

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *IL4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-20G>A*, *DEFB1-52G>A* НА СОДЕРЖАНИЕ $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-4$ И $IL-10$ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

Мироманов А.М., Забелло Т.В., Мироманова Н.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ,
г. Чита, Россия

Резюме. Цель исследования – изучить влияние полиморфизма генов *IL4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-20G>A*, *DEFB1-52G>A* на содержание $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-4$ и $IL-10$ при первичном остеоартрозе тазобедренных суставов. Проведено обследование 100 пациентов русской национальности с первичным коксартрозом III-IV стадии (средний возраст $61,3\pm 8,5$ лет), проживающих в Забайкальском крае. Контрольная группа ($n = 100$) – резиденты сопоставимые по возрасту ($60\pm 8,3$ лет), полу, месту проживания и национальности. Критерии исключения: наличие родственных связей; другие виды остеоартрозов (посттравматические, ревматоидные, метаболические и пр.); диспластические синдромы и фенотипы; острые и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения; сахарный диабет; остеопороз; сосудистые заболевания; ожирение; злокачественные новообразования; злоупотребление алкоголем. В работе использованы следующие методы исследования: клинические; лабораторные (иммунологический – определение $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-4$, $IL-10$; генетический (с помощью полимеразной цепной реакции; для исследования выбрана точечная мутация гена *IL4* в позиции 589(C>T), *FCGR2A* в позиции 166(His>Arg), *DEFB1* в позиции 20(G>A) и 52(G>A); материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической крови больных); инструментальные (рентгенография). Исследования осуществляли при поступлении пациентов в стационар. Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, США), Microsoft Office Excel 2019 for Windows 10. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Наличие генотипа -589T/T полиморфизма гена *IL4-589C>T* опосредованно способствует более высокому содержанию $TNF\alpha$ и $IL-1\beta$ при первичном остеоартрозе тазобедренных суставов. У пациентов с генотипом -166Arg/Arg регистрируется более высокая концентрация таких цитокинов, как $TNF\alpha$ и $IL-1\beta$ (в 1,3 раза) по сравнению с генотипом -166His/Arg и напротив, низкое содержание $IL-4$ и $IL-10$ (в 1,3 раза) в сопоставлении с генотипом

Адрес для переписки:

Мироманов Александр Михайлович
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ
672000, Россия, Забайкальский край, г. Чита,
ул. Горького, 39а.
Тел.: 8 (924) 386-18-16.
Факс: 8 (3022) 32-30-58.
E-mail: miromanov_a@mail.ru

Address for correspondence:

Miromanov Alexander M.
Chita State Medical Academy
672000, Russian Federation, Chita, Gorky str., 39a.
Phone: 7 (924) 386-18-16.
Fax: 7 (3022) 32-30-58.
E-mail: miromanov_a@mail.ru

Образец цитирования:

А.М. Мироманов, Т.В. Забелло, Н.А. Мироманова
«Влияние полиморфизма генов *IL4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-20G>A*, *DEFB1-52G>A* на содержание $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-4$ и $IL-10$ у пациентов с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 5. С. 1009-1016. doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2034
© Мироманов А.М. и соавт., 2020

For citation:

A.M. Miromanov, T.V. Zabello, N.A. Miromanova “Effect of *IL4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-20G>A*, *DEFB1-52G>A* gene polymorphisms on $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-4$, and $IL-10$ contents in the patients with primary hip osteoarthritis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 1009-1016. doi: 10.15789/1563-0625-EOI-2034
DOI: 10.15789/1563-0625-EOI-2034

-166His/His. У пациентов с генотипом -20A/A отмечен более высокий уровень TNF α и IL-1 β – в 1,2 и 1,3 раза, соответственно, по сравнению с генотипом -20G/G и в 1,3 раза по сравнению с генотипом -20G/A. Наличие генотипа -589T/T полиморфизма гена *IL4-589C>T* и генотипа -20A/A полиморфизма гена *DEFB1-20G>A* способствует высокому содержанию в сыворотке крови TNF α и IL-1 β , а носительство -166His/His полиморфизма гена *FCGR2A-166His>Arg* – как высокому уровню TNF α , IL-1 β , так и низкой концентрации IL-4, IL-10. Комплексное носительство генотипов – *FCGR2A166HisArg* x *DEFB152AA* x *DEFB120AA* x *IL4589TT* у больных с первичным коксартрозом увеличивает содержание цитокинов (TNF α , IL-1 β) в 1,5 и 1,7 раза соответственно.

