

УДК 575.17

**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ХЕМОКИНОВ
С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА****SOME RESULTS MOLECULAR GENETIC STUDIES OF PATIENTS WITH
CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS****О.Н. Новакова, И.А. Юшина, Е.В. Некипелова, Т.И. Якунченко,
О.А. Ефремова, Е.Н. Крикун****O.N. Novakova, I.A. Yushina, E.V., Nekipelova, T.I. Yakunchenko,
O.A. Efremova, E.N. Krikun**Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: litovkina@bsu.edu.ru

Аннотация. В статье изложены данные о взаимосвязях молекулярно-генетических маркеров хемокинов (+1931A/T MIP1 β , A/G I-TAC (rs4512021), -403A/G RANTES, C/G MCP1 (rs2857657), -801G/A SDF1) с клиническими особенностями хронического гломерулонефрита, характеризующими течение заболевания. Группу исследования составили 700 человек: 238 больных хроническим гломерулонефритом и 462 человека контрольной группы. В зависимости от частоты обострения заболевания все больные были разделены на две группы: пациенты с непрерывно-рецидивирующим течением (35.0%), с обострением хронического гломерулонефрита один раз в год и реже (65.0%). Выявлены значимые ассоциации молекулярно-генетических маркеров хемокинов с частотой обострения заболевания. Установлено, что аллель G моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (C/G MCP1 (rs2857657)) является фактором риска непрерывно-рецидивирующего течения хронического гломерулонефрита (OR=1.78).

Resume. The article presents data on the relationship of molecular genetic markers chemokine (+1931a/T MIP1 β , A/G I-TAC (rs4512021), -403A/G RANTES, C/G MCP1 (rs2857657), -801G/A SDF1) with clinical especially chronic glomerulonephritis, characterize the disease. Study group consisted of 700 people: 238 patients with chronic glomerulonephritis and 462 people in the control group. Depending on the frequency of exacerbations of the disease, all patients were divided into two groups: patients with continuous-recurrent (35.0%), with exacerbation of chronic glomerulonephritis once a year or less (65.0%). There were significant associations of molecular genetic markers chemokine with a frequency of exacerbation. It was found that G allele of monocyte chemoattractant protein 1 (C/G MCP1 (rs2857657)) is a risk factor for continuously relapsing course of chronic glomerulonephritis (OR=1.78).

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, генетический полиморфизм, хемокины.

Keywords: chronic glomerulonephritis, genetic polymorphism, chemokines.

Введение

Проблема изучения генетических механизмов предрасположения к мультифакториальным заболеваниям (МФЗ) остается пока что одной из наименее разработанных в генетике человека [Гинтер, 2003]. Новые методы молекулярной генетики, такие как полимеразная цепная реакция, секвенирование, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, полиморфизм микросателлитных (STR) и минисателлитных (VNTR) нуклеотидных повторов, однонуклеотидные полиморфизмы, получили широкое использование в исследованиях генетических основ МФЗ [Пузырев и др., 2000; Полоников и др., 2004]. Несмотря на обилие высокоразрешающих методов анализа ДНК, появившихся в последние десятилетия, открытым остаётся вопрос понимания генетических механизмов мультифакториальных заболеваний [Гинтер, 2003], поэтому изучение роли генетических факторов в формировании мультифакториальной патологии человека является одной из важнейших задач как медицины, так и биологии, так как



позволяет не только получить фундаментальные данные о популяционно-генетических и молекулярно-генетических факторах мультифакториальных заболеваний, но и использовать эти данные для проведения генетического тестирования пациентов в практической медицине.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) относится к группе многофакторных полигенных заболеваний. Возникновение и прогрессирование ХГН определяется рядом иммунных (обусловленных реакциями гуморального и/или клеточного иммунитета, медиаторами тканевого повреждения и т. д.) и неиммунных (в том числе связанных с гемодинамическими, коагулогическими и обменными нарушениями, дисфункцией эндотелия и др.) механизмов. В структуре хронических болезней почек хронический гломерулонефрит занимает лидирующее место среди первичных заболеваний почек и характеризуется преимущественным поражением лиц молодого возраста, ранней потерей трудоспособности и инвалидизацией больных [Шилов, 2007; Бильченко, 2008; Семидоцкая, 2010]. При всех значительных достижениях современной нефрологии в плане исследования механизмов прогрессирования ХГН до сих пор часто остается невыясненным этиологический момент развития данной патологии почек, в том числе инфекционный, и соотношение иммунных и неиммунных механизмов прогрессирования заболевания [Бильченко, 2008; Семидоцкая, 2010]. Разнообразие клинических проявлений ХГН, существенные различия в скорости снижения функции почек при одинаковой выраженности факторов риска позволяет обсуждать значение генетических факторов в формировании предрасположенности к ХГН и определении особенностей его терапии [Чурносов и др., 2010; Камышова и др., 2014; Litovkina et al., 2014a; Litovkina et al., 2014b; Nekipelova E.V. et al., 2016; Sorokina I.N. et al., 2016].

