

Взаимосвязь полиморфизма гена интерлейкина 6 с возрастом дебюта ревматоидного артрита

Аболёшина А.В., Гусева И.А., Зоткин Е.Г., Самаркина Е.Ю., Демидова Н.В.,
Мовсесян А.А., Молова К.М., Макоева М.А.

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

Генетический полиморфизм гена IL-6 (-174 G/C, rs 1800795) может влиять на экспрессию интерлейкина 6 и вносить вклад в формирование возраст-ассоциированных фенотипов ревматоидного артрита (РА).

Цель исследования — изучить распределение аллелей и генотипов гена IL-6 у больных РА в зависимости от возраста дебюта (ВД). **Материал и методы.** В исследование включено 167 пациентов с РА. В 1-ю группу вошли пациенты с ВД РА ≤45 лет (медиана ВД — 36 [29; 42] лет; n=95), во 2-ю группу — пациенты с ВД РА ≥60 лет (медиана ВД — 66,5 [62; 70] лет; n=72). Контролем служила ДНК 301 здорового донора. Всем пациентам проводилось генотипирование полиморфизмов гена IL-6 методом полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. У пациентов с ВД ≥60 лет генотип CC выявлялся чаще, чем у пациентов с ВД ≤45 лет (соответственно в 31,9 и 12,6% случаев; p=0,01). У больных РА с генотипом CC риск развития заболевания в возрасте ≥60 лет был почти в 3 раза выше по сравнению с носителями других генотипов (отношение шансов 3,25; 95% доверительный интервал 1,39–7,65; p=0,004).

Заключение. Установленная ассоциация генотипа CC полиморфизма -174 G/C гена IL-6 с развитием РА после 60 лет позволяет рассматривать данный генетический вариант в качестве предиктора возникновения РА в пожилом возрасте, что подтверждает обоснованность стратификации РА по возрастным фенотипам и открывает перспективы для разработки диагностических и превентивных подходов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; пожилой возраст; интерлейкин-6; полиморфизм гена.

Контакты: Александра Вадимовна Аболёшина; abolyoshina@yandex.ru

Для цитирования: Аболёшина АВ, Гусева ИА, Зоткин ЕГ, Самаркина ЕЮ, Мовсесян АА, Молова КМ, Макоева МА. Взаимосвязь полиморфизма гена интерлейкина 6 с возрастом дебюта ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2026;20(2):29–34. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-29-34>

Association between interleukin-6 gene polymorphism and age at onset of rheumatoid arthritis

Aboleshina A.V., Guseva I.A., Zotkin E.G., Samarkina E.Yu., Demidova N.V.,
Movsesyan A.A., Molova K.M., Makoeva M.A.

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

Genetic polymorphism of the IL-6 gene (-174 G/C, rs1800795) may affect interleukin-6 expression and contribute to the development of age-associated phenotypes of rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to study the distribution of IL-6 gene alleles and genotypes in RA patients depending on age at onset (AAO).

Material and methods. The study included 167 patients with RA. Group 1 included patients with RA AAO ≤45 years (median AAO 36 [29; 42] years; n=95); Group 2 included patients with RA AAO ≥60 years (median AAO 66.5 [62; 70] years; n=72). DNA from 301 healthy donors served as controls. All patients underwent genotyping of IL-6 gene polymorphisms using polymerase chain reaction.

Results and discussion. In patients with AAO ≥60 years, the CC genotype was detected more often than in patients with AAO ≤45 years (31.9% vs 12.6%, respectively; p=0.01). In RA patients with the CC genotype, the risk of developing the disease at the age of ≥60 years was almost three times higher compared with carriers of other genotypes (odds ratio 3.25; 95% confidence interval 1.39–7.65; p=0.004).

Conclusion. The established association of the CC genotype of the -174 G/C polymorphism of the IL-6 gene with the development of RA after 60 years allows this genetic variant to be considered a predictor of RA onset in older age, which supports the rationale for stratifying RA by age-related phenotypes and opens prospects for the development of diagnostic and preventive approaches.

