

Жукова Марья Андреевна, студентка 3 курса, лечебного факультета ФГБОУ ВО Курского государственного медицинского университета Минздрава России, научно-исследовательская лаборатория «Генетика» ФГБОУ ВО Курского государственного университета

Трубникова Елена Владимировна, док. биолог. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией «Генетика» ФГБОУ ВО Курского государственного университета

Сорока Виталий Витальевич, аспирант научно-исследовательской лаборатории «Генетика» ФГБОУ ВО Курского государственного университета

Аганов Михаил Николаевич, аспирант научно-исследовательской лаборатории «Генетика» ФГБОУ ВО Курского государственного университета

Иванов Андрей Сергеевич, студент 3 курса, лечебного факультета ФГБОУ ВО Курского государственного медицинского университета Минздрава России

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ SMAD3, TNF α , DIO2 И РАЗВИТИЕМ ОСТЕОАРТРОЗА

Аннотация: остеоартроз является наиболее часто встречающейся формой суставной патологии, приводящая к снижению качеству жизни лиц с установленным заболеванием и ранней инвалидизации. В качестве диагностики могут использоваться генетические исследования ДНК-полиморфизмов генов, детерминирующих развитие и прогрессирование остеоартроза. В статье представлены данные результатов ранее проведенных исследований, выявляющих взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами генов SMAD3, TNF α , DIO2 и возникновением остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, диагностика, ДНК-полиморфизм генов.

Abstract: osteoarthritis is the most common form of joint pathology, which leads to a decrease in the quality of life of people with an established disease and early disability. Genetic studies of DNA polymorphisms of genes that determine the development and progression of osteoarthritis can be used as a diagnosis. The article presents data from the results of previous studies that reveal the relationship between single-nucleotide polymorphisms of the SMAD3, TNF α , DIO2 genes and the occurrence of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, diagnosis, DNA polymorphism of genes.

Актуальность. Остеоартроз – социально значимое заболевание, характеризующееся поражением всех компонентов сустава, а именно хряща, оболочки, связок, капсулы и околоуставных мышц. Данным заболеванием страдает более 10 % населения земного шара. В недавно проведенном эпидемиологическом исследовании было показано, что в России остеоартрозом коленных и (или) тазобедренных суставов страдает 13% населения старше 18 лет [1], причем рентгенологические признаки заболевания все чаще обнаруживаются у лиц молодого возраста. Социальная значимость остеоартроза определяется преждевременной потерей трудоспособности и инвалидизацией.

Цель. Анализ результатов ранее проведенных исследований, освещенных в отечественной и зарубежной литературе и выявление взаимосвязи между однонуклеотидными ДНК-полиморфизмами генов SMAD3, TNF α , DIO2 и развитием остеоартроза.

На развитие остеоартроза влияют как факторы риска внешней среды, так и генетические факторы, поэтому его следует рассматривать как полиэтиологическое заболевание. Остеоартрозу подвержены профессиональные спортсмены, что обусловлено несоответствием между механической нагрузкой, действующей на суставную поверхность хряща, и его

резистентностью к ней. Также риск развития остеоартроза повышается у лиц, имеющих иные заболевания опорно-двигательного аппарата, особенно воспалительного характера (ревматический артрит, анкилозирующий спондилоартрит). Однако главным риском развития дегенеративно-деструктивных изменений суставов является наследственная предрасположенность.

В основе патогенеза остеоартроза лежит нарушение обмена веществ в хрящевой ткани с преобладанием катаболических процессов над анаболическими [3]. По мере прогрессирования заболевания наблюдаются гибель хондроцитов, а также пролиферация функционально несостоятельных клеток, не способных поддерживать нормальный обмен веществ в хрящевой ткани.

Ген, кодирующий семейство структурно схожих белков SMAD, в том числе SMAD 3, расположен в 15 хромосоме (15q21–22.8). Белок SMAD3 является ключевым внутриклеточным посредником, передающий сигналы от рецепторов фактора роста β (TGF- β) в ядро клетки. TGF- β стимулирует синтез коллагена II типа и протеогликана и ингибирует активность остеокластов и ферментов, вызывающие деструкцию хрящевой ткани. Более того, TGF- β может противодействовать подавлению синтеза протеогликанов, индуцированное интерлейкином-1. В здоровом хряще TGF- β экспрессируется на высоком уровне, в то время как в пораженной хрящевой ткани при остеоартрозе он почти отсутствует. Путь передачи сигнала TGF- β инициируется фосфорилированием внутриклеточных медиаторов SMAD в ответ на активацию рецепторов TGF. После активации SMAD3 перемещается в ядро для взаимодействия с факторами транскрипции и ДНК для модуляции мишени транскрипции генам SMAD3,