Цель

Цель исследования – выявить взаимосвязи полиморфных маркеров генов +1931A/T MIP1 β , A/G I-TAC (rs4512021), -403A/G RANTES, C/G MCP1 (rs2857657), -801G/A SDF1 с клиническими особенностями хронического гломерулонефрита.

Объекты и методы исследования

Группу исследования составили 700 человек: 238 больных хроническим гломерулонефритом и 462 человека контрольной группы. В выборки больных и контроля включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженцами Белгородской области и не имеющие родства между собой. Из группы больных исключались лица с гипертонической болезнью, а также те, которые имели сахарный диабет в анамнезе или выявленный при обследовании. Клинико-лабораторное обследование и формирование выборки больных проводилось на базе отделения нефрологии ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа.

В качестве материала для исследования служила венозная кровь в объеме 8–9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [Miller, 1988]. Анализ исследуемых локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов (табл. 1).

При проведении ПЦР в амплификаторе с флуоресцентной детекцией (на амплификаторе IQ5) генотипирование осуществлялось методом Tag Map зондов по данным величин RFU (уровень относительной флуоресценции) каждого зонда.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программных пакетов «STATISTICA for Windows 6.0» и «MicrosoftExcel 2010». Ассоциации аллелей и генотипов с частотой обострения заболевания оценивали с помощью показателя отношения шансов (OR) [Schlesselman, 1982] – показатель, отражающий, во сколько раз вероятность оказаться в группе «случай» (больные) отличается от вероятности оказаться в группе «контроль» (здоровые) для носителя изучаемого генотипа (аллеля): $OR = (A/B)/(C/D)$, где А и В – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный аллель или генотип соответственно; D и C – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный аллель или генотип соответственно. $OR = 1$ рассматривали как отсутствие ассоциации; $OR > 1$ – как положительную ассоциацию («фактор предрасположенности»); $OR < 1$ – как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием («протективный фактор»).



Таблица 1
Table. 1

Структура праймеров, зондов, использованных для генотипирования ДНК-маркеров методами ПЦР
The structure of the primers, probes used for genotyping PCR methods of DNA markers

Полиморфизм	Структура праймеров, зондов	Литература
-403 G/A RANTES	F: 5'- CTG AGT CAC TGA GTC TTC AAA GTT CC -3' R: 5'- TCC AGA GGA CCC TCC TCA ATA A -3' 5'-FAM- AAA GGA GGT AAG ATC TGT AAT - RTQ1-3' 5'-ROX- AAA GGA GAT AAG ATC TGT AAT G - BHQ2-3'	[Yazdanpanah, 2007]
G/A I-TAC (rs4512021)	F: 5' – CAA AGA CCT AAG GGA ACT AGG TGA TAG – 3' R: 5' – GTG TCT TCC CAA TGT GTG TTC CT – 3' 5'-FAM- ATG ACT CTG GCT AGT C - RTQ1-3' 5'-ROX- AGC ATG ACT CCG GCT A - BHQ2-3'	[Prasad, 2006]
C/G MCP1 (rs285765)	F: 5'- GTA TAG GCA GAA GCA CTG GGA TTT A -3' R: 5'- CAG AAA AGA GTC ATG AGG AAA AAG CA -3' 5'-FAM- ATG AGC TCT TTG TCT TCT - RTQ1-3' 5'-ROX- ATG AGC TCT TTC TCT TCT - BHQ2-3'	[Velezet, 2012]
+1931 A/T MIP1β	F: 5'- CAA GGG TTT TAA CAC CCT TAT GAA C -3' R: 5'- CCA AGC AGG CCT ACA AGC TT -3' 5'-FAM- TTT CCT TAA CTG TGA AAC T - RTQ1-3' 5'-ROX- TTT CCT TAA CAG TGA AAC T - BHQ2-3'	[Ardigo, 2005]
-801 G/A SDF1	F: 5'- AGC TTT GGT CCT GAG AGT CC -3' R: 5'- CAG TCA ACC TGG GCA AAG CC -3' 5'-FAM- TGG GAG CCG GGT CTG CCT CT - RTQ1-3' 5'-ROX- ACA TGG GAG CCA GGT CTG CCT CTT-BHQ2-3'	[Yazdanpanah, 2007]