Ключевые слова: полиморфизм, гены, цитокины, первичный остеоартроз, тазобедренные суставы

EFFECT OF *IL4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-20G>A*, *DEFB1-52G>A* GENE POLYMORPHISMS ON TNF α , IL-1 β , IL-4, AND IL-10 CONTENTS IN THE PATIENTS WITH PRIMARY HIP OSTEOARTHRISIS

Miromanov A.M., Zabello T.V., Miromanova N.A.

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Abstract. Our objective was to study the effects of *IL4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-20G>A*, *DEFB1-52G>A* gene polymorphisms upon content of TNF α , IL-1 β , IL-4, and IL-10 in primary osteoarthritis of the hip joints. We performed a survey of 100 patients of Russian ethnicity (average age 61.3 \pm 8.5 years) with primary coxarthrosis at the stage III-IV who lived in the Trans-Baikal region. The control group (n = 100), were local residents, comparable by age (60 \pm 8.3 years), gender, habitation place and nationality. The exclusion criteria were as follows: close relationship; other types of osteoarthritis (post-traumatic, rheumatoid, metabolic, etc.); dysplastic syndromes and phenotypes; acute and chronic inflammatory diseases at the exacerbation stage; diabetes mellitus; osteoporosis; vascular diseases; obesity; malignant neoplasia; alcohol abuse. Along with clinical examination, the following laboratory methods were applied: immunological techniques, i.e., determination of TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10; genetic testing using polymerase chain reaction, e.g., a point mutation of the *IL4* gene at the 589(C>T) position, *FCGR2A* at 166(His>Arg) site, *DEFB1* at the 20(G>A) and 52(G>A) positions. DNA from the peripheral blood of patients was used for the molecular genetic analysis. Radiographic examination was also carried out. The data were statistically processed using STATISTICA 6.1 software package (StatSoft, USA), Microsoft Office Excel 2019 for Windows 10. The differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. Results. The -589T/T genotype of *IL4-589C>T* gene polymorphism indirectly contributes to higher content of TNF α and IL-1 β for primary osteoarthritis of the hip joints. The patients with -166Arg/Arg genotype have a 1.3-fold increase of certain cytokine concentrations, e.g., TNF α and IL-1 β , as compared with -166His/Arg genotype, and, conversely, lower content of IL-4 and IL-10 (1.3-fold) in comparison with -166His/His genotype. The patients with -20A/A genotype showed higher levels of TNF α and IL-1 β , respectively, 1.2 and 1.3 times, compared with -20G/G genotype, and 1.3 times *versus* the -20G/A genotype. Conclusions: 1. The presence of -589T/T genotype of the *IL4-589C>T* gene polymorphism and the -20A/A genotype of the *DEFB1-20G>A* gene polymorphism contributes to a high content of TNF α and IL-1 β in the blood serum, and the carriage of -166His/His *FCGR2A-166His>Arg* gene polymorphism is associated with both higher level of TNF α , IL-1 β , and a low concentration of IL-4, IL-10. 2. Complex carriers of *FCGR2A166HisArg* x *DEFB152AA* x *DEFB120AA* x *IL4589TT* genotypes in the patients with primary coxarthrosis increases the contents of TNF α , IL-1 β cytokines by 1.5 and 1.7 times, respectively.

Keywords: polymorphism, genes, cytokines, primary osteoarthritis, hip joints

Введение

Коксартроз (деформирующий остеоартроз тазобедренного сустава) – это хроническое дегене-

ративное, прогрессирующее и многофакторное заболевание тазобедренного сустава, характеризующееся наличием боли, хромотой, которое, в конечном итоге, приводит к невозможности вы-

полнять повседневную деятельность. Данное заболевание приводит к оперативному вмешательству (тотальному эндопротезированию сустава) в 80%, снижению работоспособности в 60%, инвалидности – 11,5%. Остеоартроз тазобедренных суставов значительно ухудшает качество жизни больного и приводит к большим социально-экономическим затратам [1, 5, 10]. Разработка методов доклинической диагностики для выявления начальных стадий коксартроза и своевременная профилактика может решить вышеуказанные проблемы. В современной медицине данная проблема широко освещается в научной печати и считается приоритетной [1, 5, 11].

