

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

**МЕДИЦИНА****MEDICINE**УДК 575.174.015.3:[616.72-002.053+616.72-002.772]  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-5-608-614>Поступило в редакцию 10.09.2018  
Received 10.09.2018**А. А. Яцкив<sup>1</sup>, Д. В. Большакова<sup>1</sup>, А. М. Чичко<sup>2</sup>, В. Е. Ягур<sup>2</sup>,  
академик А. В. Сукало<sup>2</sup>, Р. И. Гончарова<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*<sup>2</sup>*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь***ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА -174G/C ГЕНА *IL-6* НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ  
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ДЕТСКОГО И ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**Аннотация.** Для ранней диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний, а также прогнозирования их течения, использование исключительно клинических инструментальных методов может быть недостаточным. Прогресс современной ревматологии во многом обусловлен изучением молекулярно-генетической природы заболеваний и выявлением биомаркеров, позволяющих значительно повысить качество диагностики и облегчающих выбор адекватной терапии. В настоящей работе проведена оценка влияния полиморфизма -174G/C гена *IL-6* на риск развития ревматоидного артрита (РА) у детского и взрослого населения Республики Беларусь. Установлено, что частота встречаемости гомозигот СС ( $p = 0,01$ ; OR = 2,19; 95 % CI [1,31–3,67]) и минорного аллеля С ( $p = 0,03$ ; OR = 1,44; 95 % CI [1,04–2,00]) достоверно выше среди пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) в целом и достигает двукратной разницы в группе девочек ( $p = 0,04$ ; OR = 2,55; 95 % CI [1,22–5,36]) по сравнению с группой условно здоровых детей. Кроме того, есть тенденция к повышению частоты встречаемости аллеля С у пациентов с РА ( $p = 0,07$ ), с достижением статистической значимости в случае серонегативного артрита ( $p = 0,03$ ; OR = 3,04; 95 % CI [1,15–8,06]). У детей минорный аллель С ( $p = 0,03$ ; OR = 2,04; 95 % CI [1,09–3,82]) и его гомозиготное состояние ( $p = 0,02$ ; OR = 3,34; 95 % CI [1,38–8,07]) также ассоциированы с серонегативным полиартритом. Таким образом, наличие данного аллеля в исследуемом локусе гена *IL-6* увеличивает вероятность развития определенных подтипов ревматоидного артрита у взрослых и детей и может использоваться при формировании групп риска генетически предрасположенных индивидов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, *IL-6*, генетический полиморфизм

**Для цитирования:** Влияние полиморфизма -174G/C гена *IL-6* на вероятность развития ревматоидного артрита у детского и взрослого населения Республики Беларусь / А. А. Яцкив [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 5. – С. 608–614. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-5-608-614>

**Hanna A. Yatskiu<sup>1</sup>, Darya V. Balshakova<sup>1</sup>, Alexei M. Tchitchko<sup>2</sup>, Victor E. Yagur<sup>2</sup>,  
Academician Alexander V. Sukalo<sup>2</sup>, Roza I. Goncharova<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*<sup>2</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus***INFLUENCE OF -174G/C *IL-6* GENE POLYMORPHISM ON THE SUSCEPTIBILITY TO RHEUMATOID  
ARTHRITIS IN CHILDREN AND ADULTS IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

**Abstract.** The usage of clinical and instrumental methods only may be not sufficient for early diagnosis of autoimmune rheumatic diseases, as well as for their course prediction. The progress of modern rheumatology is largely conditioned by the investigation of molecular-genetic nature of diseases and the identification of biomarkers that can significantly improve diag-

nostics and therapeutic approach. The present study aimed to evaluate the effect of -174G/C *IL-6* gene polymorphism on the risk of developing rheumatoid arthritis (RA) in children and adults in Republic of Belarus. It was established that the CC genotype frequency ( $p = 0.01$ , OR = 2.19; 95 % CI [1.31–3.67]) as well as the C allele frequency ( $p = 0.03$ ; OR = 1.44; 95 % CI [1.04–2.00]) was significantly higher among patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) in the entire group and especially in girls ( $p = 0.04$ , OR = 2.55; 95 % CI [1.22–5.36]) in comparison with the controls. In addition, there is a tendency to higher frequency of the C allele in adult patients with RA ( $p = 0.07$ ), reaching statistical significance in the case of RF-negative arthritis ( $p = 0.03$ , OR = 3.04; 95 % CI [1.15–8.06]). The minor C allele ( $p = 0.03$ , OR = 2.04; 95 % CI [1.09–3.82]) and homozygous CC genotype ( $p = 0.02$ , OR = 3.34; 95 % CI [1.38–8.07]) are also associated with seronegative polyarthritis in children. Thus, the presence of this allele in the tested locus increases the likelihood of developing certain rheumatoid arthritis subtypes in adults and children and can be used to reveal individuals with genetic predisposition.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, *IL-6*, genetic polymorphism