Keywords: rheumatoid arthritis; older age; interleukin-6; gene polymorphism.

Contact: Aleksandra Vadimovna Aboleshina; abolyoshina@yandex.ru

For citation: Aboleshina AV, Guseva IA, Zotkin EG, Samarkina EYu, Demidova NV, Movsesyan AA, Molova KM, Makoeva MA. Association between interleukin-6 gene polymorphism and age at onset of rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(2):29–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-29-34>

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Важной клинической особенностью РА является его значительная гетерогенность, которая проявляется в том числе в вариабельности возраста дебюта (ВД) заболевания. Эпидемиологические исследования показывают, что пик заболеваемости РА приходится на средний возраст (30–50 лет), с дополнительным увеличением числа новых случаев в пожилом возрасте (>60 лет) — так называемый РА с поздним дебютом [2].

Хотя точная причина возникновения РА до сих пор неизвестна, многочисленные исследования указывают на сочетание внешнесредовых и генетических факторов [3]. По современным данным, важную роль в патогенезе РА играет дисбаланс в продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста и других активных молекул, в связи с чем изучение генов, кодирующих работу цитокинов, представляет особый интерес [4].

Одним из ключевых цитокинов, участвующих в поддержании воспаления при РА, является интерлейкин (ИЛ) 6 [5]. ИЛ6 — плеiotропный цитокин, синтезируемый клетками иммунной системы (нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами, моноцитами и НК-клетками), а также фибробластами, остеобластами, клетками эндотелия [6]. К прогрессирующему повреждению костных структур при РА приводят следующие основные эффекты: активация лейкоцитов, стимуляция синовиоцитов и созревания остеокластов [7], индукция дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов с последующей продукцией аутоантител, стимуляция гепатоцитов к выработке белков острой фазы воспаления, таких как СРБ, фибриноген, сывороточный амилоидный белок А и др. Эти изменения обуславливают повышение активности РА и развитие системных проявлений [8].

Известно, что у пациентов с РА уровень ИЛ6 повышен в сыворотке крови и синовиальной жидкости [9], а, по данным ряда исследований, уровень ИЛ6 в крови коррелирует с активностью РА [10] и рентгенологическим прогрессированием [11].

Полиморфизмы в промоторной области гена *IL-6*, расположенного на коротком плече хромосомы 7 (7p21), могут приводить к межиндивидуальным вариациям транскрипции и экспрессии белка. Наиболее изученным полиморфизмом гена *IL-6* является однонуклеотидный полиморфизм *rs1800795*, который представляет собой замену одного нуклеотида: гуанина (G) на цитозин (C) в позиции -174 [12]. В российском исследовании, проведенном на когорте пациентов с длительностью РА до 2 лет, установлена взаимосвязь полиморфизма гена *IL-6* -174G/C (*rs1800795*) с маркерами активности и прогрессирования РА: СРБ, числом припухших суставов (ЧПС), индексом DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ) и общим счетом Шарпа, а также с ВД РА. Так, ВД РА был статистически значимо выше у носителей генотипа C/C ($n=20$, $57,9 \pm 11,1$ года) по сравнению с носителями генотипа C/G ($47,9 \pm 11,8$ года) и генотипа G/G ($47,4 \pm 12,34$ года), $p=0,005$ [13].

Результаты зарубежных исследований показали, что присутствие аллеля G в позиции -174 промоторной области гена *IL-6* увеличивает транскрипционную активность и, следовательно, уровни этого цитокина в сыворотке и синовиальной

жидкости у пациентов с РА [14], а в исследовании F. Ceccarelli и соавт. [15] у пациентов, у которых имелся аллель -174G, наблюдались более высокая активность заболевания по индексу DAS28 и более высокие темпы рентгенологического прогрессирования.

