

Шаповалова Д.А.^{1}, Тюрин А.В.², Хусаинова Р.И.^{1,2}*

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОАРТРИТА У ЖЕНЩИН

*¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Институт биохимии и генетики – обособленное структурное
подразделение Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация;*

*²Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения России,
г. Уфа, Российская Федерация.*

**email: daria-ufa92@mail.ru*

Введение

Остеоартрит (ОА) – многофакторное заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией внеклеточного матрикса, формирующееся в результате взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов [1]. Распространенность ОА возрастает с увеличением возраста, при этом до 45-летнего возраста заболевание чаще встречается среди мужчин, а после 54 лет – среди женщин. Вклад генетического компонента оценивается от 40% до 65%. У пациентов с ОА часто встречаются различные фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ), генетически детерминированные изменения структур соединительной ткани, которые не укладываются в структуру наследственных синдромов [2]. Изучение генетических факторов риска развития ОА и нДСТ в коморбидном состоянии в России с учетом региональных и этнических факторов представляет важное научно-практическое значение для разработки новых подходов к ранней диагностике развития ОА на основе клинико-генетических маркеров.

Цель исследования

Поиск диагностически значимых маркеров ОА с учетом наличия признаков нДСТ и разработка клинико-генетических прогностических моделей диагностики остеоартрита.

Материалы и методы

В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК 417 женщин, из которых 256 с остеоартритом, и 161 – без признаков заболевания. По этническому составу обследованных женщин оказалось 144 русских (34,53%), 159 татарок (38,13%), 114 метисов и представительниц других этносов (27,34%).

Генотипирование локусов проводили с помощью ПЦР в реальном времени с использованием технологий TaqMan и конкурентной аллель-специфической ПЦР – KASP™.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета Statistica 6.0, MedCalc. Поправку на множественность сравнений осуществляли, вычисляя значение FDR (false discovery rate – средняя доля ложных отклонений гипотез, среди всех отклонений), применяя методику Бенджамини-Хохберга с помощью онлайн-калькулятора FDR (<https://tools.carbocation.com/FDR>). Анализ клинико-генетических моделей проводился с помощью метода многофакторной логистической регрессии с построением ROC-кривых.

Результаты

В качестве кандидатных изучены гены агрекана (*ACAN*) – основного протеогликана хряща, транскрипционного фактора-9 (*SOX9*), агреканызы-2 (*ADAMTS5*), α 1-цепи коллагена 1 типа (*COL1A1*) – основного компонента соединительной ткани.

Аллель 27 *VNTR*-полиморфизма гена *ACAN* ассоциирован с остеоартритом в целом ($p=0,007$; OR=1,47; 1,1-1,94), и в сочетании с нДСТ ($p=0,0054$; OR=1,65; 1,16-2,35).

Выявлена значимость аллеля *G* локуса *rs226794* гена агреканызы-2 (*ADAMTS5*) в формировании нДСТ отдельно и в сочетании с ОА у женщин русской этнической принадлежности ($p^{\text{fdr}}=0,016$; OR=3,29; 1,47-7,37 и $p=0,013$; OR=3,18; 1,23-8,27).

Генотип *AA* локуса *rs1042667* гена *SOX9* ассоциирован с нДСТ ($p=0,036$; OR=2,09; 1,04-4,22), а также в сочетании с ОА у женщин татарской этнической принадлежности ($p=0,036$; OR=1,75; 1,03-2,98), аллель *G* локуса *rs1107946* гена *COL1A1* ассоциирован с ОА в сочетании с нДСТ в общей выборке ($p=0,032$; OR=1,59; 1,04-2,43).

По результатам репликативного исследования локусов, ассоциированных с остеоартритом по результатам GWAS исследований [3,4], аллель *G* и генотип *GG* локуса *rs835487* (*CHST11*) показали ассоциацию с ОА тазобедренного сустава, аллель *A* локуса *rs7639618* (*DVWA*) – с ОА в целом ($p=0,044$; $OR=1,44$; 1-2,05), а также гонартритом $p=0,033$; $OR=1,54$ (1,03-2,29), аллель *C* и генотип *CC* локуса *rs4836732* (*ASTN2*) ассоциирован с ОА у женщин татарской этнической принадлежности ($p^{fidr}=0,016$; $OR=2,0$; 1,27-3,14).

При изучении полиморфизма сайтов связывания микроРНК обнаружена ассоциация аллеля *A* локуса *rs13317* (*FGFR1*) с ОА в целом ($p^{fidr}=0,01$; $OR=1,67$; 1,2-2,3), гонартрозом ($p^{fidr}=0,04$; $OR=1,74$; 1,19-2,55), а также с ОА в сочетании с признаками нДСТ ($p=0,024$; $OR=1,58$; 1,06-2,35). Аллель *A* имеет родство с микроРНК *miR-3128* и *miR-4470*, роль которых в патогенезе ОА пока не изучена.

