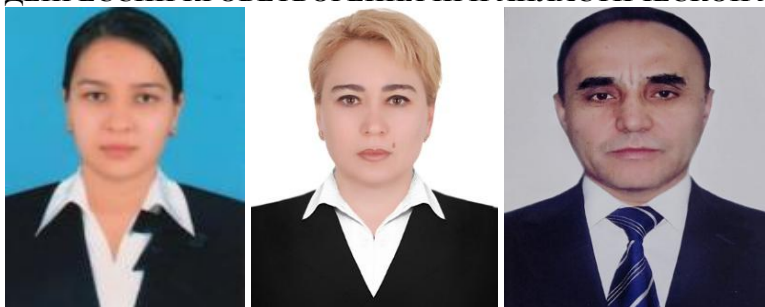


ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНОВ-ИММУНОРЕГУЛЯТОРОВ С РАЗВИТИЕМ И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ДЕПРЕССИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ



Ахмедова Зухра Бахтияровна¹, Маткаримова Дилфуза Сабуровна², Бобоев Кодиржон Тухтабаевич¹

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Гематологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

АПЛАСТИК АНЕМИЯДА ГЕН-ИММУНОРЕГУЛЯТОРЛАРНИНГ ҚОН КЕТИШ ДЕПРЕССИЯСИ РИВОЖЛАНИШИ ВА ЯҚҚОЛЛИГИ БИЛАН ЎЗАРО АЛОҚАСИ

Ахмедова Зухра Бахтияровна¹, Маткаримова Дилфуза Сабуровна², Бобоев Кодиржон Тухтабаевич¹

1 – Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 – Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNOREGULATORY GENES AND THE DEVELOPMENT AND SEVERITY OF HEMOPOIESIS DEPRESSION IN APLASTIC ANEMIA

Akhmedova Zuhra Bakhtiyarovna¹, Matkarimova Dilfuza Saburovna², Boboev Kodirjon Tukhtabaevich¹

1 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: zuhraahmedova043@gmail.com

Резюме. Кириш. Апластик анемия (АА) гематопоестик тизимнинг мураккаб ва оғир патологияси бўлиб, қон ҳосил бўлишининг депрессияси туфайли анемия, лейкопения ва тромбоцитопения билан намоён бўлади. Хабар қилинишича, цитокинлар АА патогенезида асосий бўғинлардан бирини ифодаловчи гематопоестик илдиз ҳужайраларининг (HSC) кўпайиши, омон қолиши ва дифференциациясига таъсир қилади. Тадқиқот мақсади - IL17F (His161Arg) полиморф генетик варианты билан апластик анемия ривожланиши ва оғирлиги ўртасидаги боғлиқлик даражасини ўрганишдир. Материаллар ва усуллар. Тадқиқотлар 184 нафар катталар иштирокида ўтказилди (ўртача ёши 41,2±3,9 йил), улардан 86 киши АА билан касалланган, қолган 98 киши соғлом донорлар тоифасидан бўлиб, назорат гуруҳи сифатида хизмат қилган. Тадқиқотлар IL17F полиморфизмини (His161Arg) аниқлаш билан молекуляр генетик таҳлилларни ўз ичига олди, бунда ҳолатни назорат қилиш усулига асосланган ҳолда АА билан касалланган беморлар, назорат соғлом донорлар эди. Геном ДНК 2 мл биоматериалдан ДНК-экспресс тўплами ёрдамида ажратилди, у IL17F ген полиморфизмининг (His161Arg, rs763780) SNP локусларини кейинги генотиплаш учун PCR - Rotor-006 ёрдамида реал вақтда полиморфизм учун фойдаланилди. ДНК термал цикли "(Corbett Research, Австралия). Молекуляр генетик натижаларни математик қайта ишлаш " OpenEpi 2009, Version 2.3" дастурий пакети ёрдамида амалга оширилди. Натижалар. АА билан оғирган беморларнинг асосий гуруҳидаги IL17F генининг (His161Arg) полиморфик локусидаги фарқларни назорат қилиш билан солиштирганда таҳлил қилиш натижасида олинган натижалар касаллик хавфи билан боғлиқ бўлган His/Arg гетерозигота ўртасида статистик жиҳатдан муҳим боғлиқликни ва АА хавфининг 2.2 баробар ортиши ($\chi^2=4.0$; $P=0.05$) кўрсатди. Кучли АА бўлган гуруҳда заифлашган Arg аллелининг частотасини 2.1 марта ($\chi^2 = 2.6$; $P = 0.2$) ва His/Arg гетерозиготасини 2.2 марта ($\chi^2 = 2.8$; $P = 0.1$) ошиши тенденцияси мавжуд, шунингдек, жуда оғир АА билан беморлар гуруҳида заифлашган Arg аллелининг 2.4 марта ($\chi^2=2.8$; $P=0.1$) ва His/Arg гетерозиготанинг 2.6 марта ($\chi^2=3.1$; $P=0.1$) кўпайиши АА оғир кечишининг прогностик генетик предиктори сифатида кўриб чиқишига имкон беради.