В настоящее время накоплен значительный объем данных, свидетельствующих об ассоциации генетических полиморфизмов гена *IL-6* с риском развития РА в целом, но результаты многих исследований часто противоречивы и зависят от этнической принадлежности изучаемой популяции [16–19]. Вопрос о влиянии полиморфизмов гена *IL-6* на фенотипические особенности РА, в частности на ВД заболевания, практически не изучен. Можно предположить, что определенные аллельные варианты, ассоциированные с повышенной продукцией этого цитокина, могут способствовать более раннему началу заболевания, и наоборот, другие генетические варианты могут быть связаны с более поздним дебютом.

Современные данные свидетельствуют о существовании возраст-ассоциированных фенотипов РА, различающихся по иммунологическому профилю, клинической картине и прогнозу [20, 21]. Определение генетических маркеров, ассоциированных с ВД РА, может иметь важное практическое значение, которое заключается в более раннем выявлении пациентов группы риска с потенциально более тяжелым течением болезни, что позволит персонализировать подходы к терапии.

Цель исследования — изучить распределение аллелей и генотипов гена *IL-6* у больных РА в зависимости от ВД, а также оценить их значимость в качестве молекулярно-генетического маркера предрасположенности к развитию РА в пожилом возрасте.

Материал и методы. В исследование включено 108 пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2022–2023 гг., которые были включены в фундаментальную тему FURS-2022-008 (государственное задание №1021051503137-7). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №24 от 01.12.2022). Для увеличения выборки в анализ было дополнительно включено 59 пациентов из программы «Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение (РАДИКАЛ)», у которых длительность заболевания не превышала 2 лет.

Общая характеристика пациентов при включении представлена в табл. 1. На момент включения в исследование медиана длительности РА составляла 12 [5,5; 22,5] лет, среди пациентов преобладали лица женского пола (76,1%). Большинство пациентов были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ, 67,6%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП, 59,3%), при этом более половины пациентов (52%) были позитивны по обоим типам аутоантител.

Больные были распределены в две группы в зависимости от ВД заболевания: 1-ю группу составили пациенты с ВД РА от 18 до 45 лет включительно ($n=95$), 2-ю группу — с ВД РА 60 лет и старше ($n=76$). Контролем служила ДНК 301 здорового донора крови. Доноры не имели аутоиммунной патологии, были сопоставимы по полу и возрасту с группой больных.

У всех пациентов при поступлении брали образцы венозной крови в пробирки с K₂EDTA и хранили замороженными при -70 °С до выделения ДНК и генотипирования. Генотипирование полиморфизмов гена *IL-6* (-174 G/C, *rs 1800795*) выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флуоресцентными метками (НПК «Синтол», Россия). Генотипирование проводилось согласно инструкции фирмы-изготовителя наборов. Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов выполнялись на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка данных. Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при отсутствии нормального распределения в группах — как медиана с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (в %). Различия в распределении аллелей и генотипов между группами оценивали по величине критерия независимости χ^2 . Для оценки меры риска развития болезни вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) с помощью логистического регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При сравнительном анализе 167 пациентов с РА выявлены значимые различия между группами с ранним (≤ 45 лет) и поздним (≥ 60 лет) ВД. Несмотря на сопоставимость по полу и длительности заболевания ($p > 0,05$), серологический профиль пациентов различался: пациенты с ВД ≤ 45 лет включительно были значимо чаще позитивны по АЦЦП, чем пациенты с поздним ВД (66,3 и 50,0% соответственно; $p = 0,034$). При этом в группе пациентов с поздним дебютом РА отмечались значимо более высокий уровень СРБ ($p = 0,023$) и выраженные функциональные нарушения по НАQ ($p = 0,015$). ЧПС и ЧБС, индекс DAS28-СРБ значимо не различались между группами (табл. 2).

Распределение генотипов полиморфных вариантов гена *IL-6* (*rs 1800795*) CC, CG и GG статистически значимо различалось в двух группах больных ($p = 0,01$; табл. 3). Минорный генотип CC чаще, чем генотипы GG + GC выявлялся в группе с ВД ≥ 60 лет по сравнению с группой с ВД ≤ 45 лет (в 31,9 и 12,6% случаев; $p = 0,002$) и с контрольной группой (в 31,9 и 17,9% случаев соответственно; $p = 0,01$; см. рисунок).