Аллель *C* локуса *rs229069* гена *ADAMTS5* ассоциирован с остеоартритом в целом ($p=0,018$; $OR=1,43$; 1,06-1,93), коксартритом ($p=0,047$; $OR=1,63$; 1-2,66) и гонартритом ($p=0,042$; $OR=1,43$; 1,01-2,03) в общей выборке. Аллель *C* создает сайт связывания с микроРНК *let-7d-3p* и *let-7e-3p*, что предполагает изменение в регуляции экспрессии данного гена.

Генотип *TT* локуса *rs9659030* гена *COL11A1* ассоциирован с ОА в целом ($p=0,026$; $OR=1,59$; 1,05-2,42), полиартритом ($p=0,003$; $OR=2,75$; 1,39-5,46) а также коксартритом ($p=0,016$; $OR=2,3$; 1,14-4,36).

Аллель *A* локуса *rs1042673* гена *SOX9* ассоциирован с нДСТ ($p=0,025$; $OR=1,67$; 1,06-2,64), а также с ОА в сочетании с нДСТ ($p=0,017$; $OR=1,88$; 1,11-3,19) у женщин татарской этнической принадлежности. Аллель *A* создает сайт связывания в мРНК гена *SOX9* с *miR-190a-3p*, *miR-5011-5p*.

С целью определения диагностической и прогностической ценности полученных результатов нами проведен регрессионный анализ и выявлена клинико-генетическая модель развития ОА в целом (рис. 1), в которую вошли следующие предикторы: нДСТ, возраст, ИМТ менее 15, гиперкифоз/гиперлордоз, долихостеномелия, этническая принадлежность, локусы *rs13317* (*FGFR*), *VNTR* (*ACAN*),

rs1061237 (COL1A1), *rs226794 (ADAMTS5)*. Данная модель была статистически значима в целом ($\chi^2=23,44$; $p=0,0001$) и по каждому предиктору по отдельности и имела высокую прогностическую ценность (AUC=0,870; 95% ДИ 0,80-0,90).

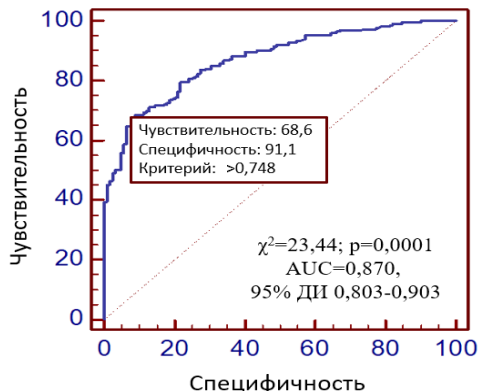


Рис. 1. ROC-кривая модели оценки риска формирования ОА.

Выводы

Выявлена ассоциация аллеля 27 (*VNTR, ACAN*) с ОА в целом, аллеля *G* локуса *rs226794*, аллеля *T* (*rs9659030, COL1A1*) с формированием остеоартрита в сочетании с нДСТ у женщин русской этнической принадлежности, генотип *AA* (*rs1042667, SOX9*) ассоциирован с ОА в сочетании с нДСТ у женщин татарской этнической принадлежности.

Выявлены диагностически значимые маркеры: генетический – *rs1107946* гена *COL1A1* формирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани и эпигенетический – *rs13317* сайта связывания микроРНК гена *FGFR1* формирования остеоартрита у женщин Волго-Уральского региона России.

Предложена клинико-диагностическая модель развития остеоартрита, включающая следующие параметры: нДСТ, возраст, индекс массы тела менее 15, гиперкифоз/гиперлордоз, долихостеномилию, этнический фактор, локусы *rs13317 (FGFR)*, *VNTR (ACAN)*, *rs1061237 (COL1A1)* и *rs226794 (ADAMTS5)*.

Заключение

Проведено комплексное обследование 417 женщин с использованием ген-кандидатного подхода, анализ репликации результатов полногеномных исследований ассоциаций (GWAS) и полиморфизма сайтов связывания микроРНК в генах, вовлеченных в процессы метаболизма соединительной ткани и предложена клиничко-генетическая прогностическая модель формирования ОА у женщин, что позволяет разработать персонализированный подход к профилактике и лечению заболевания.

Список литературы

1. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759.
2. Яковлев ВМ, Нечаева ГИ. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней. *Сиб. мед. журн.* 2011;26: 9-13.
3. Zeggini E, Panoutsopoulou K, Southam L, et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. 2012;380(9844):815-823.
4. Rodriguez-Fontenla C, Calaza M, Evangelou E, et al. Assessment of osteoarthritis candidate genes in a meta-analysis of nine genome-wide association studies. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):940-949.