Калим сўзлар: апластик анемия, генетик полиморфизм IL17F (His161Arg), аллел, генотип, ривожланиш хавфи, зўрайиш даражаси.

Abstract. Introduction. Aplastic anemia (AA), being a complex and severe pathology of the hematopoietic system, is manifested by anemia, leukopenia and thrombocytopenia due to depression of hematopoiesis. It is reported that cytokines influence the proliferation, survival and differentiation of hematopoietic stem cells (HSCs), which represents one of the key links in the pathogenesis of AA. The purpose of the study – is to study the degree of relationship between the polymorphic genetic variant IL17F (His161Arg) and the development and severity of aplastic anemia. Material and methods. The

studies were conducted with the participation of 184 adults (median age 41.2±3.9 years), of which 86 people were patients with AA, the remaining 98 people were from the category of healthy donors and served as a control group. The studies included molecular genetic analyzes with detection of IL17F polymorphism (His161Arg, rs763780) based on the case-control method, where the case was patients with AA, the control was healthy donors. Genomic DNA was isolated from 2 ml of biomaterial using the DNA-express kit, Russia, which was used for subsequent genotyping of SNP loci of the IL17F gene polymorphism (His161Arg, rs763780) by PCR - real-time polymorphism using a Rotor-Gene 6000 DNA thermal cycler "(Corbett Research, Australia). Mathematical processing of molecular genetic results was carried out using the «OpenEpi 2009, Version 2.3 software package». Results. The results obtained by analyzing differences in polymorphic loci of the IL17F gene (His161Arg) in the main group of patients with AA compared to controls showed a statistically significant relationship between the risk of the disease and His/Arg heterozygote, which is associated with a 2.2-fold increase in the risk of AA ($\chi^2=4.0$; $P=0.05$). There is a tendency to increase the frequency of the weakened Arg allele by 2.1 times ($\chi^2=2.6$; $P=0.2$) and the His/Arg heterozygote by 2.2 times ($\chi^2=2.8$; $P=0.1$) in the group with severe AA, as well as an increase in the frequency of weakened the Arg allele by 2.4 times ($\chi^2=2.8$; $P=0.1$) and His/Arg heterozygotes by 2.6 times ($\chi^2=3.1$; $P=0.1$) in the group of patients with super-severe AA allows us to consider them as genetic predictors of AA severity.

Key words: aplastic anemia, genetic polymorphism IL17F (His161Arg), allele, genotype, risk of development, severity.

Актуальность. Апластическая анемия (АА), являясь сложной и тяжелой патологией системы кроветворения проявляется анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией за счет депрессии кроветворения [1].

Различная частота заболевания в мире связана с популяционными иммуногенетическими различиями [5, 7]. Несмотря на то, что механизм начала первичной АА до сих пор окончательно не раскрыт, общепризнанным считается, что разрушение клеток при этой патологии опосредовано активацией иммунной системы, что подтверждается уменьшением депрессии кроветворения у 50-80% пациентов на фоне иммуносупрессивного лечения [6, 8].

Известно, что в регуляции активности иммунной системы принимают участие генетические факторы, среди которых важная роль принадлежит цитокиновым генам регулирующие воспалительные процессы в организме [4,7,8].