**For citation:** Yatskiu H. A., Balshakova D. V., Tchitchko A. M., Yagur V. E., Sukalo A. V., Goncharova R. I. Influence of -174G/C *IL-6* gene polymorphism on the susceptibility to rheumatoid arthritis in children and adults in the Republic of Belarus. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 5, pp. 608–614 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-5-608-614>

**Введение.** Ревматические заболевания представлены обширной группой иммунозависимых воспалительных болезней, развивающихся из-за неадекватных реакций иммунной системы, спровоцированных сочетанным действием неблагоприятных факторов окружающей среды и генетической предрасположенности. Центральной проблемой современной ревматологии является ревматоидный артрит (РА) – системное заболевание соединительной ткани аутоиммунного характера, затрагивающее различные возрастные группы. РА, развивающийся обычно в среднем и пожилом возрасте, поражает до 1,5 % популяции; ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) проявляется у детей и подростков до 16 лет с частотой распространения до 0,6 % в популяции [1].

Несмотря на существующие различия в клинической картине РА и ЮИА, наследшие свое отражение в классификации заболеваний, считается, что в обоих случаях имеет место сдвиг баланса противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в сторону преобладания последних. Одним из таких цитокинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6), обладающий широким спектром биологической активности и необходимый, в первую очередь, для дифференциации В-клеток, реализации реакций острой фазы воспаления и иммунного ответа. Нарушение функционирования ИЛ-6 делает его одним из ключевых медиаторов при многих аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях. Так, у пациентов с РА и ЮИА уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости пораженных суставов и в плазме крови обычно повышен и коррелирует со степенью активности заболевания [2; 3].

Появление ревматоидного фактора и других аутоантител в результате индукции дифференциации В-клеток, лихорадка и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) как следствие запуска острофазных реакций, деструктивные изменения в суставах из-за активации остеокластов и высвобождения матриксных металлопротеиназ подтверждают вклад ИЛ-6 в развитие системных и локальных симптомов РА как у взрослых, так и у детей [4].

Ген *IL-6*, кодирующий данный гликопротеин, располагается на 7 хромосоме, в локусе 7p15.3. Известно, что на уровень экспрессии ИЛ-6 может влиять наличие в промоторе гена однонуклеотидных полиморфизмов, изменяющих его функциональную активность. Примером может служить трансверсия -174G/C, так как в ряде работ показано, что присутствие G аллеля связано с более высоким уровнем продукции ИЛ-6 [5]. В то же время в некоторых исследованиях обнаружен диаметрально противоположный эффект [6], либо отсутствие такового вообще [7]. Как предполагают А. J. P. Smith и S. E. Humphries [8], эти различия могут объясняться более сложным механизмом регуляции экспрессии гена с участием дистального промотора и потенциальным формированием гаплотипов, изменяющих уровень продукции интерлейкина. Данные о влиянии полиморфизма -174G/C на риск развития ревматических заболеваний детского и взрослого населения также противоречивы, как и информация о модуляции уровня экспрессии. Принимая во внимание тот факт, что частоты аллелей по данному локусу в значительной степени варьируют в разных популяциях [9], целью данной работы стало определение частоты полиморфизма -174G/C гена *IL-6* и его вклада в формирование риска развития РА и ЮИА в белорусской популяции.