Рассчитывался доверительный интервал (CI) – интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение рассматриваемого параметра.

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов между контрольной группой и группами пациентов использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2.

С целью решения проблемы множественных сравнений, связанной с получением ложноположительных результатов (ошибка 1-го рода), вводили поправку Бонферрони, т. е. производили перерасчет уровня значимости p для множественных парных сравнений по формуле [Реброва, 2006]: $pcor = p \cdot n$, где p – полученный уровень статистической значимости, n – количество парных сравнений. За статистически значимый уровень принимали $pcor \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведено исследование пяти полиморфизмов хемокинов: регулятора активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток (-403A/G RANTES), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (C/G MCP1, rs2857657), макрофагального воспалительного протеина 1β (+1931A/T MIP1β), интерферон индуцибельного α хемоаттрактанта Т-клеток (A/G I-TAC, rs4512021), фактора стромальных клеток (-801G/A SDF1).

В зависимости от частоты обострения заболевания все больные были разделены на две группы: первую группу составили пациенты с непрерывно-рецидивирующим течением (35.0%), вторую – с обострением ХГН один раз в год и реже (65.0%).

В результате сравнительного анализа частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов хемокинов больных с непрерывно-рецидивирующим течением и с обострением ХГН один раз в год и реже с контрольной группой были выявлены следующие особенности (табл. 2, рис. 1). Установлено, что в группе больных ХГН, имеющих непрерывно-рецидивирующее течение ХГН, частота аллеля G MCP1 (rs2857657) равняется 24.69% и статистически достоверно превышает соответствующий показатель как среди больных ХГН с частотой обострения один раз в год и реже (16.54%, $\chi^2=3.77$, $p=0.05$), так и среди индивидуумов в контрольной группе (15.56%, $OR=1.78$ 95% CI 1.16-2.70, $\chi^2=7.50$, $p=0.007$) (рис. 1). Итак, полученные данные позволяют сделать заключение о важной патогенетической роли молекулярно-генетического маркера C/G MCP1 (rs 2857657) для хронического гломерулонефрита.

Таблица 2
Table. 2

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров генов у больных ХГН в зависимости от частоты обострения заболевания
The frequency distribution of genotypes of polymorphic markers in patients CGN depending on the frequency of disease exacerbations

Полиморфизмы		Контрольная группа		Частота обострения заболевания					
				Непрерывно-рецидивирующее течение			Один раз в год		
Локус	Генотипы	n	%	n	%	$\chi^2(p)$	n	%	$\chi^2(p)$
+1931A/T MIP1 β	+1931AA	236	52.33	45	56.00	0.28(0.60)	66	47.22	2.68(0.10)
	+1931AT	184	40.80	31	39.00	0.05(0.83)	31	40.00	4.62(0.03)
	+1931TT	31	6.87	4	5.00	0.17(0.70)	10	6.95	0.45(0.49)
A/G I-TAC (rs4512021)	AA	142	31.37	26	41.94	2.46(0.11)	43	35.83	0.54(0.46)
	AG	217	48.55	28	45.16	0.13(0.70)	56	46.67	0.06(0.79)
	GG	88	19.69	8	12.90	1.22(0.26)	21	17.50	0.16(0.68)
-403G/A RANTES	-403GG	286	67.29	45	73.27	0.75(0.39)	80	65.68	0.75(0.56)
	-403GA	126	29.65	14	22.95	0.86(0.35)	40	32.68	0.30(0.58)
	-403AA	13	3.06	2	3.28	0.01(1.00)	2	1.62	0.28(0.60)
C/G MCP1 (rs2857657)	CC	320	71.11	48	59.26	0.12(0.73)	94	69.14	0.11(0.73)
	CG	120	26.67	26	32.10	0.76(0.38)	39	28.66	0.12(0.72)
	GG	10	2.22	7	8.64	4.38(0.04)	3	2.20	0.01(1.00)
-801G/A SDF-1	-801GG	313	68.34	58	72.50	0.37(0.54)	99	68.28	0.01(1.00)
	-801GA	133	29.04	20	25.00	0.36(0.55)	40	27.59	0.05(0.82)
	-801AA	12	2.62	2	2.50	0.01(1.00)	6	4.13	0.43(0.51)