При сравнении с контрольной группой у больных РА, носителей генотипа CC, риск развития заболевания в возрасте

Таблица 1. Общая характеристика больных РА (n=167)
Table 1. General characteristics of RA patients (n=167)

Показатель	Значение
Пол: женщины/мужчины, n (%)	127 (76,1)/40 (23,9)
ВД, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	44 [33; 65]
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [5,5; 22,5]
РФ+, n (%)	113 (67,6)
АЦЦП+, n (%)	99 (59,3)
РФ+, АЦЦП+, n (%)	87 (52)
Эрозивный артрит, n (%)	64 (38,3)
Скованность, мин, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [20; 120]
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 9]
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [6; 15]
СРБ, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,05 [1,9; 23,17]
DAS28-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2,2; 4,6]
РФ, МЕд/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,7 [9,5; 177]
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29,75 [1,9; 100]
НАQ, $M \pm SD$	1,075 $\pm$ 0,716

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов; НАQ (Health Assessment Questionnaire) — опросник для оценки функциональной способности в повседневной жизни.

≥ 60 лет был почти в 3 раза выше по сравнению с носителями генотипов GG + GC (ОШ 3,25 [1,39; 7,65]; $p = 0,004$).

Для выявления ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма гена *IL-6* с клинико-лабораторными параметрами был проведен корреляционный анализ, который не выявил статистически значимых различий.

Обсуждение. Ассоциация полиморфизма гена *IL-6* -174G/C (*rs 1800795*) с предрасположенностью к РА неоднократно подтверждалась в генетических исследованиях, однако эти данные противоречивы, поскольку распределение полиморфных вариантов генов различается в зависимости от изучаемой популяции. Так, по данным исследования случай-контроль, проведенного в Дели (Индия), носительство аллеля С у пациентов с РА встречалось чаще, чем в группе контроля (ОШ 0,1928; 95% ДИ 0,0926—0,3928; $p = 0,00001$), а генотип CC был связан с повышенным риском развития РА у жителей Северной Индии (ОШ 40,902; 95% ДИ 2,208—757,6; $p = 0,013$). Представленный теми же авторами метаанализ, включавший 12 исследований, выполненных на азиатской, европеоидной и смешанной популяциях, показал, что генотип CC был ассоциирован с риском развития РА в азиатской популяции (ОШ 4,886; 95% ДИ 1,830—13,043; $p = 0,002$), однако это не подтвердилось в исследовании, проведенном на европеоидной популяции (ОШ 1,138; 95% ДИ 0,809—1,600; $p = 0,458$) [16]. Напротив, исследования в турецкой и мексиканской популяциях, продемонстрировали, что полиморфизм гена *IL-6* -174G/C (*rs 1800795*) не был ассоциирован с риском развития РА [17, 18]. В работе российских авторов также не выявлено статистически значимых различий в распределении

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов с ранним и поздним дебютом РА
Table 2. Comparative clinical and laboratory characteristics of patients with early- and late-onset RA

Показатель	1-я группа (n=95), ВД РА ≤45 лет	2-я группа (n=72), ВД РА ≥60 лет	p
Пол: женщины/мужчины, n (%)	75 (78,9)/20 (21,1)	52 (72,2)/20 (27,8)	0,314
ВД, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [29; 42]	66,5 [62; 70]	0,000
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [7; 22]	8 [5; 24]	0,167
РФ+, n (%)	66 (69,5)	47 (65,3)	0,566
АЦЦП+, n (%)	63 (66,3)	36 (50)	0,034
РФ+, АЦЦП+, n (%)	55 (57,9)	32 (44,4)	0,085
Эрозивный артрит, n (%)	33 (34,7)	31 (43,06)	0,274
Скованность, мин, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [30; 120]	52,5 [16,25; 120]	0,662
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 9]	6 [3; 10]	0,441
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 15]	10 [7; 15]	0,488
СРБ, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,6 [1,1; 19]	10,6 [3; 24]	0,023
DAS28-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,98 [2,08; 4,28]	3,06 [2,4; 5,3]	0,239
РФ, МЕд/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	44,9 [9,5; 167]	49 [9,5; 180]	0,920
АЦЦП, Ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,8 [3,25; 100]	11,4 [0,7; 100]	0,117
HAQ, M±SD	0,95±0,68	1,23±0,73	0,015

частот генотипов и аллелей между пациентами с РА и здоровыми донорами, но при стратификации по возрасту была обнаружена взаимосвязь вышеуказанного полиморфизма с ВД РА [19].