**Материалы и методы исследования.** Общий объем исследуемой выборки составил 584 человека и был разделен на четыре группы: пациенты с клинически верифицированным в соответствии с классификационными диагностическими критериями Американской ревматологической ассоциации, а также новыми критериями ACR/EULAR 2010 г. диагнозом РА – 67 человек в возрасте 28–86 лет и контрольная группа здоровых доноров – 213 человек в возрасте 21–58 лет, сформированные на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, а также группа детей с установленным в соответствии с критериями ILAR диагнозом ЮИА – 126 человек в возрасте 1–17 лет и контрольная группа – 178 детей без аутоиммунных и воспалительных заболеваний, проходивших лечение в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска. Сбор биологического материала (периферической венозной крови) проводился сотрудниками медицинского учреждения после получения письменного информированного согласия. Тотальная геномная ДНК выделялась из образцов крови методом фенол-хлороформной экстракции.

Определение аллельного статуса по полиморфному локусу rs 1800795 (-174G/C) гена *IL-6* осуществляли методом ПЦР в реальном времени с флуоресцентно мечеными TaqMan-зондами [10]. Реакция проводилась в объеме 15 мкл и содержала 15 нг геномной ДНК, 1× смесь для ПЦР с Hot-Start полимеразой (Праймтех), 0,4 мкМ прямого и обратного праймеров (Праймтех) и 0,28 мкМ каждого из специфических зондов (Праймтех). После начальной денатурации в течение 10 мин при 95 °С проводили 41 цикл амплификации со следующим температурно-временным режимом: денатурация при 95 °С – 15 с, отжиг при 60 °С – 30 с и элонгация с детекцией флуоресценции на каждом цикле при 72 °С – 30 с в термоциклере CFX96 (Bio-Rad). Для оценки результатов и присвоения генотипов использовали программное обеспечение Bio-Rad CFX Maestro 1.0.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 7.0 (StatSoftInc.) и MS Excel (Microsoft Corporation). Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов в исследуемых выборках оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что частота минорного аллеля С полиморфного локуса -174G/C (rs 1800795) гена *IL-6* в контрольной выборке укладывается в диапазон частот, присущих европейским популяциям (25,5–48,5 %), но отличается от таковых для азиатов (4–11 %) [9].

Анализ распределения частот аллелей и генотипов по исследуемому локусу (табл. 1) выявил тенденцию к повышению частоты минорного аллеля С в группе пациентов с РА по сравнению с группой контроля ( $p = 0,07$ ). Для пациентов с ЮИА были обнаружены статистически значимые различия и в распределении генотипов ( $p = 0,01$ ) с увеличением достоверности в случае рецессивной модели наследования ( $p = 0,003$ ), и в распределении аллелей ( $p = 0,03$ ). Гомозиготы СС встречались у детей с ЮИА почти в 2 (OR = 2,19; 95 % CI [1,31–3,67]), а аллель С – в 1,2 раза

Т а б л и ц а 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -174G/C гена *IL-6* в группах пациентов с РА и ЮИА по сравнению с контролем

Table 1. Genotype and allele frequency distribution in the -174G/C polymorphic locus of *IL-6* gene in patients with RA and JIA as compared with controls

Генотипы/Аллели Genotypes/alleles	Частоты, % Frequencies, %		<i>p</i>	Частоты, % Frequencies, %		<i>p</i>	OR	95 % CI
	РА RA <i>n</i> = 67	Контроль (взрослые) Controls (adults) <i>n</i> = 213		ЮИА JIA <i>n</i> = 126	Контроль (дети) Controls (children) <i>n</i> = 178			
GG	23,9	32,9	0,27	23,0	25,8	0,01	0,86	0,50–1,46
GC	47,8	47,4		41,3	53,9		0,6	0,38–0,95
CC	28,3	19,7		35,7	20,3		2,19	1,31–3,67
GG+GC	71,7	80,3	0,14	64,3	79,7	0,003	0,46	0,27–0,76
G	47,8	56,6	0,07	43,7	52,8	0,03	0,69	0,50–0,96
C	52,2	43,4		56,3	47,2		1,44	1,04–2,00

чаще (OR = 1,44; 95 % CI [1,04–2,00]), чем у детей без данной патологии. Полученные данные согласуются с результатами К. Амг и соавт. в пользу повышения риска развития РА у носителей аллеля С ( $p < 0,001$ ) и гомозигот СС ( $p = 0,001$ ) из египетской популяции [11].

