

Анализ частоты встречаемости полиморфных генов PАС не выявил статистически значимых различий в изучаемых группах пациентов. Полиморфизм гена *NOS C786T* в нашем исследовании также не ассоциировался с тяжестью ишемического инсульта. Однако зарегистрировано более частое носительство аллели 677Т во второй группе больных с тяжелым вариантом ишемического инсульта.

Известно, что наиболее распространенной генетически обусловленной причиной гипергомоцистеинемии (ГГЦ) является замена С–Т в 677-й позиции гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). ГГЦ оказывает многокомпонентное патогенетическое действие: инициирует воспаление, усиливает свободнорадикальные процессы и эндотелиальную дисфункцию. Носительство аллели 677Т гена МТГФР у изучаемой категории больных может обуславливать повышенный уровень гомоцистеина и оказывать неблагоприятное влияние на течение острой ишемии мозга.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Тюрин А.В.¹, Лукманова Л.З.¹, Шаповалова Д.А.², Давлетшин Р.А.¹, Хусаинова Р.И.²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

²ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН, Уфа, Россия

Введение

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это полиорганная полисистемная патология с прогредиентным течением, в основе которой лежат дефекты синтеза или катаболизма компонентов внеклеточного матрикса или регуляторов морфогенеза соединительной ткани. Частота встречаемости ДСТ по разным данным колеблется от 10% до 22,5% [1]. ДСТ рассматривается как фоновое состояние, способствующее развитию соматической патологии, в том числе остеоартроза. Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы околоуставных мышц [2]. В основе патогенеза ОА и ДСТ лежат изменения деструктивного характера в структуре соединительной ткани, в том числе и в суставном хряще. На сегодняшний день проводятся исследования по поиску генетических факторов риска развития ОА. Установлено, что гены системы фибриллярных белков и регуляторных ферментов играют роль в формировании клинического фенотипа ОА в популяциях Европы [3,4]. Чрезвычайно актуальным является внедрение в клиническую практику современных и эффективных методов ранней диагностики ОА, основанных на понимании генетических механизмов развития заболевания, для разработки новых подходов к лечению и профилактике.

Цель работы

Поиск генетических маркеров предрасположенности к остеоартрозу у женщин с дисплазией соединительной ткани.

Таким образом, установлено, что среди изученных полиморфных вариантов только полиморфизм *C677T* гена *MTHFR* достоверно связан с тяжелым течением острой ишемии мозга.

Список используемой литературы

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. – Доктор.ру. 2013. № 5 (83), С. 2–7.
2. Katsuya T., Morishita R. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors. – *Curr. Pharm. Des.* – 2013. N 19(17), P. 2996-3001.
3. Kumar A., Misra S., Kumar P., Prasad K. et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Neurol. India.* 2017. N 65(1), P. 22-34
4. Cotlarciuc I., Malik R., Holliday E.G. et al. Effect of genetic variants associated with plasma homocysteine levels on stroke risk. – *Stroke.* 2014. N 45(7), P. 1920-1924.

Задачи исследования

Исследовать распространенность ОА и ДСТ у пациентов терапевтического профиля.

Провести поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов *VDR*, *COL2A1*, *GDF5*, *MMP1*, *MMP3*, *MMP13* с наличием изолированных ОА и ДСТ и в их коморбидном состоянии.

Материалы и методы

Проведено скрининговое обследование 600 пациенток терапевтического профиля. Все женщины обследованы на наличие признаков ДСТ и ОА. После осмотра и опроса по специально разработанным нами протоколам были привлечены 333 человека, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. ОА был диагностирован у 158 женщин, что составляет 26,3% от общего числа осмотренных. Из них полиостеоартроз (ПОА) диагностирован у 37 женщин (23,4%), гонартроз (ГА) у 80 женщин (50,6%), коксоартроз у 41 женщины (26%). Рентгенологическая стадия II (по Kellgren-Lawrence) была у 97 пациенток (61,4%), III – у 40 (25,3%), IV – у 21 (13,3%). Симптомокомплекс ДСТ был выявлен у 156 человек, что составляет 26% от общего числа обследованных. ДСТ легкой степени отмечалась у 125 человек (80,1%), тяжелой степени – у 31 человека (19,9%).

Аmplификацию изученных полиморфных вариантов *rs1799750* гена *MMP1*, *rs35068180* гена *MMP3*, *rs2252070* гена *MMP13*, *rs63118460* и *rs2276455* гена *COL2A1*, *rs143383* гена *GDF5*, *rs1544410* (*BsmI*), *rs7975232* (*ApaI*), *rs731236* (*TaqI*) и *rs2228570* (*FokI*) гена *VDR* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующим рестрикционным анализом.

Результаты

Проведен поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов *MMP1*, *MMP3*, *MMP13*, *COL2A1*, *GDF5* и *VDR* с наличием или отсутствием ОА и ДСТ в целом и их различными клиническими вариантами. Выявлена ассоциация аллели *G полиморфного локуса *rs1544410* гена *VDR* с повышенным риском развития ОА ($\chi^2=4,20$, $p=0,04$; OR=1,47, 95% ДИ 1,01-2,13). Аллель *T полиморфного варианта *rs63118460* гена *COL2A1* ассоциирована с повышенным риском развития ОА тазобедренных суставов ($\chi^2=6,38$, $p=0,011$; OR=1,95, 95% ДИ 1,01-3,70). Риск развития ПОА повышается у носителей генотипа *C*C локуса *rs143383* гена *GDF5* ($\chi^2=6,38$, $p=0,011$; OR=1,95, 95% ДИ 1,01-3,70), аллели *G ($\chi^2=7,16$, $p=0,007$; OR=2,25, 95% ДИ 1,2-4,32) и генотипа *G*G ($\chi^2=5,25$, $p=0,021$; OR=3,02, 95% ДИ 1,19-7,68) локуса *rs1544410* гена *VDR*.

