMP9-1562	GA-GG-CC-CT	+	+			4,8	98,93	5,74	98,93				
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP9-1562	GA-GG-CT-CC-CC		+		-			3,33	97,96			0,18	98,97
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF-2578	GA-GG-CC-AA	+	+			5,65	99,32	5,18	99,32				
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-CC-CA-TT	+	+			6,45	99,07	5,55	99,07				
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082	GA-GG-GC-AA	+		+		9,85	99,22			8,63	99,22		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-GC-AG	-	-	-		0,38	91,56	0,51	89,00	0,48	89,59		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082	GG-GG-GG-AG	-		-		0,36	94,81			0,39	94,42		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-CC-AG-CC	-		-		0,23	98,05			0,23	98,11		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-GC-AG-CA	-	-	-		0,31	96,1	0,32	95,96	0,26	96,60		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	GG-GG-GG-AG-CC	-	-	-		0,27	96,75	0,34	95,96	0,25	96,98		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	GG-GG-GG-AG-CC-TC		-	-				0,09	99,49	0,14	99,22		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	GG-GG-GG-AG-CC-CT	-	-	-		0,1	99,35	0,15	98,99	0,17	98,86		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-GC-AG-CA-CC	-		-		0,29	96,73			0,23	97,36		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	GG-GG-GC-AG-CA-CA	-	-	-		0,24	98,03	0,30	97,46	0,27	97,74		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-GC-AG-CA-CA-CC	-		-		0,17	98,68			0,19	98,49		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	GG-GG-GG-AG-TC		-	-				0,24	98,49	0,12	99,24		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-GC-AA-CC	+		+		2,85	96,09			3,57	96,09		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-GG-AA-CC		+	+				4,74	98,44	4,81	98,44		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	GG-GG-GG-AG-CT	-	-	-		0,2	98,7	0,23	98,50	0,29	98,13		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-GC-AG-CC	-		-		0,41	93,46			0,47	92,57		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	GG-GG-GG-AG-CC	-		-	-	0,35	96,08			0,33	96,28	0,33	96,88
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-GC-AG-CA	-		-		0,36	95,39			0,44	94,42		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	GG-GG-GG-AG-CC	-		-		0,11	99,34			0,26	98,51		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-GC-AG-CA-CC	-		-		0,27	97,35			0,39	96,28		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	GG-GG-GG-AG-CC-CC	-		-		0,05	100			0,12	99,26		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF+936	GG-GG-GG-CC-CC		-	-				0,46	92,99	0,55	91,64		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-GC-CC-AA-CC	+		+		4,2	98,56			3,91	98,56		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:MMP9-1562	GA-GG-GC-CT	+	+			12,37	99,64	12,09	99,64				
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF-2578	GG-GG-GC-AA	+		+		2,12	94,04			2,06	94,04		
TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-GC-CA-CC		-	-				0,45	92,34	0,53	91,09		
TNF-308:TNF-238:MMP2-1306	GG-GG-TT	+	+			2,52	94,88	2,16	94,88				
TNF-308:TNF-238:MMP2-1306	GG-GG-TC	-	-			0,58	83,02	0,55	83,89				
TNF-308:TNF-238:MMP9-1562	GA-GG-CT	+	+	+		4	97,86	3,22	97,86	3,03	97,86		
TNF-308:TNF-238:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-GG-CA-TT	+	+			4,42	97,66	3,00	97,66				
TNF-308:TNF-238:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-GG-CA-CC-CT	+		+		11,17	99,52			8,30	99,52		
TNF-308:TNF-238:VEGF-2578:MMP9-1562	GA-GG-CA-CT	+		+		6,09	98,92			4,48	98,92		
TNF-308:VEGF+936:MMP2-1306	GG-CC-TC	-	-			0,51	87,97	0,51	87,97				
TNF-308:VEGF+936:MMP9-1562	GA-CC-CT		+	+				4,42	98,02	2,75	98,02		
TNF-308:VEGF-2578:MMP2-1306	GG-CA-TT	+	+			4,07	97,29	2,77	97,29				
TNF-308:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GA-CA-CC-CT	+		+		14,63	99,54			8,58	99,54		
TNF-308:VEGF-2578:MMP9-1562	GA-CA-CT	+		+		7,7	98,96			4,66	98,96		
TNF-308:VEGF-2578:VEGF+936	GG-CC-CC	-	-	-		0,54	89,94	0,51	90,45	0,56	89,61		
TNF-863:IL10-1082	CC-AG	-	-	-	-	0,31	81,17	0,50	72,50	0,35	78,91	0,52	73,56

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:IL10-1082	CA-AA	+	+	+		4,23	97,69	6,33	97,69	4,23	97,69		
TNF-863:IL10-1082	CC-AA	+	+	+		2,35	83,85	1,97	83,85	2,83	83,85		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592	CC-AG-CC	-		-	-	0,3	91,56			0,51	86,62	0,42	85,99
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-AG-CA-CC	-		-		0,33	95,36			0,30	95,80		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-AG-CC-TC	-		-	-	0,16	98,68			0,00	0,00	0,30	95,98
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC-CC	-		-		0,12	98,68			0,24	97,32		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-TC-CC			-	-			0,16	98,98	0,24	98,47		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC	-		-		0,3	94,81	0,41	92,93	0,25	95,52		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-AG-CC-CT	-		-		0,3	96,75	0,28	96,97				
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC	-		-	-	0,36	94,81					0,47	89,86
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-AG-CA-CC	-		-		0,34	93,46			0,27	94,80		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-AG-CC-CC	-		-	-	0,29	94,77			0,00	0,00	0,37	89,58
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CA-CC-CC	-		-		0,32	96,67			0,29	96,95		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CA-CC-TC			-	-			0,20	98,72	0,23	98,47		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CC-CC-TC	-		-	-	0,1	99,33					0,29	96,81
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC-CC-CC	-		-		0,18	98,67			0,31	97,70		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC-TC-CC			-	-			0,10	99,36	0,12	99,23		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC-CC	-		-		0,32	95,42			0,23	96,64		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-AG-CC-CC	-		-		0,07	99,34			0,33	97,03		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CA-AG-CC-CC-TC			-	-			0,11	99,49	0,04	100,00		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CA-CC-CC	-		-		0,1	99,33			0,24	98,47		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AG-CA-CA-CC	-		-		0,26	97,37			0,26	97,39		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC-CC	-		-		0,1	99,34			0,23	98,51		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CA-CA-CC	-		-		0,32	96,69			0,25	97,40		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CC-CC-CC	-		-		0,04	100			0,21	98,14		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CA-CA-CC-CC	-		-		0,25	98,01			0,19	98,51		
TNF-863:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC-CC-CC	-		-		0,05	100			0,12	99,25		
TNF-863:IL10-1082:MMP2-1306	CC-AG-CC	-		-	-	0,38	87,42	0,47	84,92	0,39	87,31		
TNF-863:IL10-1082:MMP2-1306	CC-AG-TC	-		-	-	0,35	94,7	0,44	93,47			0,43	92,00
TNF-863:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AA-CC-CC	+	+	+		3,55	96,55	3,13	96,55	3,28	96,55		
TNF-863:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC	-		-		0,27	94,04	0,45	90,45	0,36	92,13		
TNF-863:IL10-1082:MMP9-1562	CC-AA-CC	+	+	+		3,25	92,25	2,70	92,25	4,08	92,25		
TNF-863:IL10-1082:MMP9-1562	CC-AG-CC	-		-		0,32	88,31	0,54	81,50	0,34	87,59		
TNF-863:IL10-1082:MMP9-1562	CA-AA-CC	+	+			4,88	98,45	6,28	98,45				
TNF-863:IL10-1082:VEGF+936	CA-AA-CC	+	+	+		10,47	99,19	12,81	99,19	10,21	99,19		
TNF-863:IL10-1082:VEGF+936	CC-AG-CC	-		-	-	0,3	86,93			0,37	84,67	0,44	80,83
TNF-863:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CC-CC	-		-	-	0,39	91,33			0,43	90,64		
TNF-863:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CC-TC	-		-	-	0,29	96	0,33	95,57	0,36	95,13	0,43	93,12
TNF-863:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CC-TC-CC			-	-			0,26	97,47	0,20	98,12		
TNF-863:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC	-		-	-	0,36	90,85			0,36	90,84	0,47	87,05
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AA-CA	+	+	+	+	3,17	92,25	2,38	92,25	2,92	92,25	2,70	94,19