Стратификация пациентов по подтипам заболевания (табл. 2) позволила обнаружить следующие закономерности: гомозиготный по полиморфному аллелю вариант генотипа и непосредственно аллель С с высокой частотой представлены в группе пациентов с серонегативным артритом. Причем это справедливо как в отношении детей с полиартикулярным ЮИА ( $p = 0,02$ ; OR = 3,34; 95 % CI [1,38–8,07] для генотипов,  $p = 0,03$ ; OR = 2,04; 95 % CI [1,09–3,82] для аллелей), так и для взрослых с РА ( $p = 0,03$ ; OR = 3,04; 95 % CI [1,15–8,06] для аллелей). Как и в случае общей выборки, лучшие значения статистической значимости были получены с применением рецессивной модели наследования ( $p = 0,005$  и  $p = 0,03$  для ЮИА и РА соответственно). Примечательно, что, несмотря на неоспоримое сходство иммунно-патогенетических механизмов РА и ЮИА, именно по серологическим характеристикам между ними имеются существенные различия: у детей и подростков в подавляющем большинстве случаев диагностируют серонегативный артрит, тогда как у взрослых в 70–90 % случаев – серопозитивный [1]. В данном исследовании доля пациентов с серопозитивным РА также была высока (84,6 %), а у детей этот подтип заболевания составил всего 1,6 %. Полученные данные свидетельствуют о неодинаковом распределении аллелей локуса -174G/C между подтипами заболевания, различающимися по титру иммунологических маркёров. У детей отмечено двукратное увеличение частоты гомозиготного генотипа СС при системном ЮИА по сравнению с контролем (41,7 против 20,3 %), однако на данной выборке оно не достигло статистической значимости, т. е. пока нам не удалось выявить влияние изучаемого полиморфизма на возникновение системного заболевания, как это было ранее показано D. Fishman и соавт. по отношению к G аллелю [5]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения на более обширных выборках пациентов.

Т а б л и ц а 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -174G/C гена *IL-6* у пациентов при различных подтипах РА и ЮИА по сравнению с контролем

Т а б л и ц а 2. Genotype and allele frequency distribution in the -174G/C polymorphic locus of *IL-6* gene in patients with different RA and JIA subtypes as compared with controls

Анализируемая группа Analyzable group	n	Частоты, % Frequencies, %				
		GG	GC	CC	GG+GC	С аллель
Контроль (дети)	178	25,8	53,9	20,3	79,7	47,2
Олигоартрит ЮИА	76	27,6	42,1	30,3	69,7	51,3
Серонегативный полиартрит ЮИА	24	16,7	37,5	<b>45,8</b>	<b>54,2</b>	<b>64,6</b>
Системный ЮИА	12	16,7	41,7	41,7	58,4	62,5
Контроль (взрослые)	213	32,9	47,4	19,7	80,3	43,4
Серопозитивный РА	55	25,5	49,0	25,5	74,5	50,0
Серонегативный РА	10	10,0	40,0	50,0	<b>60,0</b>	<b>70,0</b>

Пр и м е ч а н и е. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с контролем.  
N o t e. Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) in comparison with controls are shown in bold.

Поскольку РА и ЮИА преимущественно поражают женщин и девочек, предпринята попытка проанализировать распределение генотипов/аллелей по локусу *IL-6* -174G/C в зависимости от пола (табл. 3).

Статистическая обработка данных показала отсутствие значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов при сравнении взрослых пациентов с РА и контрольной группы вне зависимости от пола, в то время как в группе девочек с ЮИА частота гомозигот СС оказалась

Т а б л и ц а 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -174G/C гена *IL-6* в зависимости от пола пациентов с РА и ЮИА по сравнению с контролем

Table 3. Genotype and allele frequency distribution in the -174G/C polymorphic locus of *IL-6* gene depending on sex of RA and JIA patients as compared with controls

Генотипы/Аллели Genotypes/alleles	Частоты, % Frequencies, %				Частоты, % Frequencies, %			
	Женщины/девочки Females				Мужчины/мальчики Males			
	ЮИА JIA	Контроль (дети) Controls (children)	РА RA	Контроль (взрослые) Controls (adults)	ЮИА JIA	Контроль (дети) Controls (children)	РА RA	Контроль (взрослые) Controls (adults)
GG	18,2	25,7	24,4	33,9	34,2	26,0	22,7	31,6
GC	46,6	56,8	51,2	50,4	28,9	52,0	40,9	43,9
CC	<b>35,2</b>	17,5	24,4	15,7	<b>36,8</b>	22,0	36,4	24,5
GG+GC	<b>64,8</b>	82,5	75,6	84,3	63,1	78,0	63,6	75,5
G	41,5	54,1	50,0	59,1	51,4	51,1	43,2	53,6
C	<b>58,5</b>	45,9	50,0	40,9	45,9	48,1	56,8	46,4

Пр и м е ч а н и е. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) с контролем.  
N o t e. Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) in comparison with controls are shown in bold.

