

## ... ГЕНЕТИКА ... GENETICS ...

УДК: 576.316:616.72 – 002 – 053.21.5

### Особенности ассоциирования акроцентрических хромосом у больных ревматоидным артритом Н.В.Багацька<sup>1,2</sup>, Е.В.Медзяновська<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН» (Харьков, Украина)

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина (Харьков, Украина)  
iozdp@ukrpost.ua, n\_bagatskaya@mail.ru

У детей, больных ревматоидным артритом, изучены особенности ассоциирования акроцентрических хромосом. Из 3054 проанализированных метафазных пластинок в 1981 (64,9%) регистрировались метафазы с ассоциирующими акроцентрическими хромосомами, а в 1073 (35,1%) метафазных пластинках акроцентрики не вступали в ассоциации вообще. Наиболее часто ассоциировали две акроцентрические хромосомы (80,9%), реже – три и четыре хромосомы (15,6% и 3,0% соответственно,  $p < 0,001$ ). В единичных случаях регистрировались ассоциации, состоящие из пяти (0,5%) и шести (0,02%) акроцентриков. Полученные данные свидетельствуют о снижении ассоциативной способности акроцентрических хромосом у больных с ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** *ревматоидный артрит, дети, акроцентрические хромосомы, ассоциации.*

### Особливості асоціювання акроцентричних хромосом у хворих на ревматоїдний артрит Н.В.Багацька, О.В.Медзяновська

У дітей, хворих на ревматоїдний артрит, досліджено особливості асоціювання акроцентричних хромосом. Из 3054 проаналізованих метафазних пластинок в 1981 (64,9%) реєструвалися метафазы з асоціюючими акроцентричними хромосомами, а в 1073 (35,1%) метафазах акроцентрики не вступали в асоціації взагалі. Найбільш часто асоціювали дві акроцентричні хромосоми (80,9%), рідше – три і чотири хромосоми (15,6% і 3,0% відповідно,  $p < 0,001$ ). В поодиноких випадках реєструвалися асоціації, які склалися з п'яти (0,5%) і шести (0,02%) акроцентриків. Отримані дані свідчать про зниження асоціативної здатності акроцентричних хромосом у хворих на ревматоїдний артрит.

**Ключові слова:** *ревматоїдний артрит, діти, акроцентричні хромосоми, асоціації.*

### Some peculiarities of acrocentric chromosomes association in patients with rheumatoid arthritis N.V.Bagatskaya, E.V.Medzanovskaya

Some peculiarities of acrocentric chromosomes (AC) association have been studied in children with rheumatoid arthritis (RA). Out of 3054 of the analyzed metaphase plates metaphases with associating AC were registered in 1981 cases (64.9%), whereas in 1073 (35.1%) of the plates acrocentrics have not formed any associations. It was revealed that two AC (80.9%) was the most frequent association type, while three and four chromosomes association types were observed less frequent (15.6% and 3.0%, respectively,  $p < 0.001$ ). In certain particular cases the associations consisting of five (0.5%) or six (0.02%) acrocentrics were registered. The obtained data testify to a decrease in the associative aptitude of AC in patients with RA.

**Key words:** *rheumatoid arthritis, children, acrocentric chromosomes, associations.*

#### Введение

В настоящее время заболеваемость ревматическими болезнями суставов в мире составляет 15–20%. В Украине ревматические болезни занимают третье место по распространенности после заболеваний органов кровообращения и пищеварения и регистрируются у 9,5%, т.е. у более 4 млн. человек (Коваленко, Шуба, 2003). Среди воспалительных заболеваний суставов ревматоидный

артрит (РА) занимает первое место по распространенности, его частота на мировом уровне составляет около 1% (Алексеева, Литвицкий, 2007; Фоломеева и др., 2008). В Украине этот показатель в среднем составляет 0,42%, причем у детей до 15 лет частота РА – 0,05%; у подростков 15–18 лет – 0,16% (Коваленко, 2005).