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578	CA-AG-CC	-		-		0,18	98,68			0,20	98,54		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AG-CA	-	-	-		0,48	86,84	0,52	85,86	0,43	87,96		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578	CC-AG-CC	-	-	-		0,19	97,37			0,38	94,89		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-AA-CA-CC	+	+	+		4,22	97,41	3,79	97,41	4,06	97,41		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-AG-CA-CC	-	-	-				0,45	92,39	0,44	92,51		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,16	98,66			0,27	97,75		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC-CC	-	-	-		0,3	96,64			0,37	95,86		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,1	99,33			0,24	98,50		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AA-CA-CC	+	+	+		4,97	96,88	4,48	96,88	4,56	96,88		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AG-CA-CC	-	-	-		0,4	93,42			0,40	93,41		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,18	98,03	0,37	95,96	0,27	97,07		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AA-CA-CC	+			+	2,85	93,5					5,13	97,62
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CA-AG-CC-CC	-	-	-		0,11	99,34			0,06	99,64		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,16	98,01			0,29	96,35		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CA-AG-CC-CC-TC									0,04	100,00		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,18	98,65			0,25	98,13		
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-AA-CA-CC-CC	+	+			8,04	99,11	10,94	99,11				
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AA-CA-CC-CC	+	+			4,7	97,54	4,50	97,54				
TNF-863:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,14	98,68			0,23	97,80		
TNF-863:IL10-592	CC-AA	+	+	+		8,1	98,84	4,68	98,84	4,47	98,84		
TNF-863:IL10-592	CC-CC	-	-	-	-	0,66	63,98					0,57	64,55
TNF-863:IL10-592:MMP9-1562	CC-AA-CC	+		+		9,3	99,29			6,65	99,29		
TNF-863:IL10-592:VEGF+936	CC-AA-CC	+	+	+		16,8	99,6	15,32	99,60	9,72	99,60		
TNF-863:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-AA-CC-CC	+		+		11,35	99,6			8,24	99,60		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082	CC-TC-AG	-	-	-		0,23	94,7	0,36	91,84	0,43	90,44		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082	CC-TT-AG	-	-	-		0,39	92,05			0,44	91,18		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	CC-TC-AG-CC	-	-	-		0,14	98,01	0,37	94,85	0,44	93,98		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	CC-TT-AG-CA	-	-	-		0,33	96,03			0,28	96,62		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CA-TC-AG-CC-TC		-	-				0,11	99,48	0,08	99,61		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,19	97,97	0,20	97,93	0,26	97,30		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-TT-AG-CA-CC	-	-	-		0,18	98,65			0,21	98,46		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-AG-CA-CC-CC	-	-	-		0,1	99,32			0,18	98,84		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-TT-AG-CA-CC	-	-	-		0,26	97,35			0,22	97,74		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-TC-AG-CC-CT	-	-	-		0,05	100	0,23	98,45				
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-TC-AG-CA-CC	-	-	-		0,19	98,67			0,27	98,12		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,05	100	0,18	98,96				
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-TC-AG-CC-CA-CC	-	-	-				0,09	99,48	0,21	98,84		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-TC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,05	100	0,10	99,36	0,18	98,87		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CA-TC-AG-TC		-	-				0,09	99,49	0,07	99,62		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CC-TC-AG-CC	-	-	-		0,28	95,95	0,32	95,38	0,37	94,72		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CC-TC-AG-TC	-	-	-		0,18	98,65	0,28	97,95				
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-AG-CC-CC	-	-	-		0,13	98,65			0,37	96,21		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,24	97,97	0,30	97,44				
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-TC-AG-CC	-	-	-		0,25	96,69	0,40	94,90	0,40	94,83		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-TT-AG-CC	-	-	-		0,31	95,36			0,40	94,10		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-TC-AG-CT	-	-	-		0,24	98,01	0,30	97,45				

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	CC-TT-AG-CC	-	-	-	0,32	94,67			0,41	93,36	0,33	94,68
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	CC-TC-AG-CC	-	-	-	0,2	96,67	0,38	93,71	0,38	93,73		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CA-TC-AG-CC-TC			-					0,10	99,62		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-TC-AG-CC-CC	-	-	-	0,21	97,96			0,31	96,97		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-TC-AG-CC-CC	-	-	-	0,27	97,33			0,34	96,67		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-TT-AG-CC-CC	-	-	-	0,34	96			0,42	95,19	0,27	97,34
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CA-TC-AG-CC-TC		-	-			0,11	99,48	0,04	100,00		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-TC-AG-CA-CC		-	-			0,28	97,93	0,31	97,73		
TNF-863:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-TC-AG-CC-CC	-	-	-	0,04	100			0,26	98,15		
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:MMP9-1562	CC-TC-CC-CC	-	-	-	0,47	91,14	0,41	92,20				
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-TC-CC-CC-CC		-	-			0,43	93,63	0,51	92,62		
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578	CC-TT-CC-AA		+	+	-		3,21	97,92	2,67	97,92	0,21	98,45
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578	CA-TT-CA-CA		+	-			5,10	99,31			0,05	100,0
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-TT-CC-AA-CC	+	+	+	10,16	99,53	9,89	99,53	8,11	99,53		
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-CC-CA-CC-CC		-	-			0,14	99,01	0,36	97,44		
TNF-863:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-TT-CC-AA-CC		+	-			3,32	97,98			0,14	98,92
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	CC-TT-CC-AG	-	-	-	0,39	94,7			0,30	95,85		
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	CC-TC-CT-AG	-	-	-	0,16	98,68	0,25	97,87				
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-TC-CT-AG-CC	-	-	-	0,05	100	0,24	98,39	0,29	98,08		
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-TT-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,17	98,68			0,10	99,23		
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-TT-CC-AG-CA-CC-CC	-	-	-	0,19	98,67			0,11	99,23		
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,08	99,32	0,25	97,86	0,32	97,28		
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-TT-CC-AG-CC	-	-	-	0,24	97,35			0,27	96,97		
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-TT-CC-AG-CC	-	-	-	0,29	96,67			0,29	96,60		
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,2	98			0,23	97,73		
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-CC-CC-CA-CC-CC		-	-			0,11	99,48	0,26	98,84		
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-TC-CC-GC-CC-CC	-	-	-	0,12	99,37	0,19	98,98				
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-CT-CC-CC	-	-	-	0,05	100	0,16	98,98				
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	CC-TT-GC-AA	+		+	5,84	98,41			6,46	98,41		
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	CC-TC-GG-AG	-	-	-	0,16	98,68	0,24	97,96	0,36	96,98		
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-TT-GC-AG-CA		-	-			0,15	98,97	0,29	98,08		
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-TT-GC-AG-CA-CC		-	-			0,11	99,48	0,17	99,21		
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-GG-AG-CC-CC-CT		-	-			0,11	99,48	0,17	99,21		
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-TC-GG-AG-CC	-	-	-	0,19	98,67			0,21	98,49		
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-TC-GC-CC-CC	-	-	-	0,23	98,1	0,36	97,07				
TNF-863:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-TC-GG-CC-CC-CC		-	-			0,41	96,06	0,47	95,53	0,11	99,46
TNF-863:IL1B-31:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TC-CA-CC-CC		-	-			0,36	96,82	0,48	95,76		