в 2 раза выше, чем у девочек без данного заболевания ( $p = 0,04$ ; OR = 2,55; 95 % CI [1,22–5,36] с увеличением значимости до  $p = 0,01$  при использовании рецессивной модели). Частота аллеля С также была выше у девочек с ЮИА ( $p = 0,02$ ; OR = 1,66; 95 % CI [1,07–2,58]). Кроме того, наблюдалось увеличение частоты встречаемости гомозиготного генотипа СС среди мальчиков с ЮИА по сравнению с мальчиками из контрольной группы ( $p = 0,05$ ).

Хотя результаты большинства отдельных исследований указывают на отсутствие связи полиморфизма -174G/C *IL-6* с риском развития РА, мета-анализ S. A. Dağ и соавт. [9] говорит об обратном. Наши данные также свидетельствуют о вовлеченности локуса -174G/C *IL-6* в формирование предрасположенности к ЮИА и необходимости продолжения работ в данном направлении на увеличенных гомогенных выборках с учетом их этнической принадлежности.

**Заключение.** Нами показано, что полиморфный локус -174G/C гена *IL-6* оказывает влияние на формирование предрасположенности к ЮИА и РА у детского и взрослого населения белорусской популяции. Носители минорного аллеля С больше подвержены развитию серонегативного РА и полиартикулярного серонегативного ЮИА. Знания о влиянии молекулярных маркеров на риск развития и течение заболевания необходимы для выявления генетически предрасположенных групп и позволят значительно улучшить раннюю диагностику ревматоидного артрита.

#### Список использованных источников

1. Насонов, Е. Л. Ревматология: национальное руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
2. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis / T. Hirano [et al.] // European Journal of Immunology. – 1988. – Vol. 18, N 11. – P. 1797–1801. <https://doi.org/10.1002/eji.1830181122>
3. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis / B. Dasgupta [et al.] // J. Rheumatol. – 1992. – Vol. 19, N 1. – P. 22–25.
4. Cronstein, B. N. Interleukin-6: A Key Mediator of Systemic and Local Symptoms in Rheumatoid Arthritis / B. N. Cronstein // Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. – 2007. – Vol. 65, Suppl. 1. – P. S11–15.

5. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis / D. Fishman [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102, N 7. – P. 1369–1376. <https://doi.org/10.1172/jci2629>
6. IL-6 gene polymorphism is associated with protein serum level and disease activity in Polish patients with rheumatoid arthritis / J. Wielioska [et al.] // *HLA.* – 2018. – July. <https://doi.org/10.1111/tan.13355>
7. Interleukin-6-174 promoter polymorphism does not influence IL-6 production after LPS and IL-1 beta stimulation in human umbilical cord vein endothelial cells / P. Kizel [et al.] // *Cytokine.* – 2007. – Vol. 40, N 1. – P. 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.08.001>
8. Smith, A. J. P. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality / A. J. P. Smith, S. E. Humphries // *Cytokine & Growth Factor Reviews.* – 2009. – Vol. 20, N 1. – P. 43–59. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.006>
9. Interleukin-6-174G>C (rs1800795) polymorphism distribution and its association with rheumatoid arthritis: A case-control study and meta-analysis / S. A. Dar [et al.] // *Autoimmunity.* – 2017. – Vol. 50, N 3. – P. 158–169. <https://doi.org/10.1080/08916934.2016.1261833>
10. Association of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , Interleukin 6, and Interleukin 10 promoter polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic subjects / S. K. Paine [et al.] // *Retina.* – 2012. – Vol. 32, N 6 – P. 1197–1203. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31822f55f3>
11. Amr, K. Assessment of the -174G/C (rs1800795) and -572G/C (rs1800796) Interleukin 6 Gene Polymorphisms in Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis / K. Amr, R. El-Awady, H. Raslan // *Macedonian Journal of Medical Sciences.* – 2016. – Vol. 4, N 4. – P. 574–577. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2016.110>