Имеющиеся данные о связи полиморфизма гена *IL-6 -174G/C* с ВД РА малочисленны. Предполагают, что носительство одних и тех же генетических вариантов может играть как защитную роль, так и способствовать развитию заболевания в том или ином возрасте. Так, по данным проведенного в Великобритании исследования случай-контроль, полиморфизм гена *IL-6 -174G/C* был в значимой степени ассоциирован с предрасположенностью к системному ювенильному ревматоидному артриту, причем эта связь была наиболее сильна у детей с началом заболевания в возрасте <5 лет. В данной группе пациентов распределение генотипов существенно отличалось от такового в контрольной группе: на-

блюдалось значимое преобладание гетерозиготного генотипа GC (64% против 44%) и статистически значимое снижение частоты гомозиготного генотипа CC (7% против 18%; для общего распределения генотипов $p=0,01$). При этом гомозиготный генотип CC был значимо ассоциирован с меньшим риском развития РА (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,12–0,98; $p=0,04$) [22].

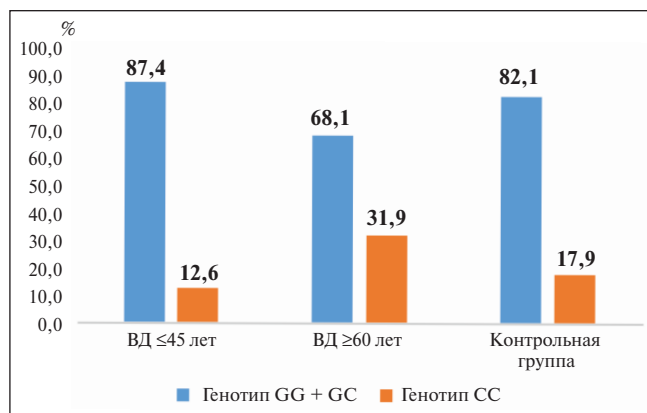
Интересно, что в исследовании, проведенном в Республике Беларусь, были получены альтернативные данные об ассоциации полиморфизма гена *IL-6 -174G/C* с РА и ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). У пациентов с ЮИА была установлена его значимая связь с риском развития заболевания: гомозиготный генотип CC (ОШ 2,19; 95% ДИ 1,31–3,67; $p=0,01$) и аллель C (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,04–2,00; $p=0,03$) у них встречались значимо чаще, чем в контрольной группе. При этом у взрослых с РА эта ассоциация не достигала статистической значимости [23].

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей полиморфизма *-174 G/C (rs1800795)* гена *IL-6* у больных РА в зависимости от ВД, n (%)
Table 3. Frequency of genotypes and alleles of the *-174 G/C (rs1800795)* polymorphism of the *IL-6* gene in RA patients depending on AAO, n (%)

Генотипы/аллели <i>-174 G/C</i>	1-я группа (n=95), ВД ≤45 лет	2-я группа (n=72), ВД ≥60 лет	Контрольная группа (n=301)	ВД ≤45 лет по сравнению с ВД ≥60 лет, p
GG	36 (37,9)	25 (34,7)	85 (28,3)	
GC	47 (49,5)	24 (33,4)	162 (53,8)	0,01
CC	12 (12,6)	23 (31,9)	54 (17,9)	
G	119 (62,6)	74 (51,4)	332 (55,1)	0,04
C	71 (37,4)	70 (48,6)	270 (44,9)	