TNF-863:IL1B-31:VEGF-2578:VEGF+936	CC-TC-CC-CC		-	-			3,68	98,37	3,25	98,37		
TNF-863:IL1B-31:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-TC-CA-CC-CT		+	+								
TNF-863:IL4-590:IL10-1082	CC-CC-AA	+		+	2,18	90			2,12	90,00		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082	CC-CC-AG	-	-	-	0,28	90,26	0,52	83,33	0,33	88,81		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-CC-AG-CA	-	-	-	0,27	96,1			0,18	97,34		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-AG-CA-CC-CC	-	-	-	0,18	98,68			0,16	98,82		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,16	98,05			0,13	98,47		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,25	96,73			0,11	98,48		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,23	97,39					0,35	95,29
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-CC-AG-CA-CC-CC	-	-	-	0,19	98,04			0,07	99,24		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-CC-AG-CC-CC-CT	-	-	-	0,11	99,35	0,11	99,34				
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-CC-AG-CA-CA	-	-	-	0,21	98,03			0,16	98,48		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,11	99,34			0,27	98,48		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-CC-AG-CA-CA-CC	-	-	-	0,09	99,34			0,15	98,85		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-					0,19	99,24		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-AG-CA-CA-CC	-	-	-	0,17	98,68			0,05	99,62		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-CC-AG-CA-CA-CC-CC	-	-	-	0,11	99,34			0,06	99,62		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	CC-CC-AG-CC	-	-	-	0,37	92,05	0,39	91,62	0,34	92,72		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,28	96,03	0,41	94,24	0,35	95,00		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-CC-AA-CC	+	+	+	3,06	95,35			3,09	95,35		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-CT-AA-CC	+	+	+	3,87	97,67			4,92	97,67		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-CC-AG-CC	-	-	-	0,26	94,16			0,32	92,88		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-CC-AG-CC	-	-	-	0,24	93,46	0,51	87,01	0,32	91,42		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,32	94,67	0,39	93,46	0,34	94,25		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CC-AG-CC-TC	-	-	-	0,16	98,67	0,23	98,04	0,27	97,70		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,28	95,42			0,32	94,76		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-CC-AA-CA	+	+	+	3,98	96,12			3,01	96,12		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-CC-AG-CA	-	-	-	0,32	94,08	0,47	91,58	0,37	93,28		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-CC-AG-CC	-	-	-	0,24	98,03			0,27	97,76		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-CC-AG-CA-CC	-	-	-			0,35	95,77	0,38	95,40		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,22	97,37			0,35	95,88		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,2	98,68			0,17	98,88		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,32	96,03			0,40	95,15		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,17	98,68			0,19	98,51		
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-	0,11	99,34			0,06	99,63		
TNF-863:IL4-590:IL10-592	CC-CC-AA	+	+	+	15,55	99,71	12,21	99,71	14,37	99,71		
TNF-863:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-CC-AA-CC	+	+	+	23,7	100			23,19	100,00		
TNF-863:IL4-590:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC-CC-CC-CC	-	-	-	0,32	97,47			0,41	96,75		
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-1082	CC-CC-GG-AG	-	-	-	0,18	98,05			0,39	95,80	0,31	97,04
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-CC-GG-AG-CC	-	-	-	0,16	98,68			0,34	97,25		
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-CC-GG-AG-CC	-	-	-	0,26	98,05			0,21	98,47		
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-CC-GG-AG-CC	-	-	-	0,19	98,04			0,29	96,95	0,16	98,42
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,16	98,67	0,23	98,04	0,23	98,04		
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-					0,17	98,85	0,09	99,47
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-GC-CC-CA-CC-CC	-	-	-	0,12	99,36	0,18	99,00				
TNF-863:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-CC-GC-CC-CA-CC	-	-	-	0,19	98,74			0,43	97,22		
TNF-863:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-CC-GC-CA-CC	-	-	-			0,45	94,53	0,52	93,73		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-CC-GC-CA-CC-CC		-	-				0,36	97,01	0,41	96,56		
TNF-863:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CC-CC-TT	+	+			3,74	98,04	3,87	98,04				
TNF-863:IL4-590:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-CC-CA-CC-TC	-			+	0,21	98,72					4,45	97,65
TNF-863:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-AG	-		-	-	0,28	95,45			0,37	94,03	0,31	94,20
TNF-863:IL6-174:IL10-1082	CC-GC-AA	+		+		2,6	91,47			2,34	91,47		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GC-AG-CA	-	-	-		0,33	96,1	0,30	96,46	0,35	95,83		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-AG-CC	-		-		0,19	98,05			0,38	96,21		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,18	98,68			0,33	97,67		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GC-AA-CA-CC	+		+		9,69	99,21			8,71	99,21		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC	-		-		0,12	98,68			0,35	96,17		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GC-AA-CC	+		+		3,67	96,09			4,21	96,09		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-AG-CC	-		-	-	0,27	96,08			0,31	95,52	0,22	96,35
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,14	98,67			0,33	96,93		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC	-		-	-					0,14	98,50	0,21	97,92
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-AG-CC	-		-		0,1	99,34			0,23	98,51		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GC-AA-CA-CC	+		+		5,85	98,43			4,79	98,43		
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,11	99,34			0,19	98,88		
TNF-863:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GC-CC-AA-CC	+		+		5,78	99,07			6,45	99,07		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082	CA-GG-AA	+	+	+		3,9	97,69	5,77	97,69	3,86	97,69		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082	CC-GG-AA	+	+	+		2,41	85,38	1,90	85,38	2,89	85,38		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082	CC-GG-AG	-	-	-		0,35	81,17	0,50	75,00	0,37	80,36		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-AG-CA	-	-	-		0,46	90,91	0,52	89,90	0,31	93,68		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-AG-CC	-		-	-	0,33	91,56			0,54	86,99	0,48	87,92
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-AG-CA-CC	-		-		0,36	95,36			0,29	96,18		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CC-CC	-		-		0,13	98,68			0,22	97,70		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CC	-		-		0,33	94,81			0,24	96,27		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CT	-	-			0,3	96,75	0,28	96,97				
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-AG-CA-CC	-		-		0,36	93,46			0,24	95,54		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CA-CC-CC	-		-		0,32	96,67			0,25	97,33		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CC-CC-CC	-		-		0,18	98,67			0,25	98,08		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CC-TC-CC		-	-				0,11	99,36	0,14	99,23		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CC-CC	-		-		0,35	95,42			0,22	97,01		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,08	99,34			0,36	97,03		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CA-GG-AG-CC-CC-TC		-	-				0,11	99,49	0,04	100,00		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CA-CC	-		-		0,29	97,37			0,24	97,76		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC-CC	-		-		0,11	99,34			0,26	98,51		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CA-CA-CC	-		-		0,32	96,69			0,25	97,40		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC-CC	-		-		0,04	100			0,24	98,14		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CA-CC-CC	-		-		0,25	98,01			0,19	98,51		