Механизмы развития первичного остеоартроза активно изучаются, однако в этой теме до сих пор сохраняется множество белых пятен. Одним из важных и мало изученных звеньев патогенеза остеоартроза является генетически детерминированная реакция иммунной системы макроорганизма на различные воздействия; при дисбалансе которой возникают нарушения, приводящие в конечном итоге к патологическим изменениям костной и хрящевой ткани. Доказано, что синовиоциты (клетки синовиальной оболочки) выступают в качестве триггера воспалительного процесса в суставах-мишенях. Макрофагальные синовиоциты секретируют различные медиаторы воспаления и протеолитические ферменты, в частности цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-17, LIF), которые участвуют в инициации и прогрессировании остеоартрита. Такие цитокины, как ростовые факторы (FGF-2, TGF- β , CTGF, IGF-1, PDGF), также могут выступать в роли регуляторов регенерации костной и хрящевой тканей при воспалении в суставе. Изыскивая новые пути генетически-молекулярных взаимодействий, в результате которых биологически активные вещества в той или иной мере воздействуют на структуру сустава, будут способствовать не только пониманию этиопатогенетических механизмов остеоартрита, но и разработке новых способов доклинической диагностики данного заболевания и эффективных средств его лечения и профилактики [3, 9].

В настоящее время определены генетические факторы, которые играют важную роль в патогенезе различных остеоартрозов, например: пол (остеоартритом чаще страдают женщины); наследственная артроофтальмопатия (синдром Стиклера, при котором имеется мутация гена COL2A1, или гена COL11A2); различные наследственные патологические состояния и/или заболевания суставов и костей (гипермобильный синдром, различные дисплазии и др.); этниче-

ская принадлежность пациентов [2, 8, 15], однако изучение влияния генетических факторов в развитии вторичных остеоартрозов (диспластический, ревматоидный, подагрический) единичны и практически отсутствуют при идиопатическом коксартрозе [5, 12], что и явилось целью нашей работы.

Цель исследования – изучить влияние полиморфизма генов *IL4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-20G>A*, *DEFB1-52G>A* на содержание TNF α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 при первичном остеоартрозе тазобедренных суставов.

Материалы и методы

Проведено обследование 100 пациентов русской национальности с первичным коксартрозом III-IV стадии (средний возраст 61,3 \pm 8,5 лет) проживающих в Забайкальском крае. Контрольная группа (n = 100) – резиденты сопоставимые по возрасту (60 \pm 8,3 лет), полу, месту проживания и национальности.

Критерии исключения: наличие родственных связей, другие виды остеоартрозов (посттравматические, ревматоидные, метаболические и пр.), диспластические синдромы и фенотипы, острые и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, сахарный диабет, остеопороз, сосудистые заболевания, ожирение, злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем.

При обследовании больных с первичным коксартрозом во внимание взяты основные клинические критерии: болевой синдром (механический, стартовый, блокадный) паховой области, тазобедренного сустава, области бедра; утренняя скованность < 30 мин; отечность мягких тканей; крепитация сустава; контрактура сустава; укорочение конечности [1]. В 90% случаев наблюдалось одновременное наличие данных критериев. Генетические исследования осуществляли путем определения мутации *IL4-589(C>T)*, *FCGR2A-166(His>Arg)*, *DEFB1-20(G>A)* и *DEFB1-52(G>A)* используя наборы праймеров «Литех»-«SNP» (Россия) [5]. Концентрацию TNF α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови устанавливали с помощью тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия) методом иммуноферментного анализа.

Клинические, лабораторные и инструментальные (рентгенография) исследования осуществляли на стационарном этапе лечения.

Статистическая обработка данных была проведена при помощи пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, США), Microsoft Office Excel 2019 for Windows 10. С целью описания распределения

количественных признаков определялась медиана (Me) и процентиля ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для сравнения двух несвязанных групп использовали критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследуя встречаемость аллелей и генотипов генов *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-20G>A*, *DEFB1-52G>A*, *TLR2-753Arg>Gln*, *TLR6-249Ser>Pro*, *TNF α -308G>A*, *TGF β 1-25Arg>Pro*, *EGFR-2073A>T*, *IL4-589C>T* у больных с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов, нами показано, что определение генотипов -166Arg/Arg гена *FCGR2A*, -52A/A гена *DEFB1*, -20A/A гена *DEFB1* и -589T/T гена *IL4* позволяет прогнозировать данное патологическое состояние, так как обнаружена связь носительства мутантных генотипов с возникновением коксартроза ($p = 10^{-10}$). Это свидетельствует о высоком риске развития первичного коксартроза [5]. Таким образом, в работе мы акцентировали внимание на изучении роли полиморфизма генов, которые вносят наибольший вклад в развитие данного заболевания.