Сообщается, что цитокины оказывают влияние на пролиферацию, выживание и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Более того имеются данные о том, что цитокины являются важными медиаторами приводящие к подавлению кроветворения [2,3,10], а полиморфизмы, расположенные в регуляторных зонах генов цитокинов, влияют на их транскрипцию приводя к межиндивидуальным вариациям продукции цитокинов [9].

Цель исследования – изучить степень взаимосвязи полиморфного генетического варианта IL17F (His161Arg) с развитием и тяжестью апластической анемии.

Материал и методы. Исследования проведены с участием 184 взрослых лиц (медиана возраста 41,2±3,9 лет), из которых 86 человек (основная группа) были пациентами с АА оставшиеся 98 человек были из категории здоровых доноров и послужили группой контрольного сравнения.

Основная группа пациентов с АА разделена на три группы с учетом тяжести заболевания: группа с нетяжелой АА (n=16), группа с тяжелой АА (n=46) и группа со сверхтяжелой АА (n=24).

Исследования включали проведение молекулярно-генетических анализов с детекцией полиморфизма IL17F (His161Arg, rs763780) на основе метода «случай-контроль», где случай – пациенты с АА, контроль - здоровые доноры. Геномная ДНК выделялась из 2 мл биоматериала с помощью набора «ДНК-экспресс, Россия», которая использовалась для последующего генотипирования SNP локусов полиморфизма гена IL17F (His161Arg, rs763780) методом ПЦР - в режиме реального времени полиморфизма с применением ДНК термоциклера «Rotor-Gene 6000» (Corbett Research, Австралия). Математическая обработка молекулярно-генетических результатов была проведена с помощью использования пакета программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты и обсуждение. Сопоставляя результаты распределения наблюдаемых (H_0) и ожидаемых (H_c) частот полиморфных генотипов гена IL17F (His161Arg) на соответствие по закону равновесия Харди-Вайнберга (ПХВ) в основной группе пациентов с АА и здоровых установлено отсутствие расхождений.

Таблица 1. Структурный анализ полиморфизма гена IL17F (His161Arg) в группах здорового контроля и пациентов с АА

№	Группа	Аллели, (n/%)				Генотипы, (n/%)					
		His		Arg		His/His		His/Arg		Arg/Arg	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная с АА, n=86	153	89.0	19	11.0	67	78.0	19	22.0	0	0.0
2	Нетяжелая АА, n=16	29	90.6	3	9.4	13	81.2	3	18.8	0	0.0
3	Тяжелая АА, n=46	82	89.1	10	10.9	36	78.3	10	21.7	0	0.0
4	Сверхтяжелая, n=24	42	87.5	6	12.5	18	75.0	6	25.0	0	0.0
5	Сравниваемая контрольная, n=98	185	94.4	11	5.6	87	88.8	11	11.2	0	0.0

Оценивая характер распределения аллельных частот в контрольной группе (n=98), было определено закономерное распределение частот основного His и ослабленного Arg аллелей, доля которых 94.4% и 5.6% соответственно. Такого же характера в распределении придерживались и частоты основного генотипа His/His и гетерозиготы His/Arg, определявшиеся в 88.8% и 11.2% случаях.

В то же время в здоровой выборке, и выборке пациентов с АА мутантный гомозиготный вариант Arg/Arg не был обнаружен (смотрите Таблицу 4.28).

Структурный анализ генетического полиморфизма IL17F (His161Arg) в основной группе пациентов с АА (n=86) в сравнении со здоровыми показал снижение частоты основного аллеля His до 89.0% и одновременное увеличение частоты ослабленного Arg аллеля до 11.0%. В соответствии с этим, по сравнению с контролем частота основного генотипа His/His (78.0%) в меньшей доле и гетерозигота His/Arg напротив определялась с большей частотой (22.0%) при полном отсутствии мутантного генотипа Arg/Arg (0.0%) (табл. 1).

Распределение аллелей и генотипов по генетическому полиморфизму IL17F (His161Arg) при нетяжелом течении АА (n=16) хотя в сравнении со здоровыми и отличалось несколько низкой частотой основного аллеля His (90.6%) и повышением частоты ослабленного Arg аллеля (9.4%), но в сравнении с аналогичными в основной группе их частота основного аллеля оказалась не намного выше, а ослабленного аллеля ниже. Такая же динамика была прослежена и в отношении генотипических частот, среди которых основной генотип His/His определялся у 81.2%, а гетерозиготный вариант His/Arg у 18.8%, также при полном отсутствии мутантного генотипа Arg/Arg (0.0%).