Продолжение таблицы3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-AA-CC	+		+		2,57	93,16			2,53	93,16		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC	-	-	-		0,42	87,42	0,49	85,43	0,39	88,06		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-AG-TC	-	-			0,38	94,7	0,36	94,97				
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AA-CC-CC	+		+		3,32	96,55			3,28	96,55		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,3	94,04	0,48	90,95	0,37	92,88		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-AA-CC	+	+	+		3,12	92,25	2,44	92,25	3,85	92,25		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC	-		-		0,37	88,31			0,36	88,69		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	CA-GG-AA-CC	+	+	+		9,53	99,19	10,95	99,19	9,16	99,19		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-AG-CC	-		-		0,33	86,93			0,36	85,77		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,39	91,33			0,39	91,39		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-TC	-	-	-		0,32	96	0,30	96,20	0,39	95,13		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC-CC	-		-		0,34	95,33			0,45	93,98		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-TC-CC		-	-				0,30	97,47	0,22	98,12		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,39	90,85			0,36	91,58		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-AA-CA	+	+	+		2,81	92,25	2,21	92,25	2,66	92,25		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	CA-GG-AG-CC	-		-		0,18	98,68			0,20	98,54		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-AG-CC	-		-		0,21	97,37			0,35	95,62		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,16	98,66			0,23	98,13		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC-CC	-		-		0,1	99,33			0,18	98,87		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-AA-CA-CC	+	+	+		4,7	96,88	4,28	96,88	4,26	96,88		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,19	98,03	0,35	96,46	0,25	97,44		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CA-GG-AG-CC-CC	-		-		0,11	99,34			0,06	99,64		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,17	98,01			0,25	97,08		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CC-CC	-		-		0,18	98,65			0,20	98,50		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC-CC	-		-		0,15	98,68			0,21	98,17		
TNF-863:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AA-CA-CC-CC	+	+			4,38	97,54	4,50	97,54				
TNF-863:TNF-238:IL10-592	CC-GG-AA	+	+	+		7,2	98,8	3,65	98,80	3,84	98,80		
TNF-863:TNF-238:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-AA-CC	+		+		8,94	99,26			5,61	99,26		
TNF-863:TNF-238:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-AA-CC	+	+	+		14,6	99,59	11,43	99,59	8,05	99,59		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31	CC-GA-TT			-	-					0,31	98,69	0,17	99,03
TNF-863:TNF-238:IL1B-31	CC-GG-CC		+		-			1,80	91,41			0,33	95,17
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	CC-GG-TC-AG	-	-	-		0,24	94,7	0,36	92,35	0,40	91,54		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,14	98,01	0,33	95,36	0,44	93,98		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CA-GG-TC-AG-CC-TC			-	-			0,11	99,48	0,08	99,61		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,19	97,97	0,20	97,93	0,26	97,30		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TT-AG-CA-CC	-		-		0,28	97,35			0,24	97,74		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TC-AG-CC-CT	-	-			0,05	100	0,23	98,45				
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-TC-AG-CC-CC	-	-			0,05	100	0,18	98,96				
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-TC-AG-CC-CA-CC		-	-				0,09	99,48	0,21	98,84		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-TC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,05	100	0,10	99,36	0,18	98,87		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CA-GG-TC-AG-TC	-	-	-				0,09	99,49	0,07	99,62		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,28	95,95	0,32	95,38	0,34	95,09		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,24	97,97	0,30	97,44	0,31	97,35		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,27	96,69	0,39	95,41	0,37	95,57		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TC-AG-CT	-	-	-		0,24	98,01	0,30	97,45				
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,21	96,67	0,37	94,34	0,36	94,46		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-TT-AG-CC	-	-	-		0,34	94,67			0,41	93,73		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,21	97,96			0,27	97,35		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,05	100			0,28	98,15		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CA-GG-TC-AG-CC-TC	-	-	-				0,11	99,48	0,04	100,00		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-TC-AG-CA-CC	-	-	-				0,28	97,93	0,31	97,73		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,04	100			0,16	98,89		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592	CA-GG-TT-CA	+	+			3,72	98,21	3,12	98,21				
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TC-CC-CC	-	-	-		0,49	91,77	0,40	93,17				
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-CC-CC-AG	-	-	-	-					0,19	99,25	0,17	98,98
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-TC-CT-AG	-	-	-		0,16	98,68	0,19	98,40	0,32	97,36		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,05	100	0,16	98,92	0,29	98,08		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-AG-CA-CC	-	-	-		0,17	98,68			0,10	99,23		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-				0,25	98,40	0,24	98,45		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-AG-CC-CC	-	-	-				0,05	100,0	0,17	99,22		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,09	99,32	0,21	98,40	0,31	97,67		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-				0,05	100,0	0,23	98,86		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,26	97,35			0,26	97,35		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,29	96,67			0,26	96,98		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,1	99,32	0,19	98,69				
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,2	98			0,19	98,11		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306	CC-GG-TC-CT-CC	-	-	-		0,32	97,44	0,38	96,95				
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CT-CC-CC	-	-	-		0,05	100	0,15	98,98				
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-TT-GC-AA	+	+			5,84	98,41			6,46	98,41		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-TC-GG-AG	-	-	-		0,16	98,68	0,24	97,96	0,31	97,36		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-TT-GC-AG-CA	-	-	-				0,15	98,97	0,29	98,08		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TT-GC-AG-CA-CC	-	-	-				0,11	99,48	0,17	99,21		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-TC-GG-AG-CC	-	-	-		0,19	98,67			0,16	98,87		
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TC-GC-CC-CC	-	-	-		0,26	98,1	0,27	98,05				
TNF-863:TNF-238:IL1B-31:VEGF-2578	CA-GG-TC-AA	+	+			9,41	99,65			8,50	99,65		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-CT-AA	+	+			3,1	96,15			3,63	96,15		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-CC-AG	-	-	-		0,3	90,26	0,52	84,38	0,33	89,55		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-CC-AG-CA	-	-	-		0,29	96,1			0,16	97,72		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CA-CC-CC	-	-	-	0,18	98,68			0,16	98,82		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,18	98,05			0,14	98,47		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,27	96,73			0,09	98,86		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CC-CC-CC	-	-	-	0,24	98	0,23	98,01				
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CA-CC-CC	-	-	-	0,2	98,04			0,08	99,24		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CC-CT	-	-	-	0,11	99,35	0,11	99,34				
