

АССОЦИАЦИЯ ГЕНА ACE С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЕВРОПЕЙЦЕВ

*Мордовский В.С., Капустина Е.В., Никулина С.Ю.,
Чернова А.А., Кенц А.С., Охупкина А.Д.*

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Актуальность темы: Анкилозирующий спондилит (АС, МIM 106300) является системным воспалительным ревматическим заболеванием, которое влияет на осевой скелет, вызывая характерную воспалительную боль в спине, которая может привести к структурным, функциональным нарушениям и снижению качества жизни[1]. Изучение клинико-генетических ассоциаций является на сегодняшний день одним из перспективных направлений изучения АС. Имеется недостаточная изученность генетических механизмов возникновения анкилозирующего спондилита, приводящее к дефициту информативных, специфичных и чувствительных методов диагностики заболевания, особенно на раннем этапе развития, создает потребность в поиске потенциальных предикторов заболевания.

Ген ACE (GenBank NM_000789.2) кодирует фермент, катализирующий превращение ангиотензина I в физиологически активный пептид ангиотензин II[9]. Уровень в плазме АПФ меняется в зависимости от полиморфизма; лица с аллелем D имеют самые высокие уровни фермента. Локальная система ренин-ангиотензин (RAS), играет решающую роль в эндотелиальном контроле тонуса сосудов и вносит свой вклад в воспалительный процесс через стимуляция продукции цитокинов[4,9]. Предполагают, что АПФ блокирует иммунный ответ по Th1 пути, в следствие чего усиливается ответ по Th2 пути который играет ключевую роль в патогенезе АС[3,9]. Ассоциация полиморфизма гена ACE была выявлена среди турков, как нам известно до сегодняшнего дня не проводились исследования в русской популяции европейцев.

Цель: оценить ассоциацию полиморфизма гена ACE и АС в русской популяции европейцев. **Материалы и методы:** В исследование было включено 44 больных АС и 44 контроля. Критерии включения были следующие: (1) Диагностика АС была ос-

нована на Российской версии модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев АС, (2) родились и место главного проживания Красноярский край, (3) Возраст более 18 лет, (4) европейцы, (5) подписания информированного согласия на исследования, (6) мужской пол. Мы исключили также пациентов, которые имели перекрывающийся синдром или воспалительное заболевание кишечника. Здоровая контрольная группа была получена из общей популяции, соответствовала со случаями по полу и возрасту. Геномную ДНК экстрагировали из образцов периферической крови с использованием стандартной техники фенол-хлороформ и хранили при -20°C . Анализ полиморфизмов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для генотипирования использовали праймер 5'-CTG GAGACCACT CCCATC CTT TCT-3' и 5'-GAT GTG GCC ATC ACATTC GTC AGAT-3'. При отсутствии вставки 287 п.н. в интроне 16 АПФ, методом ПЦР выявляли 190 п.н. продукта (D аллеля) и в присутствии вставки, выпускаемого продукта на 490 пар оснований (I аллель). В гетерозиготных образцах, 2 полосы (490 и 190 пар оснований), были обнаружены вместе с третьим фрагментом промежуточного размера [8]. Полученные фрагменты были проанализированы с помощью фототипирования (Syngene, 3) в 2% агарозном геле, окрашивали бромистым этидием. Для определения достоверности различия частот встречаемости генотипов между сравниваемыми группами использовался критерий χ^2 . Для достоверных различий по этому критерию рассчитывалось отношение шансов.

Результаты и обсуждение. В исследование включили 41 пациента с АС и 41 контрольной группы соответствуют по возрасту и полу. Средний возраст составил 41,5 лет пациентов, а имели среднюю длительность заболевания 12,4 лет и средний возраст начала заболевания 29,7 лет. BASDAI среди наших пациентов в среднем был больше, чем 4,0.

Таблица 1. Распределение полиморфизма ACE в русской популяции европейцев.

Генотип	АС (n=41) (%)	Контроль (n=41) (%)	ОШ (95% CI)	P*
II	17 (42,5%)	23 (57,5%)	2.957 (1.091-8.009)	0.01688
I/D	8 (20%)	32(80%)	-	-
D/D	0	0	-	-

Полиморфизм ID ACE показал статически значимое различие между пациентами (43,3%) и контрольной группой (21,03%), $p < 0,05$. Среди других полиморфизмов DD, II не было статически значимых различий по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$). Результаты представлены в таблице 1.

Выводы. Нами была подтверждена ассоциация полиморфизма ID гена ACE с АС в европейской популяции Красноярского края. Наше исследование показало наличие аллеля D является риском развития АС, данные результаты планируем проверить на большой выборке пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis./ Lin Z. [et al.]// Nat Genet. 2012; 44:73–77.
2. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis./Feldtkeller E [et al.]//Rheum Int. 2003; 23:61–66.
3. Association of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion–deletion polymorphism with spondylarthropathies/ Diaa K. Shehab [et al.]// Journal of Biomedical Science.- january 2008.-Volume 15, Issue 1, pp 61–67
4. Braun J. Ankylosing spondylitis./ Braun J, Sieper J//Lancet 2007;369:1379–90.
5. Brown M. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis./Rheumatology.-2008; 47;132-7.
6. Brown MA. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. //Briefings in functional genomics.-2011; VOL 10. NO 5. 249-257
7. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis./ Brown MA [et al.] Ann Rheum Dis. 2000; 59:883–886.
8. Roe B. Methods for DNA isolation. Part III. Protocols for recombinant DNA isolation, cloning, and sequencing [Internet edition]./ Roe B, Crabtree J, Khan A. // Norman, OK: University of Oklahoma, 1995:2488-98.

9. Significant association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and ankylosing spondylitis/Ahmet Inanir [and al.]/ Molecular Vision.-2012.- 18;2107-2113

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА VDR И MTHFR В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЕВРОПЕЙЦЕВ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

*Мордовский В.С., Капустина Е.В., Никулина С.Ю.,
Чернова А.А., Кенц А.С., Охалкина А.Д.*

*ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России*

Актуальность темы: Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме [2]. На сегодняшний день в России, по данным российской ассоциации по изучению остеопороза, у 14 млн. человек (10 % популяции) диагностирован остеопороз и у 20 млн. человек - остеопения [1,2,3,6]. Главная опасность ОП перелом шейки бедра: смертность в первый год – 45-52% (Лесняк О.М., 2010), из выживших: остаются прикованными к постели – 33%, ограниченно активными – 42% (Ершова О.Б., 2002) и только 15% могут возвратиться к прежней жизни. Международная ассоциация по изучению остеопороза прогнозирует увеличение заболеваемости к 2030 году, что требует поиска новых предикторов развития ОП и перелома проксимального отдела бедра. Ген рецептора витамина D (VDR) экспрессируются в кишечнике, щитовидной железе и почках и играют жизненно важную функцию в гомеостазе кальция. Полиморфизм гена VDR TaqI rs731236 может приводить к синтезу аномального рецептора, что приводит к невозможности взаимодействия кальцитриола с рецептором [2,3]. В результате уменьшается усвоение кальция и фосфора [12]. При снижении уровня кальция в крови по механизму обратной связи увеличивается секреция паратиреоидного гормона (ПТГ), приводя к вторичному гиперпаратиреозу. приводя к преобладанию остеокластической резорбции костной ткани, что приводит к снижению минеральной плотности и нарушению костной архи-