Следует отметить, что РА и ЮИА являются разными нозологическими формами, которые могут различаться в индуктивной и эффекторной фазах патогенеза, в связи с чем нельзя исключать различную роль полиморфизма гена *IL-6 -174G/C (rs1800795)* при этих заболеваниях. Например, в исследовании М. Pascual и соавт. [24] не выявлено существенных различий в распределении генотипов и частот аллелей *IL-6 -174G/C (rs1800795)* между пациентами с РА и здоровыми донорами. Однако авторы заключили, что генотип *IL-6* может влиять на ВД заболевания. Так, были обнаружены значимые различия в среднем ВД у пациентов, гомозиготных по аллелю С ($43,2 \pm 16$ лет) и по аллелю G ($51,25 \pm 12$ лет), $p=0,03$, для гетерозигот CG он составлял $48,8 \pm 13$ лет.

Наше исследование продемонстрировало статистически значимые различия в распределении генотипов между пациентами с ранним и поздним дебютом РА, что подтверждает генетическую гетерогенность заболевания в зависимости от ВД. Выявлено, что генотип CC полиморфизма *-174 G/C* в гене *IL-6* является значимым фактором риска возникновения РА в возрасте ≥ 60 лет. Это позволяет рассматривать данный генетический вариант в качестве предиктора развития РА в пожилом возрасте, что может послужить основанием для выделения отдельного фенотипа РА с началом в пожилом возрасте [25]. Кроме того, нами было обнаружено, что у пациентов с ВД ≥ 60 лет, в отличие от больных с ранним дебютом, РА характеризовался более высоким уровнем СРБ, при этом частота выявления АЦЦП в этой группе была статистически значимо ниже. Несмотря на сопоставимые значения по HAQ в обеих группах, функциональные нарушения по HAQ были значительно более выражены у пациентов с поздним дебютом. Таким образом, можно сделать вывод, что РА с началом в старшей возрастной группе ассоциирован с более высоким острофазовым ответом и функциональными нарушениями, но с менее выраженным аутоиммунным компонентом. Результаты нашего исследования не противоречат данным, предоставленным другими авторами [26, 27].



Сравнение частоты генотипов CC и GG + GC в исследуемых группах
Comparison of the frequency of CC and GG + GC genotypes in the study groups

Также важным аспектом нашего исследования было изучение связи полиморфизма гена *IL-6 -174G/C (rs1800795)* с такими фенотипическими признаками заболевания, как РФ, АЦЦП, наличие эрозий. Однако статистически значимой связи между этими параметрами выявлено не было. Это подтверждается данными отечественных и зарубежных исследований [17, 19].

Заключение. Результаты настоящего исследования указывают на то, что изученный полиморфизм играет важную роль в качестве генетического маркера предрасположенности к РА в пожилом возрасте и это подчеркивает обоснованность выделения фенотипов РА в зависимости от ВД. В перспективе изучение генетической предрасположенности к развитию РА может способствовать разработке более точных алгоритмов для оценки индивидуального риска и превентивных стратегий в ревматологии в зависимости от возраста больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2020.
- Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum.* 1999 Mar;42(3):415-20. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<415::AID-ANR4>3.0.CO;2-Z.
- Kurky J, Besenyei T, Laki J, et al. Genetics of rheumatoid arthritis — a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013 Oct; 45(2):170-9. doi: 10.1007/s12016-012-8346-7.
- Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014 Feb 20; 506(7488):376-81. doi: 10.1038/nature12873.
- Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:698313. doi: 10.1155/2014/698313.
- Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 Nov;2(11):619-26. doi: 10.1038/ncprheum0338.
- Malysheva K, de Rooij K, Lowik CW et al. Interleukin 6/Wnt interactions in rheumatoid arthritis: interleukin 6 inhibits Wnt signaling in synovial fibroblasts and osteoblasts. *Croat Med J.* 2016 Apr 23;57(2):89-98. doi: 10.3325/cmj.2016.57.89.
- Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:1-21. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806.
- Magyari L, Varszegi D, Kovacs E, et al. Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications. *World J Orthop.* 2014 Sep 18;5(4):516-36. doi: 10.5312/wjo.v5.i4.516.
- Wang J, Platt A, Upmanyu R, et al. IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *BMJ Open.* 2013 Aug 19;3(8):e003199. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003199.
- Kotake S, Sato K, Kim KJ, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996 Jan;11(1): 88-95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113.
- Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2000 Jun 16;275(24):18138-44. doi: 10.1074/jbc.M000379200.
- Guseva I, Demidova N, Soroka N, et al. IL-6(-174G/C) and MCP-1(-2581A/G) gene polymorphisms are associated with radiographic joint damage and disease activity in patients with early rheumatoid arthritis: a two-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(Suppl.3):661.
- Wielinska J, Dratwa M, Swierkot J, et al. Interleukin 6 gene polymorphism is associated with protein serum level and disease activity in