## References

1. Nasonov E. L., Nasonova V. A. *Rheumatology: The National Guidelines.* Moscow, GEOTAR-Media, 2008. 720 p. (in Russian).
2. Hirano T., Matsuda T., Turner M., Miyasaka N., Buchan G., Tang B., Sato K., Shimi M., Maid R., Feldmann M., Kishimoto T. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *European Journal of Immunology*, 1988, vol. 18, no. 11, pp. 1797–1801. <https://doi.org/10.1002/eji.1830181122>
3. Dasgupta B., Corkill M., Kirkham B., Gibson T., Panayi G. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 1992, vol. 19, no. 1, pp. 22–25.
4. Cronstein B. N. Interleukin-6: A Key Mediator of Systemic and Local Symptoms in Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 2007, vol. 65, suppl. 1, pp. S11–15.
5. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J. S., Humphries S., Woo P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Journal of Clinical Investigation*, 1998, vol. 102, no. 7, pp. 1369–1376. <https://doi.org/10.1172/jci2629>
6. Wieliąńska J., Dratwa M., Świerkot J., Korman L., Iwaszko M., Wysoczańska B., Bogunia-Kubik K. IL-6 gene polymorphism is associated with protein serum level and disease activity in Polish patients with rheumatoid arthritis. *HLA*, 2018, July. <https://doi.org/10.1111/tan.13355>
7. Kizel P., Mako V., Prohaszka Z., Cervenak L. Interleukin-6-174 promoter polymorphism does not influence IL-6 production after LPS and IL-1 beta stimulation in human umbilical cord vein endothelial cells. *Cytokine*, 2007, vol. 40, no. 1, pp. 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.08.001>
8. Smith A. J. P., Humphries S. E. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2009, vol. 20, no. 1, pp. 43–59. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.006>
9. Dar S. A., Haque S., Mandal R. K., Sing T., Wahid M., Jawed A., Panda A. K., Akhter N., Lohani M., Areeshi M. Y., Rai G., Datt S., Bhattacharya S. N., Ramachandran V. G., Das S. Interleukin-6-174G > C (rs1800795) polymorphism distribution and its association with rheumatoid arthritis: A case-control study and meta-analysis. *Autoimmunity*, 2017, vol. 50, no. 3, pp. 158–169. <https://doi.org/10.1080/08916934.2016.1261833>
10. Paine S. K., Sen A., Choudhuri S., Mondal L. K., Chowdhury I. H., Basu A., Mukherjee A., Bhattacharya B. Association of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , Interleukin 6, and Interleukin 10 promoter polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic subjects. *Retina*, 2012, vol. 32, no. 6, pp. 1197–1203. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31822f55f3>
11. Amr K., El-Awady R., Raslan H. Assessment of the -174G/C (rs1800795) and -572G/C (rs1800796) Interleukin 6 Gene Polymorphisms in Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2016, vol. 4, no. 4, pp. 574–577. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2016.110>

**Информация об авторах**

*Яцкив Анна Андреевна* – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: a.yatskiv@igc.by.

*Большакова Дарья Валерьевна* – стажер мл. научного сотрудника. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bolshakova.d.v@tut.by.

*Чичко Алексей Михайлович* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: childill1@bsmu.by.

*Ягур Виктор Евгеньевич* – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yagur1@tut.by.

*Сукало Александр Васильевич* – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: childill1@bsmu.by.

*Гончарова Роза Иосифовна* – д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: R.Goncharova@igc.by.

**Information about the authors**

*Yatskiu Hanna Andreevna* – Junior Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: a.yatskiv@igc.by.

*Balshakova Darya Valerievna* – Trainee. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bolshakova.d.v@tut.by.

*Tchitchko Alexei Mihailovich* – Ph. D. (Medicine), Assistant professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: childill1@bsmu.by.

*Yagur Victor Evgenievich* – D. Sc. (Medicine), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yagur1@tut.by.

*Sukalo Alexander Vasilievich* – Academician, D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: childill1@bsmu.by.

*Goncharova Roza Iosifovna* – D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: R.Goncharova@igc.by.