Вторым этапом мы изучили концентрацию медиаторов воспаления – цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10) у пациентов с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов. Показано, что концентрация цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 среди пациентов с первичным коксартрозом значительно превышала значения контроля, подтверждая их роль в патогенезе деструкции хрящевой ткани суставов и субхондрального слоя кости [4, 13].

Изучая влияние генотипов исследуемых полиморфизмов генов на уровень TNF α , IL-1 β , IL-4 и IL-10, отмечено, что при первичном остеоартрозе тазобедренных суставов отмечено отсутствие влияния полиморфизма гена *DEFB1-52G>A* на концентрацию рассматриваемых цитокинов, тогда как при носительстве полиморфизма гена *IL4-589C>T*, гена *FCGR2A-166His>Arg*, гена *DEFB1-20G>A* выявлено значимое воздействие на их содержание в зависимости от носительства генотипа (табл. 1).

Наличие генотипа -589T/T полиморфизма гена *IL4-589C>T* опосредованно способствует наличию высокой концентрации TNF α и IL-1 β в плазме крови при первичном остеоартрозе тазобедренных суставов (табл. 1). Данный факт закономерен, поскольку показано, что при носительстве гомозиготного генотипа -589T/T гена *IL4* регистрируется сниженный синтез IL-4. Низкий уровень IL-4 приводит к преобладанию провос-

палительных цитокинов и длительному поддержанию процессов воспаления, что в конечном итоге способствует прогрессированию и хронизации деструктивных процессов в тканях макроорганизма [6].

Определяя значение SNP гена *FCGR2A-166His>Arg* в содержании изучаемых цитокинов у пациентов с коксартрозом, отмечено не только повышение их уровня по сопоставлению с контрольными цифрами, но и статистическая значимость различий в зависимости от носительства генотипа (табл. 1). У пациентов с генотипом -166Arg/Arg отмечалось повышение в 1,3 раза концентрации TNF α и IL-1 β по сопоставлению с -166His/Arg и, напротив, низкое содержание IL-4 и IL-10 относительно генотипа -166His/His. Таким образом, при первичном остеоартрозе тазобедренных суставов, наличие генотипа -166Arg/Arg полиморфизма гена *FCGR2A-166His>Arg* опосредованно способствует более высокой концентрации TNF α , IL-1 β и низкому содержанию интерлейкинов IL-4 и IL-10 (табл. 1), что не противоречит данным литературы, поскольку доказано, что CD32 (*FCGR2A*) является рецептором для иммуноглобулинов класса G. Данные рецепторы обнаружены на многих клетках (макрофагах, В-лимфоцитах и пр.) и играют важную роль во взаимодействии с иммуноглобулинами и в ответной реакции в виде активации данных клеток и синтеза ими различных БАВ, в том числе и цитокинов [5].

Изучая влияние полиморфизма гена *DEFB1-20G>A* на продукцию исследуемых белков (TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-10) у пациентов с идиопатическим остеоартрозом тазобедренных суставов зарегистрировано изменение их содержания в зависимости от генотипов рассматриваемого SNP (табл. 1). В группе с первичным коксартрозом, при -20A/A генотипе отмечен более высокий уровень TNF α и IL-1 β (в 1,2 и 1,3 раза соответственно) в сопоставлении с -20G/G и в 1,3 раза относительно -20G/A (табл. 1). Наличие генотипа -20A/A полиморфизма гена *DEFB1-20G>A* содействует в повышенной концентрации TNF α , IL-1 β при идиопатическом остеоартрозе тазобедренных суставов. Доказано, что полиморфные маркеры гена *DEFB1* связаны со сниженными (неполноценными) реакциями адаптивного иммунитета за счет дефектов в генах, что может приводить к компенсаторным механизмам его регуляции, и как следствие, увеличению концентрации других биологически активных молекул [7, 14].