Согласно современным представлениям в возникновении РА существенная роль принадлежит как средовым, так и наследственным факторам. Роль генетических факторов подтверждается семейным накоплением РА, высокой частотой патологии у родственников пробандов I–III степеней родства, большей предрасположенностью лиц женского пола к РА (Беневоленская и др., 1989). В литературе достаточно широко обсуждается вопрос о генетических маркерах РА. Благодаря использованию методов современной генетики было установлено, что значительную роль в предрасположенности к развитию РА играют антигены системы гистосовместимости (HLA) (Шарапова, 2004). Выявлено, что среди больных РА достоверно чаще, чем в популяции, встречались антигены A1, A28, B12, B27, B40, DR1, DR4, DR5, DR8 (Senkeiehl et al., 2005; McAllister et al., 2011). Установлена корреляционная связь между наиболее информативными, прогностически значимыми дерматоглифическими признаками, антигенами системы HLA-B27, B40, DR1, DR4, и абсолютными размерами С-гетерохроматиновых сегментов 1 и 9 хромосомы у больных РА (Багацкая, 1991; Лебедь, 1998), что позволяет считать их генетическими маркерами заболевания. Среди генетических факторов особое внимание привлекает исследование хромосомного аппарата у больных с РА. Данный вопрос изучается как с позиций оценки частоты хромосомных aberrаций при этом заболевании, так и с позиций оценки стабильности генома больных. Принимая во внимание, что РА – аутоиммунное заболевание, вполне закономерно предположить, что нарушения иммунитета и метаболизма могут способствовать повышению ассоциативной способности хромосом, что, в свою очередь, может привести к повышению уровня хромосомных нарушений.

Изучение закономерностей образования ассоциаций акроцентрических хромосом (ААХ) человека давно привлекало к себе внимание ученых. Следует отметить, что исследования были направлены на выяснение числа и групповой принадлежности хромосом, образующих ассоциации; ассоциирования акроцентрических хромосом (АХ) со специфическими районами других хромосом; ААХ в клетках разного типа (Прокофьева-Бельговская, 1986).

Впервые феномен ассоциирования акроцентрических хромосом был описан в 1961 г. Fergusson-Smith и Handmaker и получил название «спутничная ассоциация». Известно, что короткие плечи АХ включают гетерохроматин, который состоит из разных видов сателлитной ДНК (классической сатДНК, бета-сателлитной, гамма-сателлитной ДНК и др. редких семейств) (Ворсанова и др., 2008). Важнейшим фактором, который обуславливает и стимулирует ассоциацию коротких плеч АХ между собой, является конъюгация в интерфазном ядре гомологичных локусов ГР, входящих в состав этих плеч, кроме того имеет значение и длина нити спутника. Хромосомы с более длинной нитью – ядрышковой перетяжкой – вступают в ассоциацию с большей частотой, чем хромосомы с короткой спутничной нитью (Balisek et al., 1982). Особенно отчетливо этот феномен выражен у гомологичных хромосом; в то же время хромосома редко участвует в ассоциации, если в ее коротком плече есть короткая ядрышковая перетяжка, «сидящий спутник» или его делеция, что позволило авторам сделать аргументированный вывод о том, что морфологические изменения спутничной нити связаны с активностью ядрышкового организатора (ЯО). С активностью ЯО связывают и процесс синтеза рРНК, и другие важные процессы функционирования ядра, такие как транспорт различных видов РНК из ядра в цитоплазму. Так как из РНК впоследствии в цитоплазме формируются рибосомы, ААХ рассматривают как специфический показатель структуры и функции интерфазного ядра. Если ядрышки в интерфазном ядре имеют тенденцию к слиянию, то этот процесс приводит к взаимной ориентации и сближению коротких плеч АХ (Фролов и др., 1993). Отсюда возможно и возникновение хромосомных aberrаций у лиц с высоким уровнем ААХ (Минина, 2000). В работе В.И.Мининой показана взаимосвязь между уровнем хромосомных aberrаций и активностью ЯО у рабочих коксохимического производства. Следовательно, ассоциации коротких плеч АХ пяти пар акроцентрических хромосом (13, 14, 15, 21 и 22) обусловлены эктопической конъюгацией ГР, богатых сатДНК, входящей в их состав, и локализацией в них ЯО с рибосомными генами, кодирующими 28S и 18S РНК.