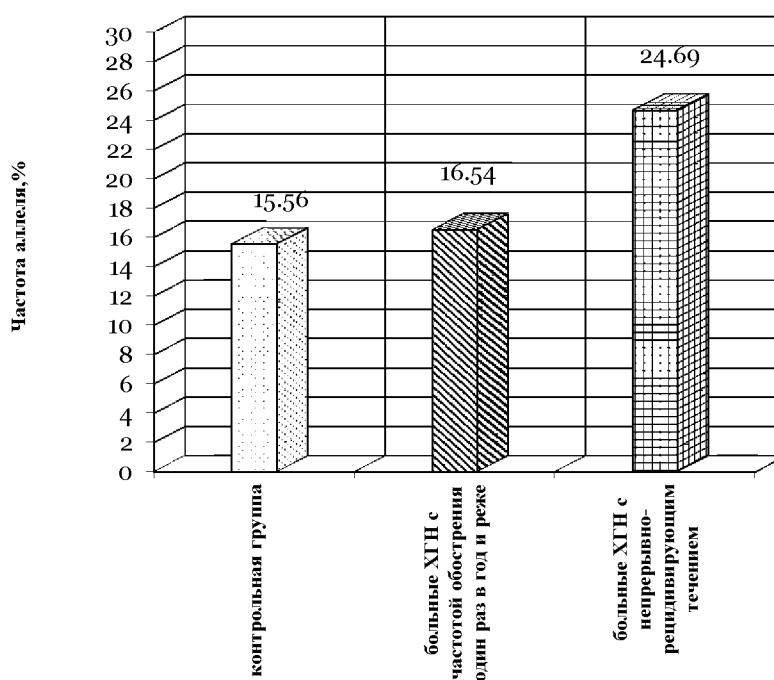


Рис. 1. Частота аллеля G MCP1 (rs2857657) среди групп больных ХГН в зависимости от частоты обострения заболевания и в контрольной группе, %

Fig. 1. The frequency of allele G MCP1 (rs2857657) among groups of CGN patients, depending on the frequency of exacerbations of the disease and in the control group, %



Установленную взаимосвязь можно объяснить со следующих позиций. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP1) проявляет наиболее сильную хемотаксическую активность по отношению к моноцитам и Т-лимфоцитам, является промотором миграции циркулирующих лимфоцитов из периферической крови в ткани и очаги воспаления, одновременно влияя на их активацию и прилипание к сосудистой стенке, стимулирует моноциты к продукции провоспалительных цитокинов и образование атомов перекиси водорода [Попова, 2006]. MCP1, секретируемый в больших количествах в тубулярных и мезенхимальных клетках почек в очаге поражения, является главным триггером, направляющим поток моноцитов /макрофагов и их адгезию в этот орган, которые затем активно продуцируют комплекс провоспалительных цитокинов, вызывающих в конечном итоге склероз гломерул и фиброз интерстициальной ткани [Chow, 2007; Stasikowska, 2007; Zhang, 2007; Anders, 2010].

Для локусов +1931A/T MIP1 β , A/G I-TAC (rs4512021), -403A/G RANTES, -801G/A SDF1 статистически значимых ассоциаций с частотой обострения ХГН выявлено не было.

Таким образом, резюмируя результаты исследования, можем отметить, что аллель G моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 является фактором риска непрерывно-рецидивирующего течения хронического гломерулонефрита (OR=1.78).