Таким образом, при первичном коксартрозе наблюдается значимое увеличение провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β), уменьшение

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ TNF α , IL-1 β , IL-4 И IL-10 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА SNP, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), пг/мл

TABLE 1. CONTENT OF TNF α , IL-1 β , IL-4 AND IL-10 IN THE BLOOD SERUM DEPENDING ON THE SNP GENOTYPE, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), pg/ml

		Контроль Control			Первичный остеоартроз Primary osteoarthritis		
Генотип Genotype		<i>IL4-589C>T</i>					
		C/C (n = 73)	C/T (n = 25)	T/T (n = 2)	C/C (n = 29)	C/T (n = 37)	T/T (n = 34)
Цитокины Cytokines							
TNF α		0,44 (0,00-1,11)	0,47 (0,0-1,1)	0,73 (0,6-0,8)	6,78 (5,31-7,80) ¹	7,0 (5,42-7,80) ¹	7,88 (6,0-9,4) ^{1,2,3}
IL-1 β		0,4 (0,0-1,0)	0,46 (0,0-1,0)	0,44 (0,3-0,5)	6,04 (5,00-7,17) ¹	6,42 (5,20-7,24) ¹	7,25 (5,9-9,3) ^{1,2,3}
IL-4		0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	2,47 (1,47-2,90) ¹	2,49 (1,80-3,01) ¹	2,38 (1,85-2,91) ¹
IL-10		0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	2,32 (1,37-2,60) ¹	2,46 (2,00-2,79) ¹	2,3 (1,96-2,80) ¹
Генотип Genotype		<i>FCGR2A-166His>Arg</i>					
		His/His (n = 68)	His/Arg (n = 32)	Arg/Arg (n = 0)	His/His (n = 10)	His/Arg (n = 34)	Arg/Arg (n = 56)
Цитокины Cytokines							
TNF α		0,48 (0,00-1,05)	0,57 (0,17-1,10)	–	7,06 (5,90-7,92) ¹	6,04 (5,20-7,48) ¹	7,67 (6,4-8,5) ^{1,3}
IL-1 β		0,45 (0,0-1,0)	0,57 (0,1-1,1)	–	6,69 (5,50-7,11) ¹	5,93 (5,00-6,64) ¹	6,92 (5,9-8,5) ^{1,3}
IL-4		0 (0-0)	0 (0-0)	–	2,83 (2,80-3,64) ¹	2,44 (1,9-2,8) ^{1,2}	2,44 (1,8-2,9) ^{1,2}
IL-10		0 (0-0)	0 (0-0)	–	2,66 (2,6-3,1) ¹	2,41 (1,8-2,6) ^{1,2}	2,3 (2,0-2,9) ^{1,2}
Генотип Genotype		<i>DEFB1-20G>A</i>					
		G/G (n = 52)	G/A (n = 36)	A/A (n = 12)	G/G (n = 19)	G/A (n = 28)	A/A (n = 53)
Цитокины Cytokines							
TNF α		0,54 (0,00-1,08)	0,49 (0,00-1,12)	0,51 (0,00-0,94)	6,92 (5,50-7,61) ¹	6,7 (5,40-7,64) ¹	7,59 (6,05-8,10) ^{1,2,3}
IL-1 β		0,55 (0,00-1,05)	0,5 (0,00-1,03)	0,5 (0,0-1,0)	5,8 (5,00-6,78) ¹	6,08 (4,97-7,20) ¹	6,71 (5,90-7,92) ^{1,2,3}
IL-4		0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	2,6 (1,55-2,90) ¹	2,48 (1,8-2,8) ¹	2,44 (1,88-3,00) ¹
IL-10		0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	2,26 (1,30-2,76) ¹	2,24 (2,07-2,79) ¹	2,44 (1,98-2,78) ¹

Примечание. u,¹ – статистическая значимость различий с контролем при p ≤ 0,05; u,² – статистическая значимость различий с нормальной гомозиготой при p ≤ 0,05; u,³ – статистическая значимость различий с гетерозиготой при p ≤ 0,05.

Note. u,¹, statistical significance of differences with control at p ≤ 0.05; u,², statistical significance of differences with normal homozygous at p ≤ 0.05; u,³, statistical significance of differences with heterozygosity at p ≤ 0.05.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ – НОСИТЕЛЕЙ МУТАНТНЫХ ГОМОЗИГОТ ГЕНОВ *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-52G>A*, *IL4-589C>T* И *DEFB1-20G>A*, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), пг/мл

TABLE 2. CONTENT OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOARTHRITIS OF THE HIP JOINTS – CARRIERS OF MUTANT HOMOZYGOTES OF THE GENES *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-52G>A*, *IL4-589C>T* AND *DEFB1-20G>A*, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), pg/ml