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-CC-AG-CA-CA	-	-	-	0,21	98,03			0,16	98,48		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,11	99,34			0,27	98,48		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CA-CA-CC	-	-	-	0,09	99,34			0,15	98,85		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-CC-AG-CA-CA-CC	-	-	-	0,17	98,68			0,05	99,62		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,39	92,05	0,39	92,15	0,34	93,10		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,3	96,03	0,40	94,76	0,35	95,38		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CC-AA-CC	+		+	2,89	95,35			2,99	95,35		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CT-AA-CC	+		+	3,87	97,67			4,53	97,67		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC	-		-	0,29	94,16			0,33	93,26		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-CC-AG-CC	-		-	0,25	93,46			0,31	92,16		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,32	94,67	0,35	94,12	0,32	94,64		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CC-TC	-		-	0,18	98,67			0,31	97,70		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CC	-		-	0,3	95,42			0,32	95,13		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CT	-		-	0,23	98,04			0,35	97,00		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-CC-AA-CA	+		+	3,33	96,12			2,89	96,12		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-CC-AG-CA	-		-	0,34	94,08			0,37	93,66		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-CC-AG-CC	-		-	0,24	98,03			0,23	98,13		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CA-CC	-		-	0,24	97,37			0,34	96,25		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CC	-		-	0,2	98,68			0,17	98,88		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CA-GG-CC-AG-CC-CC	-		-					0,04	100,00		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-CC-AG-CA-CC	-		-	0,32	96,03			0,36	95,52		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-CC-AG-CC-CC	-		-	0,17	98,68			0,14	98,88		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CC-CC	-		-	0,11	99,34			0,06	99,63		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592	CC-GG-CC-AA	+	+	+	12,81	99,7	10,08	99,70	12,94	99,70		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-AA-CC	+		+	22,78	100			20,70	100,00		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-CC-GG-AG	-		-	0,18	98,05			0,35	96,18		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-CC-GG-AG-CC	-		-	0,16	98,68			0,34	97,25		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CC-GG-AG-CC	-		-	0,26	98,05			0,21	98,47		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-CC-GG-AG-CC	-		-	0,19	98,04			0,25	97,33	0,12	98,95
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,16	98,67	0,23	98,04	0,23	98,04		
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-GG-AG-CC-CC	-		-					0,17	98,85	0,09	99,47
TNF-863:TNF-238:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-CC-GG-CC-CC	-		-					0,28	98,91	0,17	98,94

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-238:IL4-590:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-CC-CC-TT	+	+			4,41	98,49	5,06	98,49					
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-GG-AG	-		-	-	0,28	95,45			0,34	94,40	0,37	94,69	
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-GC-AA	+		+		3,09	93,02			2,76	93,02			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GC-AG-CA		-	-				0,32	96,46	0,31	96,59			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-AG-CC	-		-		0,19	98,05			0,38	96,21			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-		-		0,18	98,68			0,33	97,67			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-GC-AA-CA-CC	+		+		9,69	99,21			8,16	99,21			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-GG-AG-CA-CC			-	-					0,25	98,48	0,09	99,48	
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-GC-AG-CA-CA		-	-				0,27	97,97	0,30	97,73			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC	-		-		0,12	98,68			0,35	96,17			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GC-AA-CC	+		+		3,67	96,09			4,08	96,09			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-GG-AG-CC	-		-	-	0,27	96,08			0,29	95,90	0,25	96,88	
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-		-		0,14	98,67			0,33	96,93			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-GG-AG-CC	-		-		0,1	99,34			0,17	98,88			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-GC-AA-CA-CC	+		+		5,85	98,43			4,52	98,43			
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-		-		0,11	99,34			0,12	99,25			
TNF-863:TNF-308	CC-GG	-	-			0,64	50,62	0,69	48,83					
TNF-863:TNF-308	CC-GA	+	+			1,82	87,29	1,64	87,29					
TNF-863:TNF-308:IL10-1082	CC-GA-AA	+		+		3,4	96,92			3,15	96,92			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082	CC-GG-AG	-	-	-		0,23	88,96	0,46	80,50	0,34	84,73			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082	CA-GG-AA	+	+			3,9	97,69	5,50	97,69					
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-AG-CA	-		-		0,29	95,45			0,39	94,05			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-AG-CC	-	-	-		0,22	94,81	0,50	88,89	0,39	91,08			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-AG-CA-CC	-		-		0,26	97,35			0,34	96,56			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,33	95,36	0,29	95,94	0,38	94,66			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CC-CC	-		-		0,18	98,68			0,32	97,70			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GA-AG-CA-CC		-	-				0,09	99,49	0,13	99,25			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-AG-CA-CC	-		-		0,3	96,75			0,34	96,27			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,25	96,75			0,42	94,78			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CT	-	-	-		0,21	98,05	0,28	97,47					
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC	-		-		0,28	95,42			0,40	93,68			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-AG-CA-CC	-		-		0,3	96,08			0,34	95,54			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC-CT	-		-		0,19	98,69			0,33	97,76			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CA-CC		-	-				0,16	98,47	0,33	96,95			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CA-CT		-	-				0,23	98,48	0,28	98,13			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-		0,04	100	0,19	98,72	0,22	98,51			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC	-	-	-		0,3	92,05	0,39	89,95	0,36	90,67			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-AG-TC	-	-	-		0,2	97,35	0,39	94,97	0,44	94,40			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-		0,28	95,36	0,44	92,96	0,37	94,01			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CT		-	-				0,31	97,49					
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-AA-CC	+	+	+		3,24	95,35	3,20	95,35	5,15	95,35			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC	-		-		0,29	92,21			0,36	90,51			
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-AG-CT	-	-	-		0,26	96,75	0,36	95,50	0,44	94,53			

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-AG-CC	-	-	-	-	0,3	90,2			0,34	89,05	0,46	87,56
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936	CA-GG-AA-CC	+	+	-	-	9,53	99,19	10,95	99,19				
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,4	93,33			0,41	93,26		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-TC	-	-	-	-	0,23	97,33	0,28	96,84	0,33	96,25		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-AG-CT-CC	-	-	-	-	0,09	99,33			0,30	97,75		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-AG-CT-CC-CC	-	-	-	-	0,05	100			0,06	99,62		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,44	92,16			0,41	92,67		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CT	-	-	-	-	0,19	98,04			0,35	96,34		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-AG-CT-CC	-	-	-	-	0,04	100			0,27	98,17		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GA-AA-CA	-	-	-	+					7,94	99,22		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-AA-CA	+	+	+	+	2,84	93,8			2,29	93,80		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	CA-GG-AG-CC	-	-	-	-					0,26	98,54		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-AG-CA	-	-	-	-	0,39	91,45			0,38	91,61		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-AG-CC	-	-	-	-	0,06	99,34	0,30	96,97	0,41	95,99		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CA-GG-AG-CC-TC	-	-	-	-			0,11	99,49	0,04	100,00		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,11	99,33	0,24	98,48				