Список литературы References

1. Гинтер Е.К. 2003. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний. Медицинская генетика. 2(4): 146–156.
Ginter E.K. 2003. Jevolucija predstavlenij o genetiĥeskoj prirode mul'tifaktorial'nyh zabolevanij [The evolution of ideas about the genetic nature of multifactorial diseases]. Medicinskaja genetika. 2(4): 146–156. (in Russian)
2. Камышова Е.С., Швецов М.Ю., Шестаков А.Е., Кутырина И.М., Носиков В.В. 2014. Ассоциации полиморфного маркера VAL762ALA гена ADPRT1 с хроническим гломерулонефритом. Альманах клинической медицины. 30: 32–36.
Kamyshova E.S., Shvecov M.Ju., Shestakov A.E., Kutyryna I.M., Nosikov V.V. 2014. Associacii polimorfnoġo markera VAL762ALA gena ADPRT1 s hronicheskim glomerulonefritom. [Association of polymorphic marker VAL762ALAA gene DPRT1 with chronic glomerulonephritis]. Al'manah kliniĥeskoj mediciny. 30: 32–36. (in Russian)
3. Полоников А.В., Павлов О.Г. 2004. Проблемы и перспективы изучения генетических механизмов развития мультифакториальных заболеваний. Сборник работ 69-й итоговой научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН. 3:170–171.
Polonikov A.V., Pavlov O.G. 2004. Problemy i perspektivy izuĥeniya genetiĥeskih mehanizmov razvitija mul'tifaktorial'nyh zabolevanij. [Problems and prospects of studying the genetic mechanisms of multifactorial diseases]. Sbornik rabot 69-j itogovoj nauchnoj sessii KGMU i otdelenija mediko-biologičeskih nauk Central'no-Cernozemnoġo nauchnoġo centra RAMN. 3:170–171. (in Russian)
4. Попова В.В., Зак К.П. 2006. Открытие аутоантител к островкам Лангерганса поджелудочной железы – выдающееся достижение в области предсказания возникновения и диагностики типа сахарного диабета в клинике: обзор литературы и собственные данные. Врачебное дело. 7: 3–11.
Popova V.V., Zak K.P. 2006. Otkritie autoantitel k ostrovkam Langergansa podjeludochnoi jelezi – vi-dayuscheesya dostijenie v oblasti predskazaniya vzniknoveniya i diagnostiki tipa saĥarnogo diabeta v klinike: obzor literaturi i sobstvennie dannie. [The discovery of autoantibodies to the islets of Langerhans of the pancreas - an outstanding achievement in the field of predicting the occurrence and type of diagnosis of diabetes in the clinic: a review of literature and our own data]. Vraĥebnoe delo. 7: 3–11. (in Russian)
5. Пузырев В.П., Назаренко С.А., Одинокова О.Н., Степанов В.А. 2000. Геномная медицина: подходы и достижения. Бюллетень СО РАМН. 2: 107–112.
Puzyrev V.P., Nazarenko S.A., Odinokova O.N., Stepanov V.A. 2000. Genomnaja medicina: podhodyidostizhenija [Genomic Medicine: approaches and achievements].Bjulleten' SO RAMN. 2: 107–112. (in Russian)
6. Реброва О.Ю. 2006. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ. STATISTICA.M., Медиасфера. 305.
Rebrova O.Ju. 2006. Statistiĥeskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm [Statistical analysis of medical data.The application package STATISTICA applications]STATISTICA.M., Mediasfera.305. (in Russian)
7. Семидоцкая Ж.Д., Власенко М.А., Браславская А.П., Власенко Е.М. 2010. Патогенетические цитокиновые механизмы прогрессирования хронического гломерулонефрита в условиях микоплазменной инфекции. Крымский терапевтический журнал. 2 (15): 130–134.
Semidockaja Zh.D., Vlasenko M.A., Braslavskaja A.P., Vlasenko E.M. 2010. Patogenetiĥeskie citokinovye mehanizmy progressirovaniya hroničeskogo glomerulonefrita v uslovijah mikoplazmennoj infekcii [Pathogenic mechanisms of progression of chronic glomerulonephritis in conditions of mycoplasma infection].



nisms of cytokine progression of chronic glomerulonephritis in a mycoplasma infection]. *Krymskij terapevticheskij zhurnal*. 2 (15): 130–134. (in Russian)

8. Чурносов М.И., Калмыкова Е.В., Некипелова Е.В., Рудых Н.А., Аристова И.К., Должиков А.А. 2010. Аллельные варианты генов интерлейкинов при хроническом гломерулонефрите. Цитокины и воспаление. 9(2): 37–41.