Полиморфные локусы по генетическому полиморфизму IL17F (His161Arg) при тяжелом течении АА (n=46) и сверхтяжелом течении (n=46) АА распределялись с характерной особенностью проявлявшейся более низкой частотой основного аллеля His (89.1% и 87.5%) и одновременно более высокой частотой ослабленного варианта Arg (910.9% и 12.5%). В аналогии с этими особенностями в изученных группах пациентов основной генотип His/His определялся с относительно низкой частотой (78.3% и 75.0%), а гетерозиготный вариант His/Arg с большей (21.7% и 25.0%). В этих обеих группах мутантный генотип Arg/Arg также не наблюдался (0.0%).

Таким образом, при анализе результатов распределения генетического полиморфизма IL17F (His161Arg) в группах пациентов с АА по сравнению со здоровыми установлено снижение частот основных аллеля His и генотипа His/His при закономерном увеличении частот неблагоприятных локусов Arg и His/Arg. Вместе с тем, как в здоровой группе, так в большой мутантная гомозигота Arg/Arg практически не наблюдалась. Анализируя распределение частот полиморфных локусов гена IL17F (His161Arg) между группами пациентов с АА с учетом, тяжести заболевания обнаружено увеличение частот неблагоприятных аллеля и генотипа ростом степени тяжести. Такая динамика, возможно, связана с участием неблагоприятных локусов изученного гена как механизмах развития, так и в утяжелении течения АА.

Доказательством участия неблагоприятных локусов полиморфного гена IL17F (His161Arg) в повышении риска АА послужили прослеженная тенденция в увеличении частоты ослабленного аллеля Arg в 2.1 раза (11.0% против 5.6%; $\chi^2=3.6$; P=0.1; RR=1.1; ДИ: 0.41-2.72; OR=2.1; ДИ: 0.98-4.46) и статистически достоверное повышение частоты гетерозиготы His/Arg в 2.2 раза (22.1% против 11.2%; $\chi^2=4.0$; P=0.05; RR=2.0; ДИ: 1.04-3.73; OR=2.2; ДИ: 1.01-4.97) в основной группе пациентов с АА в сравнении с контролем.

Помимо этого, в группе пациентов установлена тенденция к снижению частоты протективного основного аллеля His (89.0% против 94.4%; $\chi^2=3.6$; P=0.1; ДИ: 0.22-1.02) и достоверное снижение частоты основного генотипа His/His (77.9% против 88.8%; $\chi^2=4.0$; P=0.05; ДИ: 0.2 - 0.99).

Установленные в основной группе пациентов с АА по сравнению с контролем тенденция к повышению частоты неблагоприятного аллеля Arg и статистически значимое увеличение частоты гетерозиготы His/Arg доказывают их роль в повышении риска АА соответственно в 2.1 раза ($\chi^2=3.6$; P=0.1) и 2.2 раза ($\chi^2=4.0$; P=0.05).

Между тем, между группами с нетяжелой формой АА и контролем различия в распределении полиморфных локусов гена IL17F (His161Arg) не достигали статистически значимого уровня, что свидетельствовало об отсутствии роли SNP локусов изученного гена в формировании нетяжелой формы АА, среди группы пациентов частота ослабленного аллеля Arg в 1.7 раза (9.4% против 5.6%; $\chi^2=0.7$; P=0.5; RR=1.0; ДИ: 0.6 - 1.8; OR=1.7; ДИ: 0.46-6.52), а частота гетерозиготы His/Arg в 1.8 раза (18.8% против 11.2%; $\chi^2=0.7$; P=0.4; RR=1.7; ДИ: 0.18-15.11; OR=1.8; ДИ: 0.46 - 7.3) оказались выше чем в контрольной группе.