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-AA-CA-CC	+	+	+	+	6,9	98,44	6,30	98,44	6,63	98,44		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,08	99,34			0,22	98,17		
TNF-863:TNF-308:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,07	99,34	0,27	97,45	0,31	97,08	0,31	96,83
TNF-863:TNF-308:IL10-592	CC-GG-AA	+	+	+	+	8,34	99,13	5,66	99,13	4,35	99,13		
TNF-863:TNF-308:IL10-592	CC-GG-CC	-	-	-	-	0,6	72,67	0,62	72,04				
TNF-863:TNF-308:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-CC-CC	-	-	-	-	0,57	84,18	0,47	86,60				
TNF-863:TNF-308:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-AA-CC	+	+	+	+	7,35	99,29			5,03	99,29		
TNF-863:TNF-308:IL10-592:MMP9-1562	CC-GA-CA-CT	+	+	+	+	10,92	99,65	9,68	99,65				
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-AA-CC	+	+	+	+	15,02	99,6	13,53	99,60				
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF+936	CC-GA-CC-CC	-	+	-	-			2,54	94,86			0,39	94,90
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-CA-CC	-	-	-	-			0,42	92,79	0,58	90,25		
TNF-863:TNF-308:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,21	98,73	0,22	98,72				
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082	CC-GG-TC-AG	-	-	-	-	0,17	96,69	0,36	93,37	0,40	92,65		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082	CC-GG-TT-AG	-	-	-	-	0,28	95,36			0,40	93,38		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-	-	0,1	98,68	0,32	95,88	0,35	95,49		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-TT-AG-CA	-	-	-	-	0,26	97,35			0,26	97,37		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,14	98,65	0,11	98,96	0,20	98,07		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TT-AG-CA-CC	-	-	-	-	0,09	99,32			0,21	98,46		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-AG-CC-CC-CC	-	-	-	-			0,09	99,48	0,21	98,84		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TT-AG-CA-CC-CC	-	-	-	-	0,1	99,32			0,18	98,84		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-TC-AG-CC-CA	-	-	-	-	0,2	98,66			0,28	98,12		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CA-GG-TC-AG-TC	-	-	-	-			0,11	99,49	0,08	99,62		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-	-	0,24	97,3	0,27	96,92	0,33	96,23		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-TT-AG-CC	-	-	-	-	0,18	97,97			0,40	95,47		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TT-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,14	98,65			0,28	97,35		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-	-	0,19	98,01			0,40	95,94		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TT-AG-CC	-	-	-	0,33	96,03			0,34	95,94		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TC-AG-CT	-	-	-	0,17	98,68	0,27	97,96				
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-	0,21	97,33			0,42	94,83		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-TT-AG-CC	-	-	-	0,29	96			0,36	95,20		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-TC-AG-CC	-	-	-	0,05	100	0,18	98,97				
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-	0,05	100			0,24	98,52	0,17	98,92
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TC-CC-CC	-	-	-	0,42	93,55	0,22	96,55	0,51	92,35		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CC-CC-CC	-	-	-	0,36	96,13	0,13	98,52	0,48	94,87		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-TC-CC-CC	-	-	-	0,44	93,67	0,37	94,63				
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-TC-CC-CC-CC	-	-	-			0,22	97,44	0,43	95,16		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CC-CC-CC-CC	-	-	-			0,16	98,72	0,43	96,56		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-TC-CC-CA-CC	-	-	-			0,22	98,02	0,41	96,32		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TC-CC-CA-CC-CC	-	-	-			0,07	99,50	0,31	98,01		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-TC-CT-AG	-	-	-	0,09	99,34	0,21	98,40	0,30	97,74		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-TT-CC-AG	-	-	-	0,26	97,35			0,30	96,98		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-	0,05	100	0,16	98,92	0,11	99,23		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-	0,16	98,65	0,32	97,33	0,33	97,29		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,09	99,32			0,26	98,05		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-	0,24	98,01			0,22	98,11		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-	0,23	98			0,30	97,36		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	CC-GG-TC-CT-CC	-	-	-	0,23	98,1	0,37	96,95				
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TC-CC-CC-CC	-	-	-			0,27	97,44	0,47	95,66		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TC-CT-CC-CC	-	-	-	0,12	99,35	0,19	98,97				
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL10-592:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-TC-CC-CC-CC-CC	-	-	-			0,26	98,01	0,39	97,09		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306	CC-GG-TC-CT-CC	-	-	-	0,19	98,72	0,30	97,97				
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-TT-GC-AG	-	-	-	0,19	98,01	0,30	96,94				
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-TT-GC-AG-CA	-	-	-	0,2	98,68	0,15	98,97	0,23	98,47		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TT-GC-AG-CA-CC	-	-	-			0,11	99,48	0,17	99,21		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-TC-GG-CC-CC	-	-	-			0,15	99,01	0,27	98,27		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:MMP2-1306	CC-GG-TC-GG-CC	-	-	-			0,27	98,05	0,43	96,88		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL6-174:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-TC-GG-CC-CC	-	-	-			0,18	98,73	0,37	97,43		
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:MMP2-1306	CC-GG-TC-CC	-	-	-	0,53	88,46	0,47	89,76				
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082	CC-GA-CC-AG	-	-	-					0,31	97,76		
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-CC-AG	-	-	-	0,24	94,16			0,36	91,42		
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-CT-AG	-	-	-	0,37	95,45			0,45	94,40		
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-CC-AG-CA	-	-	-	0,26	97,4			0,19	98,10		
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-CT-AG-CC	-	-	-	0,29	97,4	0,29	97,37	0,29	97,34		
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	0,22	98,01	0,23	97,88				
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,26	98,05			0,15	98,85		
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-CC-AG-CA-CC	-	-	-	0,21	98,04			0,16	98,48		
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,29	95,36	0,39	93,72	0,33	94,64		
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC	-	-	-	0,29	95,45			0,37	94,38		

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CT	-	-	-	-	0,18	98,7	0,28	97,92					
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-CC-AG-CC	-	-	-	-	0,22	95,42			0,35	92,91			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CC-CC	-	-	-	-	0,27	96,67			0,37	95,40			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-CC-AG-CC-TC	-	-	-	-	0,18	98,67			0,26	98,08			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CC-CT	-	-	-	-	0,05	100			0,21	98,85			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC-CT	-	-	-	-	0,04	100	0,25	98,05					
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-CC-AG-CA	-	-	-	-	0,29	96,05			0,36	95,15			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592	CC-GG-CC-AA	+	+	+	-	10,96	99,71	12,21	99,71	11,40	99,71			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-CC-CC-CC	-	-	-	-	0,52	90,51	0,31	94,03					