Группа Group	Цитокины Cytokines	TNF α	IL-1 β	IL-4	IL-10
Контроль Control (n = 100)		0,44 (0,00-1,11)	0,28 (0,0-1,0)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)
Первичный остеоартроз Primary osteoarthritis (n = 89)		7,0 (5,8-7,8) ¹	6,42 (5,21-7,24) ¹	2,66 (1,90-2,99) ¹	2,5 (2,08-2,79) ¹
Первичный остеоартроз (4 мутантные гомозиготы) Primary osteoarthritis (4 mutant homozygotes) (n = 11)		10,78 (10,0-13,2) ^{1,2}	11,0 (9,95-13,10) ^{1,2}	1,87 (1,34-2,14) ¹	1,92 (1,29-2,29) ¹

Примечание. u,¹ – статистическая значимость различий с контролем при p ≤ 0,05; u,² – статистическая значимость различий с группой без носительства 4 мутантных гомозигот при p ≤ 0,05.

Note. u,¹, statistical significance of differences with control at p ≤ 0.05; u,², statistical significance of differences with the group without carriage of 4 mutant homozygotes at p ≤ 0.05.

противовоспалительных (IL-4, IL-10), что приводит к нарушению процессов гомеостаза в хрящевой и костной тканях [4, 13].

Учитывая полученные результаты, мы осуществили разделение пациентов в группе с коксартрозом на подгруппу с носительством четырех мутантных гомозигот генов *FCGR2A-166His>Arg*, *IL4-589C>T*, *DEFB1-52G>A* и *DEFB1-20G>A* и подгруппу без носительства сочетания четырех данных генотипов и определили их влияние на концентрацию исследуемых цитокинов (табл. 2).

Отмечено, что в подгруппе у пациентов с идиопатическим остеоартрозом – обладателей мутантных гомозигот генов *IL4-589C>T*, *FCGR2A-166His>Arg*, *DEFB1-52G>A* и *DEFB1-20G>A* – повышается концентрация провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β) в 1,7 и 1,8 раза, соответственно (p = 0,0001), по сопоставлению с подгруппой пациентов без носительства четырех мутантных гомозигот изучаемых полиморфизмов (табл. 2), что может свидетельствовать о «злокачественном» течении воспалительного процесса

в тазобедренных суставах. Персонифицированное рассмотрение носительства SNP в группе пациентов с первичным остеоартрозом тазобедренных суставов определило, что при наличии у них четырех мутантных гомозигот изучаемых SNP фиксируется развитие заболевания в более раннем возрасте (до 40 лет) и его быстрое прогрессирование. В то же время у пациентов группы контроля выявлено носительство только одной из исследуемых диких гомозигот [5].

Таким образом, определение генотипов и их воздействие на содержание биологически активных молекул содействует пониманию патогенетических механизмов развития первичного остеоартроза тазобедренных суставов, что может способствовать осуществлению персонифицированного прогноза и профилактики.

Выводы

1. Наличие генотипа -589Т/Т полиморфизма гена *IL4-589C>T* и генотипа -20А/А полиморфизма гена *DEFB1-20G>A* способствует вы-

сокому содержанию в сыворотке крови TNF α и IL-1 β , а носительство -166His/His полиморфизма гена *FCGR2A-166His>Arg* – как высокому уровню TNF α , IL-1 β , так и низкой концентрации IL-4, IL-10.

2. Комплексное носительство генотипов – *IL-4589TT* x *FCGR2A166HisArg* x *DEFB152AA* x *DEFB120AA* у больных с первичным коксартрозом увеличивает содержание цитокинов (TNF α , IL-1 β) в 1,5 и 1,7 раза соответственно.