Установлено, что частота ААХ изменяется при нарушении кариотипа (например, при синдроме Дауна), при онкогенных заболеваниях, а также в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности. Частоту ААХ связывают с интенсивностью пролиферации лимфоцитов периферической крови, так как в активно делящихся клетках ассоциаций нет или они представлены двумя АХ. Ряд исследователей (Бучинская, Полищук, 2001; Трубникова, 2006) в своих работах показали, что у онкологических больных наблюдается повышенная ассоциативная способность

хромосом, которая может приводить к нерасхождению АХ в митозе, вследствие чего могут возникать различные хромосомные перестройки (реципрокные транслокации, делеции и т.д.). В экспериментах, проведенных с действием X-лучей на хромосомы лейкоцитов крови человека *in vitro*, была установлена неслучайность вовлечения разных хромосом в формирование дицентрических хромосом (Бочков, Чеботарев, 1989). Это особо отчетливо выражено в высокой частоте выявления дицентрических хромосом, состоящих из АХ группы D (D/D). Таким образом, следствием ААХ могут быть неоднократно описанные у разных индивидов транслокации D/D, D/G, C/C. Эти транслокации также приводят к трисомии по одному из акроцентриков (Прокофьева-Бельговская, 1986).

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилась оценка ассоциативной способности акроцентрических хромосом в лимфоцитах периферической крови больных ревматоидным артритом.

### Материалы и методы исследования

Цитогенетическое исследование проведено у 33 детей обоего пола, больных РА, (основная группа) и 25 здоровых сверстников (контрольная группа) в возрасте от 5 до 17 лет, обследованных в ГУ «ИОЗДП НАМН».

Культивирование лимфоцитов периферической крови проводилось по стандартной схеме (ISCN, 1995; Зерова-Любимова, Горовенко, 2003). Постановка культуры включала следующие этапы: культивирование лимфоцитов периферической крови, стимулированных фитогемагглютинином (Sigma, Германия) в смеси питательной среды RPMI 1640 и эмбриональной телячьей сыворотки в течение 72 часов в термостате при +37°C. За 2 часа до окончания культивирования проводили остановку митозов на стадии метафазы внесением колхицина в смесь в конечной концентрации 0,1 мкг/мл. Следующим этапом была обработка культуральной смеси гипотоническим раствором хлорида калия (0,075 М). Фиксировали клетки смесью этанола и ледяной уксусной кислоты (соотношение 3:1) в течение 40 минут. Препараты готовили путем раскапывания клеточной суспензии на мокрые охлажденные стекла и высушивали над пламенем горелки. Проводилось рутинное и GTG-окрашивание красителем Гимза.

Анализировали от 50 до 100 метафазных пластинок с определением ассоциативной способности АХ. Всего проанализировано 3054 метафазных пластинок у больных РА и 2319 пластинок у здоровых сверстников. За ассоциацию между акроцентрическими хромосомами принимали случаи, когда их короткие плечи были взаимно ориентированы и примыкали друг к другу или находились на расстоянии, не превышающем диаметра хроматиды. В исследовании учитывались: уровень ААХ; среднее количество ассоциаций на клетку; общее и среднее число хромосом, участвующих в ассоциации (СЧААХ), распределение ассоциаций по числу и групповой принадлежности АХ. Коэффициент СЧААХ рассчитывали как отношение общего количества хромосом, вступающих в ассоциации, к общему числу проанализированных клеток.