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-CC-GC-AG	-	-	-	-	0,3	96,75			0,39	95,80			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-CC-GC-AG-CA	-	-	-	-	0,26	98,05	0,28	97,89	0,10	99,22			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-CC-GC-GG-CC-CA	-	-	-	-	0,11	99,34			0,27	98,45			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-AG-CC	-	-	-	-			0,22	98,43	0,33	97,65			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-CT-GG-CC-CC	-	-	-	-			0,20	99,01	0,34	98,33			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-CC-CA-CC	-	-	-	-	0,26	98,08	0,20	98,50	0,36	97,39			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:IL6-174:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-CC-GC-CA-CC	-	-	-	-			0,31	96,52	0,41	95,44			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:MMP9-1562	CA-GG-CT-CT	+	+	+	-	9,24	99,66			9,56	99,66			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:MMP9-1562	CC-GA-CC-CT	+	+	+	-	5,56	99,31	7,41	99,31	5,17	99,31			
TNF-863:TNF-308:IL4-590:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-CT-CC-CC	-	+	-	-			3,07	98,02			0,09	99,48	
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-GG-AG	-	-	-	-	0,3	96,75			0,31	96,64	0,33	95,17	
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-GC-AG	-	-	-	-	0,27	94,81	0,39	92,50	0,50	90,67			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-CC-AG-CC	-	-	-	-	0,11	99,35			0,13	99,24			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GC-AG-CA	-	-	-	-	0,18	98,05	0,23	97,47	0,31	96,59			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-AG-CC	-	-	-	-	0,23	98,05			0,23	98,11			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-GC-AG-CA-CC	-	-	-	-	0,2	98,04			0,24	97,73			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-GC-AG-CA-CA	-	-	-	-	0,1	99,34	0,23	98,48					
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC	-	-	-	-	0,16	98,68			0,28	97,70			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-CC-AG-CC	-	-	-	-	0,2	98,7			0,23	98,50			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-GC-AG-CC	-	-	-	-	0,32	95,42			0,45	93,66			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	-					0,16	98,88	0,22	98,44	
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-GG-CC-CC	-	-	-	-					0,49	94,32	0,39	94,87	
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-CC-CC	-	-	-	-			0,35	96,82	0,39	96,45			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-GG-CA-CA	+	+	+	-			7,88	99,30	4,75	99,30			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-GC-CC-AA-CC	+	+	+	-	5,03	99,07			5,77	99,07			
TNF-863:TNF-308:IL6-174:MMP9-1562	CC-GA-GC-CT	+	+	+	-	10,96	99,65	11,12	99,65					
TNF-863:TNF-308:IL6-174:VEGF-2578	CA-GG-CC-CA	+	+	+	-	5,75	99,33	6,57	99,33					
TNF-863:TNF-308:IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936	CA-GG-CC-CA-CC	+	+	+	-	9,73	99,6	9,85	99,60					
TNF-863:TNF-308:MMP9-1562	CC-GA-CT	+	+	+	-	5,76	98,63	4,68	98,63	4,56	98,63			
TNF-863:TNF-308:TNF-238	CC-GA-GG	+	+	+	-	1,83	88,15	1,67	88,15					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082	CC-GA-GG-AA	+	+	+	-	4,23	97,69			4,05	97,69			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082	CC-GG-GG-AG	-	-	-	-	0,27	88,96	0,46	82,50	0,35	86,18			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-AG-CA	-	-	-	-	0,34	95,45			0,36	95,17			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-AG-CC	-	-	-	-	0,24	94,81	0,46	90,40	0,41	91,45			

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CA-CC	-	-	-	0,29	97,35			0,34	96,95		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,36	95,36	0,27	96,45	0,38	95,04		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GA-GG-AG-CA-CC	-	-	-			0,09	99,49	0,13	99,25		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC-CT	-	-	-	0,21	98,05	0,28	97,47				
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-GG-AG-CA-CC	-	-	-	0,32	96,08			0,30	96,28		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,3	95,42			0,40	94,05		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC-CC-CT	-	-	-	0,19	98,69			0,33	97,76		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC-CA-CC	-	-	-			0,18	98,47	0,33	97,33		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC-CA-CT	-	-	-			0,23	98,48	0,28	98,13		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-	0,05	100			0,25	98,51		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC	-	-	-	0,33	92,05	0,41	90,45	0,36	91,42		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-TC	-	-	-	0,22	97,35	0,34	95,98	0,44	94,78		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,33	95,36			0,37	94,76		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-AA-CC	+	+	+	3,24	95,35	2,80	95,35	4,80	95,35		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC	-	-	-	0,35	92,21			0,38	91,61		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CT	-	-	-	0,26	96,75	0,32	96,00	0,41	94,89		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	CA-GG-GG-AA-CC	+	+	-	8,6	99,19	9,14	99,19				
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-GG-AG-CC	-	-	-	0,33	90,2			0,33	90,15		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,4	93,33			0,36	94,01		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC-TC	-	-	-	0,25	97,33	0,30	96,84	0,36	96,25		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC-CT	-	-	-	0,19	98,04			0,32	96,70		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-GG-AG-CA	-	-	-	0,43	91,45			0,38	92,34		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-GG-AG-CC	-	-	-	0,07	99,34	0,28	97,47	0,36	96,72		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CA-GG-GG-AG-CC-TC	-	-	-			0,11	99,49	0,04	100,00		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,11	99,33	0,24	98,48	0,24	98,50		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-GG-AA-CA-CC	+	+	+	6,9	98,44	5,92	98,44	6,07	98,44		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CA-CT	-	-	-			0,31	97,47	0,31	97,44		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,09	99,34			0,20	98,53		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-GG-AG-CC-CC	-	-	-	0,08	99,34			0,25	97,81		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-GG-AG-CC-CC-CC	-	-	-	0,1	99,34			0,16	98,90		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592	CC-GG-GG-CC	-	-	-	0,64	74,53	0,55	77,25				
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592	CC-GG-GG-AA	+	+	-	7,26	99,1	4,32	99,10				
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592	CC-GA-GG-CC	-	+	-			2,08	93,67			0,42	93,18
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-CC	-	-	-	0,57	85,09	0,56	85,31				
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-GG-AA-CC	+	+	-	12,89	99,59	9,74	99,59				
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF+936	CC-GA-GG-CC-CC	-	+	-			2,94	95,53			0,39	94,90

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL10-592:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CC-CC		+		-				3,03	97,11			0,21	97,96
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31	CC-GG-GA-TT			-	-						0,34	98,69	0,11	99,52
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	CC-GG-GG-TC-AG	-	-	-		0,18	96,69	0,35	93,88	0,36	93,75			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082	CC-GG-GG-TT-AG	-	-	-		0,34	95,36			0,46	93,75			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,1	98,68	0,28	96,39	0,35	95,49			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-TT-AG-CA	-	-	-		0,28	97,35			0,28	97,37			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,14	98,65	0,11	98,96	0,20	98,07			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-TT-AG-CA-CC	-	-	-		0,1	99,32			0,24	98,46			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-GG-TC-AG-CC-CA	-	-	-		0,2	98,66			0,28	98,12			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CA-GG-GG-TC-AG-TC		-	-				0,11	99,49	0,08	99,62			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,24	97,3	0,27	96,92	0,30	96,60			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-TT-AG-CC	-	-	-		0,22	97,97							