Список литературы / References

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология, 2019. № 2. С. 9-21. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk and progression factors, clinic, diagnosis, treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*, 2019, no. 2, pp. 9-21. (In Russ.)]
2. Алексенко Е.Ю. Фенотипический симптомокомплекс дисплазий соединительной ткани у больных первичным остеоартрозом [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник, 2011. № 1. С. 57-61. Режим доступа: http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&task (дата обращения: 20.03.2020). [Aleksenko E.Yu. Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia in patients with primary osteoarthritis [Electron resource]. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*, 2011, no. 1, pp. 57-61. Access mode: http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&task (Reference date: 20.03.2020).
3. Волков М.Ю. Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология, 2016. № 1. С. 78-85. [Volkov M.Yu. The role of Toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2016, no. 1, pp. 78-85. (In Russ.)]
4. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // Научно-практическая ревматология, 2018. № 1 (56). С. 70-81. [Karateev A.E., Lila A.M. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2018, no. 1 (56), pp. 70-81. (In Russ.)]
5. Миromanov А.М., Забелло Т.В., Доржиев В.В., Миromanova Н.А., Емельянов А.С. Персонализированные аспекты развития идиопатического коксартроза // Гений ортопедии, 2017. № 3. С. 331-335. [Miromanov A.M., Zabello T.V., Dorzheev V.V., Miromanova N.A., Emelyanov A.S. Personalized aspects of idiopathic osteoarthritis of the hip joint. *Geniy ortopedii = Ilizarov Journal of Clinical and Experimental Orthopaedics*, 2017, no. 3(23), pp. 331-335. (In Russ.)]
6. Миromanov А.М., Миронова О.Б., Миromanova Н.А. Полиморфизм гена интерлейкина-4-589C>T и экспрессия интерлейкина-4 у пациентов с развитием хронического травматического остеомиелита // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 889-894. [Miromanov A.M., Mironova O.B., Miromanova N.A. Interleukin-4-589C>T gene polymorphism and expression of interleukin-4 in patients with the development of chronic traumatic osteomyelitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 889-894. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2018-6-889-894.
7. Свитич О.А., Ганковская Л.В., Рахманова И.В., Зайцева И.А., Ганковский В.А. Ассоциация полиморфных маркеров, локализованных в 5'-нетранслируемой области гена β -дефенсина DEFB1, с гипертрофией аденоидных вегетаций // Вестник РГМУ, 2012. № 3. С. 59-62. [Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Rakhmanova I.V., Zaitseva I.A., Gankovsky V.A. Association of polymorphic markers localized in the 5'-untranslated region of the β -defensin gene DEFB1 with hypertrophy of adenoid vegetation *Vestnik RGMU = Bulletin of the Russian State Medical University*, 2012, no. 3, pp. 59-62. (In Russ.)]
8. García-Ibarbia C., Neila S., Garcés C., Alonso M.A., Zarrabeitia M.T., Valero C., Ortiz F., Riancho J.A. Non-synonymous WNT16 polymorphisms alleles are associated with different osteoarthritis phenotypes. *Rheumatol. Int.*, 2017, Vol. 37, no. 10, pp. 1667-1672.
9. Grafe I., Alexander S., Peterson J.R., Snider T.N., Levi B., Lee B., Mishina Y. TGF- β family signaling in mesenchymal differentiation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2018, Vol. 10, no. 5, pp. 1-66.
10. Hackinger S., Trajanoska K., Stykarsdottir U., Zengini E., Steinberg J. et al. Evaluation of shared genetic aetiology between osteoarthritis and bone mineral density identifies SMAD3 as a novel osteoarthritis risk locus. *Hum. Mol. Genet.*, 2017, Vol. 26, no. 19, pp. 3850-3858.
11. Karande S.P., Kini S., Karande S.P. Osteoarthritis: clinical and radiological correlation. *J. Assoc. Physicians India*, 2018, Vol. 66, no. 7, pp. 37-39.
12. Lespasio M.J., Sultan A.A., Piuze N.S., Khlopas A., Husni M.E., Muschler G.F., Mont M.A. Hip osteoarthritis: a primer. *Perm J.*, 2018, Vol. 22, pp. 17-84.

13. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res. Ther.*, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 1-9.

14. Semple C.A., Maxwell A., Gautier P., Kilanowski F.M., Eastwood H., Barran P.E., Dorin J.R. The complexity of selection at the major primate beta-defensin locus. *BMC Evol. Biol.* 2005, Vol. 5, no. 32, pp. 1-14.

15. Yi X., Xu E., Xiao Y., Cai X. Evaluation of the relationship between common variants in the TLR-9 gene and hip osteoarthritis susceptibility. *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 2019, Vol. 23, no. 6, pp. 373-379.

Авторы:

Мироманов А.М. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

Забелло Т.В. — ассистент кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

Мироманова Н.А. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Чита, Россия

Authors:

Miromanov A.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Zabello T.V., Assistant Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Miromanova N.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Pediatric Infections, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Поступила 23.04.2020
Принята к печати 17.05.2020

Received 23.04.2020
Accepted 17.05.2020