Метафазные пластинки изучались с помощью бинокулярного микроскопа Leica СМЕ (Австрия), окуляр 10×18, объектив 100×, бинокулярная насадка 1,25×.

Статистические расчеты выполнены на PC с использованием прикладного пакета программ Excel, «SPSS Statistics 17,0». Для выявления значимости различий между сравниваемыми показателями использовали критерий Стьюдента (Атраментова, Утевская, 2008).

### Результаты и обсуждение

Результаты цитогенетического анализа показали, что у детей основной группы и у здоровых сверстников кариотип соответствовал нормальному женскому – 46, XX или нормальному мужскому – 46, XY. Процент клеток с ассоциациями составил  $64,9 \pm 0,9$  %, а среднее количество ассоциаций на клетку – 0,90, что не превышало частоту данного показателя у здоровых лиц – 1,07 (Фролов и др., 1993).

Всего в ассоциации было вовлечено 6167 акроцентрических хромосом. Среднее число ассоциирующих акроцентрических хромосом (СЧААХ) на клетку составило 2,02, что в 1,7 раз реже, чем у здоровых сверстников – 3,36 (Фролов и др., 1993). По числу АХ все варианты ассоциаций были подразделены на 5 групп, причем максимальное число хромосом, вступивших в ассоциацию в данном случае, было шесть (всего одна такая клетка). Наиболее частыми были ассоциации, состоящие из двух акроцентрических хромосом –  $80,9 \pm 0,7$  %, далее следовали ассоциации, состоящие из трех АХ –  $15,6 \pm 0,7$  %, четырех АХ –  $3,0 \pm 0,3$  %, пяти –  $0,5 \pm 0,1$  % и шести –  $0,02 \pm 0,01$  % ААХ (рис.).

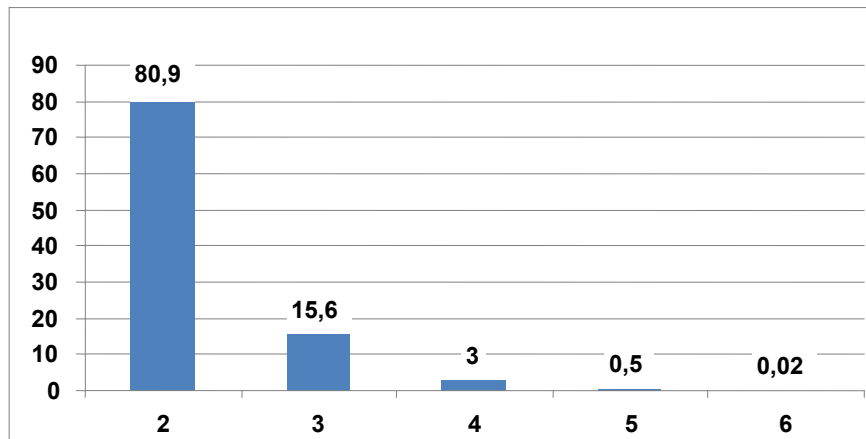


Рис. Число ассоциируемых акроцентрических хромосом в лимфоцитах периферической крови больных ревматоидным артритом, %

Более частое определение классов лимфоцитов с двумя и тремя ассоциирующими акроцентрическими хромосомами (КЛ<sub>2</sub>, КЛ<sub>3</sub>) можно объяснить тем, что ААХ являются следствием слияния гомологичного ядрышкового материала в интерфазном ядре, поэтому большинство ассоциирующих групп состоит из двух и трех ААХ. При слиянии ядрышек между ЯОР акроцентриков устанавливается связь, состоящая из белковых, РНК-ковых, ДНК-ковых нитей, причем она прочнее при ассоциации двух или трех, чем более хромосом (Микельсаар, 1979).