- Polish patients with rheumatoid arthritis. *HLA*. 2018 Dec;92 Suppl 2:38–41. doi: 10.1111/tan.13355.
15. Ceccarelli F, Perricone C, Fabris M, et al. Transforming growth factor 869C/T and interleukin 6 -174G/C polymorphisms relate to the severity and progression of bone-erosive damage detected by ultrasound in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jul 8;13(4):R111. doi: 10.1186/ar3396.
16. Dar SA, Haque S, Mandal RK et al. Interleukin-6-174G > C (rs1800795) polymorphism distribution and its association with rheumatoid arthritis: A case-control study and meta-analysis. *Autoimmunity*. 2017 May;50(3):158–169. doi: 10.1080/08916934.2016.1261833.
17. Arman A, Coker A, Sarioz O, et al. Lack of association between IL-6 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis in Turkish population. *Rheumatol Int*. 2012 Jul;32(7):2199–201. doi: 10.1007/s00296-011-2057-x.
18. Zavaleta-Muniz SA, Martin-Marquez BT, Gonzalez-Lopez L, et al. The -174G/C and -572G/C interleukin 6 promoter gene polymorphisms in mexican patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:959084. doi: 10.1155/2013/959084.
19. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):21–30.
20. Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Гриннева ГИ и др. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):140–146.
21. Satybaldyev AM, Demidova NV, Gridneva GI et al. Clinical characteristics of three cohorts of patients with early- and late-onset rheumatoid arthritis (at 50 years or older). Generalization of 40 years' experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2020;58(2):140–146. (In Russ.).
22. Innala L, Berglin E, Möller B, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: A prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Apr 14;16(2):R94. doi: 10.1186/ar4540.
23. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998 Oct 1;102(7):1369–76. doi: 10.1172/JCI2629.
24. Яцкив АА, Большакова ДВ, Чичко АМ и др. Влияние полиморфизма -174G/C гена IL-6 на вероятность развития ревматоидного артрита у детского и взрослого населения Республики Беларусь. Доклады национальной академии наук Беларуси. 2018;62(5):608–614.
25. Yatskiv AA, Bol'shakova DV, Chichko AM, et al. 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*. 2018;62(5):608–614.
26. Pascual M, Nieto A, Matarón L, et al. IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Genes Immun*. 2000 Jun;1(5):338–40. doi: 10.1038/sj.gene.6363677.
27. Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Jan;10(1):3–11. doi: 10.1177/1759720X17740075.
28. Zhang JF, Ye XL, Duan M, et al. Clinical characteristics of elderly and younger onset rheumatoid arthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020 Dec 22;100(47):3788–3792. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200506-01439.
29. Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, et al. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):748–764. doi: 10.1093/rheumatology/key165.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.11.2025/18.01.2026/23.01.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы FURS-2022-008 (государственное задание №1021051503137-7). Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the fundamental research project FURS-2022-008 (state assignment №1021051503137-7).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Аболёшина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Демидова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>

Мовсесян А.А. <https://orcid.org/0009-0002-3473-2480>

Молова К.М. <https://orcid.org/0009-0005-9730-8224>

Макоева М.А. <https://orcid.org/0000-0003-3468-8707>