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-TT-AG-CC-CC	-	-	-		0,18	98,65			0,31	97,73			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,21	98,01			0,36	96,68			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-TC-AG-CT	-	-	-		0,17	98,68	0,27	97,96					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,23	97,33			0,38	95,57			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-GG-TT-AG-CC	-	-	-		0,32	96			0,35	95,57			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-GG-TC-AG-CC	-	-	-		0,05	100	0,18	98,97	0,25	98,52			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-GG-TC-AG-CC-CC	-	-	-		0,05	100			0,12	99,26			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-CC-CC	-	-	-		0,43	94,19	0,25	96,55	0,55	92,63			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL10-592:VEGF-2578:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-CC-CA-CC	-	-	-		0,32	97,39	0,24	98,02	0,42	96,60			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590	CC-GG-GG-TC-TT			+	-					8,76	99,66	0,05	100,0	
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-GG-TC-CT-AG	-	-	-		0,09	99,34	0,14	98,94	0,20	98,49			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-GG-TT-CC-AG	-	-	-		0,29	97,35			0,29	97,36			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-TC-CT-AG-CC	-	-	-		0,05	100	0,08	99,46	0,11	99,23			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,18	98,65			0,32	97,67			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-TT-CC-AG-CC-CC	-	-	-		0,1	99,32	0,25	98,40					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-GG-TT-CC-AG-CC	-	-	-		0,23	98			0,26	97,74			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:IL10-592	CC-GG-GG-TC-CT-CC	-	-	-		0,25	98,1	0,27	97,97					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-CT-CC	-	-	-		0,2	98,72	0,23	98,48					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-TT-GC-AG-CA	-	-	-		0,2	98,68	0,15	98,97	0,23	98,47			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-GG-CC-CC		-	-				0,16	99,01	0,28	98,27			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-GG-CC		-	-				0,28	98,05	0,41	97,16			
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL6-174:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-GG-TC-GG-CC-CC		-	-				0,19	98,73	0,35	97,71			

Продолжение таблицы 3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-CT			-	-						0,19	99,44	0,11	99,50
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL1B-31:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-CT			-	-						0,24	98,94	0,17	99,03
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-GG-CC-AG	-		-		0,26	94,16				0,36	92,16		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082	CC-GG-GG-CT-AG			-				0,36	95,83		0,42	95,15		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-CC-AG-CA	-		-		0,29	97,4				0,17	98,48		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-CT-AG-CC			-				0,26	97,89		0,33	97,34		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-CC-AG-CC-CC	-		-		0,24	98,01	0,19	98,41					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936	CC-GG-GG-CC-AG-CA-CC	-		-		0,23	98,04				0,13	98,86		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-CC-AG-CC	-		-		0,31	95,36	0,39	94,24		0,33	95,02		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-CT-AG-TC			-				0,10	99,48					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-AG-CC	-		-		0,34	95,45				0,39	94,76		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-AG-CT	-		-		0,18	98,7	0,28	97,92					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-GG-CC-AG-CC	-		-		0,24	95,42				0,33	93,66		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP2-1306	CC-GG-GG-CC-AG-CC-CC	-		-		0,27	96,67	0,31	96,08		0,34	95,79		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-GG-CC-AG-CC-CT	-		-		0,04	100	0,25	98,05		0,29	97,75		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578	CC-GG-GG-CC-AG-CA	-		-		0,31	96,05				0,36	95,52		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-1082:VEGF-2578:VEGF+936	CC-GG-GG-CC-AG-CA-CC	-		-		0,28	97,35				0,35	96,64		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592	CC-GG-GG-CC-AA		+	+				10,08	99,70		10,09	99,70		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174	CC-GG-GG-TT-GC			+	-						3,67	99,10	0,11	99,53
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-GG-CC-GG-AG-CC			-	-						0,28	98,09	0,09	99,47
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL6-174:IL10-592:MMP9-1562	CC-GG-GG-CT-GG-CC-CC			-	-			0,19	99,01		0,27	98,61		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:MMP9-1562	CC-GG-GG-TT-CC			+	-						4,58	99,29	0,08	99,54
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:MMP9-1562	CA-GG-GG-CT-CT	+		+		19,59	100				19,24	100,00		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CT		+	+				6,38	99,29		4,58	99,29		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082	CC-GG-GG-GG-AG	-		-	-	0,3	96,75				0,27	97,01	0,37	95,65
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-CC-AG-CC	-		-		0,11	99,35				0,07	99,62		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-GC-AG-CA	-		-		0,19	98,05	0,25	97,47		0,26	97,35		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592	CC-GG-GG-GG-AG-CC	-		-		0,23	98,05				0,23	98,11		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:MMP2-1306	CC-GG-GG-GC-AG-CA-CC			-	-			0,24	98,48		0,25	98,44		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:IL10-592:VEGF-2578	CC-GG-GG-GC-AG-CA-CA	-		-		0,1	99,34	0,23	98,48		0,29	98,11		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:MMP2-1306	CC-GG-GG-GG-AG-CC	-		-		0,16	98,68				0,28	97,70		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936	CC-GG-GG-GG-AG-CC			-	-						0,23	97,76	0,22	97,92
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:MMP9-1562	CC-GA-GG-GC-CT	+	+			22,88	100	20,01	100,0					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF-2578	CA-GG-GG-CC-CA	+	+			5,51	99,3	6,30	99,30					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:VEGF-2578:VEGF+936	CA-GG-GG-CC-CA-CC	+	+			9,45	99,59	9,58	99,59					
TNF-863:TNF-308:TNF-238:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CT	+		+		6,24	99,05				4,44	99,05		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:MMP9-1562	CC-GA-GG-CT	+	+	+		6,75	98,93	5,05	98,93		5,33	98,93		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:VEGF+936	CC-GA-GG-CT	+		+		4,95	98,4				3,02	98,40		

Окончание таблицы3 ПРИЛОЖЕНИЯ

TNF-863:TNF-308:TNF-238:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-GG-CC-CT		+	+				7,32	99,19	5,36	99,19		
TNF-863:TNF-308:TNF-238:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GA-GG-CA-CT	+		+			7,24	99,28		6,37	99,28		
TNF-863:TNF-308:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GA-CC-CT		+	+					5,59	98,81	4,14	98,81	
TNF-863:TNF-308:VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GA-CA-CC-CT	+		+			10,03	99,54		7,96	99,54		
TNF-863:TNF-308:VEGF-2578:MMP9-1562	CC-GA-CA-CT	+		+			8,52	99,31		6,62	99,31		
TNF-863:TNF-308:VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562	CC-GG-CC-CC-CC	-	-				0,28	97,48	0,36	96,82			
VEGF+936:MMP2-1306	CC-TT	+	+				3,47	95,1	2,49	95,10			
VEGF+936:MMP2-1306	CC-TC	-	-				0,49	84,81	0,58	82,28			
VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-CC	+	+				2,92	96,53	2,71	96,53			
VEGF-2578	A	+		+			1,37	55,26		1,36	55,26		
VEGF-2578	AA			+	-					1,63	81,91	0,56	81,50
VEGF-2578	C	-		-			0,73	52,5		0,73	52,44		
VEGF-2578	CC	-		-			0,62	80		0,69	78,41		
VEGF-2578:MMP2-1306	AA-CC	+		+			2,28	90,95		1,93	90,95		
VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	AA-CC-CC	+		+			2,48	93,52		2,03	93,52		
VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	CA-TT-CC	+	+				3,99	98,15	3,23	98,15			
VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562	AA-TC-CC	-	-				0,22	98,73	0,25	98,56			
VEGF-2578:VEGF+936	CC-CC	-		-			0,54	86,79		0,54	86,75		