В ряде работ показано, что наиболее часто в ассоциации вступают акроцентрические хромосомы 13, 14 (группа D) и 21 (группа G). Поэтому мы определяли частоту и групповую принадлежность хромосом, участвующих в ассоциации: 13 хромосома – 22,6%; 14 – 21,8%; 15 – 19,5%; 21 – 20,3%; 22 – 15,8% (табл.). Следует отметить, что среди акроцентриков с большей частотой вступали в ассоциации хромосомы 13, 14 и 21, что может объясняться более длинной спутничной нитью у каждой из перечисленных хромосом. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о более частом вступлении в ассоциации именно 13, 14 и 21 хромосом (Бучинская и др., 1995).

Таблица.  
Частота ассоциативной способности акроцентрических хромосом у больных ревматоидным артритом, %

Частота АХ, вступающих в ассоциации, %	Группы ассоциирующих АХ				
	группа D			группа G	
	порядковый номер акроцентрической хромосомы				
	13	14	15	21	22
	2,6	21,8	19,5	20,3	15,8

Другим направлением в исследовании ассоциативной способности акроцентрических хромосом являются работы Фролова и др. (1993), в которых на основании частоты вступления хромосом в ассоциации оценивали пролиферативную способность лимфоцитов периферической крови, что позволяло авторам сделать вывод о снижении иммунореактивности организма обследованного пробанд. В норме у человека преобладают клетки без ААХ и с двумя АХ. Это делящиеся лимфоциты, в которых ассоциации разрушаются в процессе движения хромосом при митозе. Они составляют активный пул клеток организма, отношение этих клеток к остальным обозначается как показатель КЛ<sub>0</sub>+2 (количество лимфоцитов без ассоциаций и с двумя ассоциирующими хромосомами). Лимфоциты с большим количеством хромосом, вступающих в ассоциацию КЛ<sub>3</sub>+10, в норме встречаются редко. Эти клетки являются интактными, длительно рециркулирующими. Поэтому по соотношению активно делящихся и интактных лимфоцитов можно судить о функциональном состоянии иммунной системы пробандов (Фролов и др., 1993). В наших ранних работах, проведенных более 20 лет назад, было установлено значимое снижение частоты лимфоцитов без ассоциаций и с

двумя ассоциирующими хромосомами у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (Багацкая, 1991), что свидетельствовало о снижении пролиферативной активности Т-лимфоцитов.

В проведенной нами работе отношение КЛ<sub>0</sub>+2 к КЛ<sub>3</sub>+10 равнялось 6,27, т.е. клеток без ассоциаций и с двумя ААХ было более чем в 6 раз больше, чем остальных ( $p < 0,001$ ). Результаты исследований согласуются с литературными данными о снижении ассоциативной способности АХ у пробандов с РА, у которых преобладают клетки без ассоциаций (35,1±0,9 %) и с двумя ассоциирующими хромосомами (52,5±0,8 %).

### Выводы

Таким образом, изучение ассоциативной способности акроцентрических хромосом у больных РА свидетельствует о более частом вступлении в ассоциацию двух хромосом. Среднее число ассоциирующих акроцентрических хромосом на клетку было в 1,7 раз ниже в сравнении со здоровыми сверстниками. Наиболее часто в ассоциацию вступали хромосомы 13, 14 из группы D и 21 из группы G. Исследование уровня КЛ<sub>0</sub>+2 свидетельствует о снижении ассоциативной способности АХ у пробандов с РА с преобладанием клеток без ассоциаций (35,1±0,9 %) и с двумя ассоциирующими хромосомами (52,5±0,8 %), что указывает на снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов.