Однако, по результатам анализа различий в распределении полиморфных локусов гена IL17F (His161Arg) между группами с тяжелой формой АА и здоровыми, установлена тенденция в увеличении частоты ослабленного аллеля Arg в 2.1 раза (10.9% против 5.6%; $\chi^2=2.6$; P=0.2; RR=1.1; ДИ: 0.47-2.39; OR=2.1; ДИ: 0.85-4.94) и гетерозиготы His/Arg в 2.2 раза (21.7% против 11.2%; $\chi^2=2.8$; P=0.1; RR=1.9; ДИ: 0.69-5.43; OR=2.2; ДИ: 0.87-5.54) в среди выборки пациентов. В свою очередь, эти результаты служат основой для утверждения о том, что неблагоприятные локусы гена IL17F (His161Arg) могут иметь вклад в формирование тяжелой формы АА.

Возможное участие неблагоприятных локусов полиморфного гена IL17F (His161Arg) в повышении риска утяжелении течения АА подтверждают прослеженная тенденция в увеличении частот ослабленного аллеля Arg в 2.4 раза (12.5% против 5.6%; $\chi^2=2.8$; P=0.1; RR=1.1; ДИ: 0.54-2.17; OR=2.4; ДИ: 0.86-6.68) и гетерозиготы His/Arg в 2.6 раза (25.0% против 11.2%; $\chi^2=3.1$; P=0.1; RR=2.2; ДИ: 0.49-10.0; OR=2.6; ДИ: 0.89-7.82) в группе пациентов со сверхтяжелой формой АА в сравнении с контролем.

Тем не менее, сравнивая различия в распределении полиморфных локусов гена IL17F (His161Arg) в группе с нетяжелой АА по сравнению с тяжелой и сверхтяжелой формами заболевания были установлены различия не значимого характера (аллель Arg - 9.4% против 10.9%; $\chi^2=0.1$; P=0.9; OR=0.8; ДИ: 0.22 - 3.29 и

9.4% против 12.5; $\chi^2=0.1$; P=0.7; OR=0.7; ДИ: 0.17 - 3.12; гетерозигота His/Arg - 18.8% против 21.7%; $\chi^2=0.1$; P=0.9; OR=0.8; ДИ: 0.2-3.49 и 18.8% против 25.0%; $\chi^2=0.2$; P=0.7; OR=0.7; ДИ: 0.15-3.28).

Аналогично, между группами с тяжелой и сверхтяжелой формами АА в изученных SNP локусах гена IL17F (His161Arg) также не обнаружено статистически значимых различий (аллель Arg - 10.9% против 12.5; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=0.9; ДИ: 0.29 - 2.51 и гетерозигота His/Arg - 21.7% против 25.0%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=0.7; ДИ: 0.26-2.65).

Выводы. Результаты полученные при анализе различий в полиморфных локусах гена в основной группе пациентов с АА по сравнению с контролем показали наличие тенденции к повышению риска АА при носительстве мутантного аллеля Arg 2.1 раза ($\chi^2=3.6$; P=0.1) и статистически значимую связь между риском заболевания и гетерозиготой His/Arg, которая ассоциируется с повышением риска АА в 2.2 раза ($\chi^2=4.0$; P=0.05).

Более того, обнаруженная тенденция к увеличению частоты ослабленного аллеля Arg в 2.1 раза ($\chi^2=2.6$; P=0.2) и гетерозиготы His/Arg в 2.2 раза ($\chi^2=2.8$; P=0.1) в группе с тяжелой формой АА, а также в увеличении частот ослабленного аллеля Arg в 2.4 раза ($\chi^2=2.8$; P=0.1) и гетерозиготы His/Arg в 2.6 раза ($\chi^2=3.1$; P=0.1) в группе пациентов со сверхтяжелой формой АА позволяет рассматривать их в качестве генетических предикторов утяжеления АА.