Однонуклеотидный полиморфизм в гене SMAD3 (rs12901499), представляющий собой замену аденина (A) на гуанин (G) A67370445G, расположенном в интроне 1, ассоциирован с высоким риском развития остеоартроза крупных суставов [4; 5]. Деструктивные изменения в суставах

связаны с уменьшением количества SMAD3, соответственно снижается синтез коллагена и протеогликана. Понижение сопротивления тканей к сжатию ускоряет развитие остеоартроза.

В патогенезе возникновения и прогрессирующей хронизации остеоартроза также играет роль воспаление. К медиаторам, принимающим участие в развитии воспаления, относятся адипокины, молекулы адгезии, нейротрансмиттеры, а также непосредственно провоспалительные цитокины, включающие интерлейкины и фактор некроза опухолей.

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО α , TNF α) – мультифункциональный внеклеточный белок, относящийся к воспалительным цитокинам. Биологические эффекты ФНО зависят от его концентрации. В низких концентрациях он действует локально как пара- и аутокринный регулятор иммуновоспалительной реакции при травме или инфекции. В средних концентрациях ФНО-альфа, поступая в кровоток, действует как гормон, оказывая пирогенный эффект, стимулируя образование фагоцитов. Высокие концентрации являются маркерами септического шока. Под действием ФНО хондроциты синтезируют матриксные протеиназы, которые способствуют деградации коллагена и протеогликана хряща [3].

Ген TNF α располагается в 6 хромосоме (6p21.3), содержит 4 экзона, последний из которых кодирует ФНО, более чем на 80%. Замена гуанина на аденин (rs1800629) приводит к появлению трех генотипов: A/A, A/G, G/G, причем аллель A ассоциирован с повышенной экспрессией гена TNF. Таким образом, у лиц, имеющих генотип A/A наблюдается значительно повышенное содержание ФНО в тканях суставов.

Ген DIO2 (14q31.1), кодирующий дейодиназу 2, входит в число генов восприимчивости к остеоартрозу. Дейодиназы йодтиронинов катализируют удаление остатка йода с внешнего или внутреннего кольца молекулы прогормона тироксина (Т4), продуцируя либо активную (Т3), либо неактивную (обратный Т3, оТ3) форму трийодтиронин [2].

Установлено, что ДНК-полиморфизм DIO2 (rs12885300), заключающийся в замене тиамина (Т) на цитозин (С). Аллель С ассоциирован с дефицитом дейодиназы 2, который снижает локальную биодоступность тироидных гормонов, влияя на целостность хрящевого матрикса, жизнеспособность хондроцитов и образование остеоцитов. Таким образом, измененная активность DIO2 в суставном хряще может нарушить гомеостаз, способствуя дифференцировке гипертрофических хондроцитов и другим побочным эффектам, которые в конечном итоге приводят к возникновению и прогрессированию остеоартроза.

Выводы. Возникновение и прогрессирование остеоартроза детерминированы рядом генетических полиморфизмов, в том числе в генах SMAD3 (rs12901499), TNF α (rs1800629), DIO2 (rs12885300). Изучение ДНК-полиморфизмов генов, детерминирующих развитие данного заболевания позволяет проводить генетические тестирования для выявления высокой предрасположенности к метаболическим нарушениям в тканях суставов и с целью ранней диагностики артропатий.

Библиографический список:

1. Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова // Современная ревматология. – 2019. - №2. – С. 9-21.
2. Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тироидных гормонов (обзор литературы) / Г.М. Артыкбаева // Проблемы эндокринологии. – 2016. - № 2. – С. 46-52.
3. Остеоартрит: от патогенеза к рациональной терапии / В.В.Бадюкин. – М., 2020. – 248 с.
4. Hong, Jq., Wang, Yx., Li, Sh. *et al.* Association between SMAD3 gene polymorphisms and osteoarthritis risk: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 13, 232 (2018).

5. Su S-L, Yang H-Y, Lee H-S, et al. Gene–gene interactions between TGF- β /Smad3 signalling pathway polymorphisms affect susceptibility to knee osteoarthritis. *BMJ Open* 2015.