### Список литературы

Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: рук. для врачей, преподавателей, науч. сотр. / Под общ. ред. А.А.Баранова. – М.: ВЕДИ, 2007. – 368с. /Alekseyeva Ye.I., Litvitskiy P.F. Yuvenil'nyy revmatoidnyy artrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya: ruk. dlya vrachey, prepodavateley, nauch. sotr. / Pod obshch. red. A.A.Baranova. – M.: VEDI, 2007. – 368s./

Атраментова Л.А., Утевская О.М. Статистические методы в биологии: учебник для студ. высш. уч. зав. – Горловка: Ліхтар, 2008. – 248с. /Atramentova L.A., Utevskaia O.M. Statisticheskiye metody v biologii: uchebnik dlya stud. vyssh. uch. zav. – Gorlovka: Likhhtar, 2008. – 248s./

Багацкая Н.В. Характеристика цитогенетических и дерматоглифических показателей при ювенильном ревматоидном артрите. Автореф. дисс. ...канд. биол. наук. – Х., 1991. – 17с. /Bagatskaya N.V. Kharakteristika tsitogeneticheskikh i dermatoglicheskikh pokazateley pri yuvenil'nom revmatoidnom artrite. Avtoref. diss. ...kand. biol. nauk. – Kh., 1991. – 17s./

Беневоленская Л.И., Мякоткин В.А., Ондрашик М. и др. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. – М.: Медицина, 1989. – С. 100–141. /Benevolenskaya L.I., Myakotkin V.A., Ondrashik M. i dr. Kliniko-geneticheskiye aspekty revmaticheskikh bolezney. – M.: Meditsina, 1989. – S. 100–141./

Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды АМН СССР. – М.: Медицина, 1989. – С. 202–205. /Bochkov N.P., Chebotarev A.N. Nasledstvennost' cheloveka i mutageny vneshney sredy AMN SSSR. – M.: Meditsina, 1989. – S. 202–205./

Бучинская Л.Г., Полищук Л.З. Районы ядрышкового организатора в клетках эндометрия при железистой гиперплазии и раке // Эксперим. онкология. – 2001. – №23. – С. 22–29. /Buchinskaya L.G., Polishchuk L.Z. Rayony yadryshkovogo organizatora v kletkakh endometriya pri zhelezistoy giperplazii i rake // Eksperim. onkologiya. – 2001. – №23. – S. 22–29./

Бучинская Л.Г., Полищук Л.З., Ганина К.П. Особенности функционирования ядрышкообразующих районов хромосом у больных раком эндометрия // Цитология и генетика. – 1995. – Т.29, №3. – С. 23–29. /Buchinskaya L.G., Polishchuk L.Z., Ganina K.P. Osobennosti funktsionirovaniya yadryshkoobrazuyushchikh rayonov khromosom u bol'nykh rakom endometriya // Tsitologiya i genetika. – 1995. – T.29, №3. – S. 23–29./

Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. – М.: Медпрактика-М, 2008. – 300с. /Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Solov'yev I.V., Yurov Yu.B. Geterokhromatinovyue rayony khromosom cheloveka: kliniko-biologicheskiye aspekty. – M.: Medpraktika-M, 2008. – 300s./

Зерова-Любимова Т.Е., Горovenko Н.Г. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: методичні рекомендації. – К., 2003. – 25с. /Zerova-Lyubimova T.Ye., Gorovenko N.G. Tsitogenetychni metody doslidzhennya khromosom lyudyny: metodychni rekomendatsii. – K., 2003. – 25s./

Коваленко В.М. Ревматология в Україні: підсумки і перспективи // Матеріали IV Націон. конгресу ревматологів України. – Полтава, 2005. – С. 20–30. /Kovalenko V.M. Revmatologiya v Ukraini: pidsumky i perspektivy // Materialy IV Natsion. kongresu revmatologiv Ukrainy. – Poltava, 2005. – S. 20–30./

Коваленко В.М., Шуба Н.М. Ревматичні хвороби суглобів: медико-соціальні проблеми в Україні та шляхи їх вирішення // Укр. ревм. журн. – 2003. – №3 (13). – С. 3–6. /Kovalenko V.M., Shuba N.M. Revmatychni khvoroby suglobiv: medyko-sotsial'ni problemy v Ukraini ta shlyakhy yikh vyryshennya // Ukr. revm. zhurn. – 2003. – №3 (13). – S. 3–6./