Литература:

1. Asif Syed M. et al. Pesticides and chemicals as potential risk factors of aplastic anemia: A case-control study among a pakistani population //Clinical Epidemiology. – 2021. – С. 469-475.
2. Bestach Y, Sieza Y, Attie M, et al. Polymorphisms in TNF and IFNG are associated with clinical characteristics of aplastic anemia in Argentinean population. Leuk Lymphoma. 2015;56:1793–8. doi: 10.3109/10428194.2014.966707.
3. Deng S, Lin S, Shen J, Zeng Y. The relationship between interferon gamma (IFN- γ) single nucleotide polymorphism +874(T/A) and occurrence risk of aplastic anemia: a meta-analysis. Hematology. 2020;25:85–90. doi: 10.1080/16078454.2019.1631508.
4. Luzzatto L, Risitano AM. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. Br J Haematol. 2018;182:758–76. doi: 10.1111/bjh.15443.
5. Medinger M, Drexler B, Lengerke C, Passweg J. Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment. Front Oncol. 2018;8:587.
6. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. Eur J Haematol. 2018;101:711–20. doi: 10.1111/ejh.13153.
7. Shukla S, Tripathi AK, Verma SP, Awasthi N. Prognostic value of TNF-a-308 and IFN-g-874 single nucleotide polymorphisms and their plasma levels in patients with aplastic anemia. Blood Res. 2020 Dec 31;55(4):193-199. doi: 10.5045/br.2020.2020009.
8. Sun W, Wu Z, Lin Z, et al. Macrophage TNF- α licenses donor T cells in murine bone marrow failure and can be implicated in human aplastic anemia. Blood. 2018;132:2730–43. doi: 10.1182/blood-2018-05-844928.

9. Xiao Y, Zhao S, Li B. Aplastic anemia is related to alterations in T cell receptor signaling. Stem Cell Investig. 2017;4:85. doi: 10.21037/sci.2017.09.07.

10. Zayed RA, Abdel-Hamid SM, El-Lithy H. The association of cytokine genes polymorphisms and susceptibility to aplastic anemia in Egyptian patients. Hematology. 2016;21:106–12. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000038.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНОВ-ИММУНОРЕГУЛЯТОРОВ С РАЗВИТИЕМ И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ДЕПРЕССИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Ахмедова З.Б., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т.

Резюме. Введение. Апластическая анемия (АА), являясь сложной и тяжелой патологией системы кроветворения проявляется анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией за счет депрессии кроветворения. Сообщается, что цитокины оказывают влияние на пролиферацию, выживание и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), что представляет собой одно из ключевых звеньев патогенеза АА. Цель исследования – изучить степень взаимосвязи полиморфного генетического варианта IL17F (His161Arg) с развитием и тяжестью апластической анемии. Материал и методы. Исследования проведены с участием 184 взрослых лиц (медиана возраста 41,2±3,9 лет), из которых 86 человек были пациентами с АА оставшиеся 98 человек были из категории здоровых доноров и послужили группой контрольного сравнения. Исследования включали проведение молекулярно-генетических анализов с детекцией полиморфизма IL17F (His161Arg) на основе метода «случай-контроль», где случай – пациенты с АА, контроль - здоровые доноры. Геномная ДНК выделялась из 2 мл биоматериала с помощью набора «ДНК-экспресс, Россия», которая использовалась для последующего генотипирования SNP локусов полиморфизма гена IL17F (His161Arg) методом ПЦР - в режиме реального времени полиморфизма с применением ДНК термоциклера «Rotor-Gene 6000» (Corbett Research, Австралия). Математическая обработка молекулярно-генетических результатов была проведена с помощью использования пакета программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Результаты полученные при анализе различий в полиморфных локусах гена IL17F (His161Arg) в основной группе пациентов с АА по сравнению с контролем показали наличие статистически значимой связи между риском заболевания и гетерозиготой His/Arg, которая ассоциируется с повышением риска АА в 2.2 раза ($\chi^2=4.0$; P=0.05). Наличие тенденция к увеличению частоты ослабленного аллеля Arg в 2.1 раза ($\chi^2=2.6$; P=0.2) и гетерозиготы His/Arg в 2.2 раза ($\chi^2=2.8$; P=0.1) в группе с тяжелой формой АА, а также в увеличении частот ослабленного аллеля Arg в 2.4 раза ($\chi^2=2.8$; P=0.1) и гетерозиготы His/Arg в 2.6 раза ($\chi^2=3.1$; P=0.1) в группе пациентов со сверхтяжелой формой АА позволяет рассматривать их в качестве генетических предикторов утяжеления АА.

Ключевые слова: апластическая анемия, генетический полиморфизм IL17F (His161Arg), аллель, генотип, риск развития, тяжесть течения.