Churnosov M.I., Kalmykova E.V., Nekipelova E.V., Rudykh N.A., Aristova I.K., Dolzhikov A.A. 2010. Allel'nye varianty genov interlejkinov pri hronicheskom glomerulonefrite [The allelic variants of genes interleukins in chronic glomerulonephritis]. *Citokiny i vospalenie*. 9(2): 37–41. (in Russian)

9. Шилов Е.М. 2007. *Нефрология*. М., Гэотар-Медиа. 683.

Shilov E.M. 2007. *Nefrologija* [Nephrology]. М., Gjeotar-Media. 683. (in Russian)

10. Бильченко А.В. 2008. Хроническая болезнь почек. Лики Украины. 9: 26–30.

Bil'chenko A.V. 2008. Hronicheskaja bolezn' pochek [Chronic kidney disease]. *Liki Ukrainy*. 9: 26–30 (in Ukraine).

11. Anders H.J., Sayyed S.A., Vielhauer V. 2010. Questions about chemokine and chemokine receptor antagonism in renal inflammation. *Nephron. Exp. Nephrol.* 114 (2): 33–38.

12. Ardigo D., Tabibiazar R., Olshen R. 2005. Signature pattern of circulating chemokines can improve the identification of coronary artery disease. *Diabetologia*. 48 (1.1): 406-A 407.

13. Bochud M., Eap C.B., Elston R.C. 2006. Association of CYP3A5 genotypes with blood pressure and renal function in African families. *J. Hypertens.* 24:923–929.

14. Chow F.Y., Nikolic-Paterson D.J., Ma F.Y. 2007. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. *Diabetologia*. 50 (2): 471–480.

15. Litovkina O., Nekipelova E., Dvornyk V. et al. 2014a. Genes involved in the regulation of vascular homeostasis determine renal survival rate in patients with chronic glomerulonephritis. *Gene*. 546 (1): 112–116.

16. Litovkina O.N., Nekipelova E.V., Sirotnina S.S., Yakunchenko T.I., Efremova O.A., Sorokina I.N. 2014b. Polymorphism of Vascular Homeostasis Genes and Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Chronic Glomerulonephritis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical*. 5 (5): 1079–1082.

17. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*. 16 (3): 1215–1221.

18. Nekipelova E.V., Novakova O.N., Yakunchenko T.I., Krikun E.N., Zhernakova N.I., Efremova O.A. 2016. Clinical and Genetic Research of Chronic Glomerulonephritis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 7 (6): 3222–3227.

19. Prasad P., Tiwari A.K., K. M. 2007. Kumar Association of TGFbeta1, TNF alpha, CCR2 and CCR5 gene polymorphisms in type-2 diabetes and renal insufficiency among Asian Indians. *BMC Med. Genet.* 8: 20.

20. Sorokina I.N., Nekipelova E.V., Yakunchenko T.I., Novakova O.N., Krikun E.N., Zhernakova N.I., Polonikov A.V. 2016. Genetic Factors of Decreased Kidney Function in Patients with Chronic Glomerulonephritis. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 7 (6): 3228–3232.

21. Stasikowska O., Wagrowska-Danilewicz M. 2007. Chemokines and chemokine receptors in glomerulonephritis and renal allograft rejection. *Med. Sci. Monit.* 13 (2): 31–36.

22. Velez E., Tacconelli A., Wejse C., Hill P.C., Morris G.A., Edwards T.L., Gilbert J.R., Myers J.L., Park Y.S., Stryjewski M.E., Abbate E., Estevan R., Rabna P., Novelli G., Hamilton C.D., Adegbola R., Ostergaard L., Williams S.M., Scott W.K., Sirugo G. 2012. MCP1 SNPs and pulmonary tuberculosis in cohorts from West Africa, the USA and Argentina: lack of association or epistasis with IL12B polymorphisms. *PLoS One*. 7 (2): 2275.

23. Yazdanpanah M., Aulchenko Y.S., Hofman A. 2007. Effects of the renin-angiotensin system genes and salt sensitivity genes on blood pressure and atherosclerosis in the total population and patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 56, (7): 1905–1912.

24. Zhang Z., Yuan W., Sun L. 2007. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. *Kidney Int.* 72 (2): 193–201.