Лебеть І.С. Особливості сучасного перебігу хронічних артритів у підлітків (клініка, діагностика, лікування). Дис ... д-ра мед. наук. – Х., 1998. – 274с. /Lebets' I.S. Osoblyvosti suchasnogo perebigu khronichnykh artrytiv u pidlitkiv (klinika, diagnostyka, likuvannya). Dys ... d-ra med. nauk. – Kh., 1998. – 274s./

Микельсаар А-В. Н. Структурный полиморфизм хромосом человека. Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. – М., 1979. – 42с. /Mikel'saar A-V. N. Strukturnyy polimorfizm khromosom cheloveka. Avtoref. diss. ... d-ra biol. nauk. – M., 1979. – 42s./

Минина В.И. Гигиенические аспекты формирования хромосомных aberrаций у рабочих коксохимического производства. Дисс. ... канд. биол. наук. – Кемерово, 2000. – 121с. /Minina V.I. Gigenicheskiye aspekty formirovaniya khromosomnykh aberratsiy u rabochikh koksohimicheskogo proizvodstva. Diss. ... kand. biol. nauk. – Kemerovo, 2000. – 121s./

Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом. – М: Наука, 1986. – 430с. /Prokof'yeva-Bel'govskaya A.A. Geterokhromaticheskiye rayony khromosom. – M: Nauka, 1986. – 430s./

Трубникова Е.В. Эпидемиология, цитогенетические эффекты и фенотипические особенности у больных со злокачественными лимфомами. Дисс. ... канд. биол. наук. – Курск, 2006. – 173с. /Trubnikova Ye.V. Epidemiologiya, tsitogeneticheskiye efekty i fenotipicheskiye osobennosti u bol'nykh so zlokachestvennymi limfomami. Diss. ... kand. biol. nauk. – Kursk, 2006. – 173s./

Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №4. – С. 4–13. /Folomeyeva O.M., Galushko Ye.A., Erdes Sh.F. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevaniy v populyatsiyakh vzroslogo naseleniya Rossii i SShA // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2008. – №4. – S. 4–13./

Фролов А.К., Арцимович Н.Г., Сохин А.А. Иммуноцитогенетика. – М.: Медицина, 1993. – 240с. /Frolov A.K., Artsimovich N.G., Sokhin A.A. Immunotsitogenetika. – M.: Meditsina, 1993. – 240s./

Шарапова Е.П. Клинические и генетические особенности семейного ревматоидного артрита (РА). Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 135с. /Sharapova Ye.P. Klinicheskiye i geneticheskiye osobennosti semeynogo revmatoidnogo artrita (RA). Diss. ... kand. med. nauk. – M., 2004. – 135s./

Balicek P., Zizka J., Stalska H. RGH-band polymorphism of the short arms of human acrocentric chromosomes and relationship of variants to satellite association // Hum. Gen. – 1982. – Vol.62. – P. 237–239.

ISCN. An international system for human cytogenetic nomenclature // Cytogenetics and Cell Genetics. – 1995. – P.114.

McAllister K., Eyre S., Orozco G. Genetics of rheumatoid arthritis: GWAS and beyond // Open Access Rheumatology: Research and Reviews. – 2011. – №3. – P. 31–46.

Senkeiehl I., Marget M., Wedler M. et al. HLA-DRB1 and anticyclic citrullinated peptide antibody production in rheumatoid arthritis // Int. Arch. Allergy. Immunol. – 2005. – Vol.137, №4. – P. 315–318.

---

**Представлено: Л.К.Пархоменко / Presented by: L.K.Parkhomenko**

**Рецензент: Л.І.Воробйова / Reviewer: L.I.Vorobyova**

*Подано до редакції / Received: 14.11.2011*