Аллель *G полиморфного варианта *rs1544410* гена *VDR* является маркером риска формирования ДСТ в целом ($\chi^2=9,36$, $p=0,002$; OR=1,77, 95% ДИ 1,22-2,56), генотип *G*G повышает ($\chi^2=5,97$, $p=0,01$; OR=2,76, 95% ДИ 1,19-6,39), а генотип *G*A снижает риск формирования ДСТ тяжелой степени ($\chi^2=5,65$, $p=0,01$; OR=0,30, 95% ДИ 0,1-0,84). У носителей генотипа *T*T полиморфного варианта *rs7975232* гена *VDR* снижен риск формирования ДСТ в целом ($\chi^2=4,44$, $p=0,035$; OR=0,50, 95% ДИ 0,29-0,96).

Генотип *C*C полиморфного варианта *rs63118460* гена *COL2A1* снижает риск развития изолированного ОА ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$; OR=0,5; 95% ДИ 0,26-0,99), генотип *G*G полиморфного варианта *rs1544410* и генотип *G*T полиморфного варианта *rs7975232* гена *VDR* повышают риск развития ОА и ДСТ в сочетании ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$; OR=0,5; 95% ДИ 0,26-0,99 и $\chi^2=3,80$; $p=0,049$; OR=1,9; 95% ДИ 1,01-3,63 соответственно).

Выводы

Установлено, что у 26,3% пациенток терапевтического профиля встречается остеоартроз и у 26% - дисплазия соединительной ткани. Частота встречаемости остеоартроза у женщин с дисплазией соединительной ткани составила 58,9%, увеличиваясь с возрастом от 22,8% у лиц моложе 40 лет до 90% у лиц старше 60 лет.

Выявлена ассоциация полиморфных вариантов *rs143383* (*GDF5*) и *rs731236* (*VDR*) с развитием ОА, полиморфного варианта *rs35068180* (*MMP3*) с формированием ДСТ у женщин татарской этнической принадлежности; *rs2252070* (*MMP13*), *rs2276455* (*COL2A1*), *rs1544410* и *rs7975232* (*VDR*) с формированием ДСТ у женщин русской этнической принадлежности.

Обнаружена ассоциация полиморфных вариантов *rs1544410* и *rs7975232* (*VDR*) с развитием остеоартроза в сочетании с дисплазией соединительной ткани.

Список литературы

1. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. - М., 2009. - 722 с.
2. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. / O/ Bruyère, C. Cooper, N. Arden, [et al.] // *Drugs Aging*. - 2015. - Vol. 32, № 3. - P. 179-87.
3. Chapman, K. Genetic factors in OA pathogenesis / K. Chapman, A.M. Valdes // *Bone*. - 2012. - Vol. 51. - P. 258-264.
4. Hochberg, M.C. Osteoarthritis susceptibility genes continue trickling in / M.C. Hochberg, L. Yerges-Armstrong, B.D. Mitchell // *Lancet*. - 2012. - № 380 (9844). - P. 785-7.

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА *rs1801133* ГЕНА *MTHFR* У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Ходжамова Н.К.¹, Каримов Х.Я.², Бобоев К.Т.², Рахманкулова З.Ж.¹

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

² НИИ гематологии и переливания крови, Ташкент, Узбекистан

Одним из неблагоприятных осложнений течения беременности является задержка внутриутробного развития (ЗВУР). Выявленные в последние годы корреляционные взаимосвязи полиморфизма генов фолатного обмена с предрасположенностью или устойчивостью к различной патологии определяют патогенетическую основу молекулярной генетики заболеваний у плода и новорожденного.

Цель исследования: провести анализ частоты генотипов полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* у новорожденных с задержкой внутриутробного развития.

Материалы и методы исследования: Нами обследовано 300 новорожденных детей. Все обследованные новорожденные были разделены на 2 группы: основную группу составили 148 новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития, группу контроля – 152 новорожденных без задержки внутриутробного развития. Морфо-функциональная и нейромышечная зрелость но-

ворожденных оценивалась по шкале Балларда. Экстракцию ДНК из периферической крови проводили с помощью набора «АмплиПрайм РИБО-преп» ООО «ИнтерЛаб-Сервис» (Россия). Тестирование полиморфизма осуществляли с применением тест-систем ООО НПФ Литех (Россия) на термоциклере GeneAmp PCR-system 9700 (Applied Biosystems, США). В качестве инструмента вычислений использован пакет прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты исследования: При сравнительном анализе частоты генотипов полиморфизма *rs1801133* гена *MTHFR* между основной и контрольной группой были выявлены статистически значимые различия. В группе новорожденных с ЗВУР частоты генотипических вариантов C/C, C/T и T/T составили: 41,2%, 50,0% и 8,0% соответственно. В группе детей без ЗВУР распространенность генотипов C/C, C/T и T/T составила: 62,3%, 35,1% и