

# Исследование молекулярно-генетических основ остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани из Республики Башкортостан

Шаповалова Д.А.<sup>1</sup>, Тюрин А.В.<sup>2</sup>, Хусаинова Р.И.<sup>1,2</sup>

1 — Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН  
450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября, 71

2 — ГОУВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
450008, Россия г. Уфа, ул. Ленина, 3

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное многофакторное заболевание суставов. Одним из вероятных факторов риска развития ОА является недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) – генетически детерминированное нарушение структуры соединительной ткани, в том числе и в суставах. Вопрос о коморбидности ОА с нДСТ чрезвычайно актуален, и решение данной задачи будет способствовать разработке подходов ранней диагностики ОА в целях профилактики заболевания.

**Ключевые слова:** остеоартрит, дисплазия соединительной ткани, полиморфные локусы

**Для цитирования:** Шаповалова Д.А., Тюрин А.В., Хусаинова Р.И. Исследование молекулярно-генетических основ остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани из Республики Башкортостан. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 67–69.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.67-69

**Автор для корреспонденции:** Шаповалова Дарья Алексеевна; **e-mail:** daria-ufa92@mail.ru

**Финансирование.** Исследование поддержано РФФИ (грант № 17-44-020913 p\_a). Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (№АААА-А16-116020350032-1). Образцы ДНК для исследования взяты из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанного Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## *Study of genetic predisposition to osteoarthritis in women with connective tissue dysplasia from the Republic of Bashkortostan*

*Shapovalova D.A.<sup>1</sup>, Tyurin A.V.<sup>2</sup>, Khusainova R.I.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Centre RAS  
pr. Oktyabrya street, 71, Ufa, 450054, Russia

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University  
Lenina street, 3, Ufa, 450008, Russia

Osteoarthritis (OA) is a common multifactorial joint disease. Undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD) is a genetically determined lesion of the connective tissue structures, including joints, and it can be one of the factors, predisposing to development of OA. Solving the problem of comorbidity OA and uCTD signs will contribute to the early diagnosis and preventive of OA.

**Keywords:** osteoarthritis; connective tissue dysplasia, polymorphic loci

**For citation:** Shapovalova D.A., Tyurin A.V., Khusainova R.I. Study of genetic predisposition to osteoarthritis in women with connective tissue dysplasia from the Republic of Bashkortostan. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 67–69 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.08.67-69

**Corresponding author:** Shapovalova Daria Alekseevna; **e-mail:** daria-ufa92@mail.ru

**Funding.** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 17-44-020913 p\_a). This work was carried out as part of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia (No. ААААА-А16-116020350032-1). DNA samples for the study were taken from the «Human Biological Materials Collective Use Center» of the IBG UFSC RAS, supported by the Biological Resource Collections Program of the FASO of Russia (agreement No. 007-030164 / 2).

**Conflict of Interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

Остеoarтрит (ОА) – многофакторное заболевание суставов, развивается в результате взаимодействия гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов. Вклад генетического компонента варьирует от 40% до 65%, при этом существует значительная генетическая гетерогенность [1]. У пациентов с ОА часто встречаются различные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ), которые не укладываются в структуру наследственных синдромов, и характеризуются генетической неоднородностью и многообразием клинических проявлений [2]. Изучение генетической предрасположенности к ОА и нДСТ в коморбидном состоянии представляет важное научно-практическое значение для разработки новых подходов к ранней диагностике ОА.

**Цель исследования:** поиск диагностически значимых маркеров ОА с учетом наличия признаков нДСТ и выявление клинико-генетических прогностических моделей диагностики ОА.

### Материалы и методы

В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК 417 женщин, из которых 256 с ОА, и 161 женщина без признаков заболевания. По этническому составу 144 женщины (34,53 %) русские, 159 (38,13 %) – татары, 114 (27,34%) – метисы и представительниц других этносов. Генотипирование локусов проводили с помощью реал-тайм ПЦР с использованием технологий TaqMan и конкурентной аллель-специфической ПЦР – KASP™. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета Statistica 6.0, MedCalc. Анализ клинико-генетических моделей проводился методом 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*),  $\alpha$ 1-цепи коллагена 1 типа (*COL1A1*) – основного компонента соединительной ткани и рецептора фактора роста фибробластов (*FGFR1*). Аллель 27 VNTR полиморфизма гена *ACAN* ассоциирован с ОА 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 при-

надлежности ( $p^{fidr}=0,016$ ;  $OR=3,29$ ;  $1,47-7,37$  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 ОА по результатам GWAS-исследований, аллель G и генотип GG локуса rs835487 (*CHST11*) показал 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 ОА 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 выявления диагностической и прогностической ценности полученных результатов нами проведен регрессионный анализ и выявлены клинико-генетические модели развития ОА в целом, в которую вошли нДСТ, возраст, ИМТ менее 15, гиперкифоз/гиперлордоз, долихостеномелия, этническая принадлежность, локусы rs13317 (*FGFR1*), VNTR (*ACAN*), rs1061237 (*COL1A1*), rs226794 (*ADAMTS5*). Данная модель была статистически значима в целом ( $\chi^2=23,44$ ;  $p=0,0001$ ) и каждый предиктор по отдель-

ности, имела высокую прогностическую ценность (AUC=0,870, 95% ДИ 0,80-0,90).

Таким образом, нами выявлены прогностические клиничко-генетические модели формирования ОА у женщин, что позволяет разработать персонализированный подход к профилактике и лечению заболевания.

### Литература

1. Tateiwa D., Yoshikawa H., Kaito T. Cartilage and bone destruction in arthritis: pathogenesis and treatment strategy: A literature review. *Cells*. 2019 2;8(8):818.

2. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней. *Сибирский мед. журн.* 2011; 26:9–13.

### References

1. Tateiwa D., Yoshikawa H., Kaito T. Cartilage and bone destruction in arthritis: pathogenesis and treatment strategy: A literature review. *Cells*. 2019 2;8(8):818.
2. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I. Sistemnye displazii soedinitel'noj tkani: aktual'nost' problemy v klinike vnutrennih boleznej. [Systemic dysplasia of the connective tissue: the relevance of the problem in the clinic of internal diseases] *Sibirskij med. zhurn.* [Siberian Medical Journal] 2011; 26: 9–13. (In Russ.)