

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

УДК:616.5-002.44:575-07

К РЕЗУЛЬТАТАМ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ И АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОТИПОВ (RS1800790) G-455A ГЕНА FGB У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ

Мавлянова Ш.З., Обидов С.З., Садиев Ш.Ф., Хонхаджаев Ш.Ш., Парпиев Б.Р.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

ХУЛОСА

Ярали тери касалликлари сурункали, қайталанадиган тери касалликларининг оғир шаклларида биридир. Касаллик ривожланишининг генетик механизмларини излаш касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиб беради.

Тадқиқотнинг мақсади. Терининг ярали касаллиги билан касалланган беморларда гемостаз ва фибринолиз - FGB ген полиморфизми ассоциациясининг аллелик вариантлари ва генотипларининг аниқланишини баҳолаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари: 1,5 ёшдан 66 ёшгача бўлган терини ярали касаллиги бўлган 66 нафар бемор текширилди. Уларнинг барчасида клиник, молекуляр генетик ва статистик тадқиқотлар ўтказилди.

Тадқиқот натижалари: генетик тадқиқотлар натижалари FGB генининг «А» аллели ва G455A (rs1695) полиморфизмининг гетерозиготли G/A генотипининг терини ярали касалликлари ривожланиш механизми билан ишончли боғлиқлигини кўрсатди. FGB генининг G455A (rs1695) полиморфизмини «Г» аллели қўлай варианты терининг ярали касалликларини ривожланиши билан ҳимоя ассоциациясига эга.

Хулоса. Молекуляр генетик тадқиқотлар натижаларининг таҳлили шуни кўрсатадики, FGB генининг G/A полиморфизм аллели А ва гетерозиготли генотиплари Ўзбекистон популяциясида ярали тери лезёнлари ривожланиш хавфининг муҳим молекуляр генетик белгиларидир ($P < 0.05$), бу касалликни эрта баъорат қилиш учун ишлатилиши мумкин. ($P_2 = 5.96$; $n < 0.05$; $\chi^2 = 3.35$; 95% СИ 0.66-16.96; $P_2 = 5.96$; $P < 0.05$; $\chi^2 = 7.27$; 95% СИ 0.38-139.79)

Калит сўзлар: тери яралари, трофик яралар, клиникаси, генетика, (rs1800790) G-455A FGB гени.

SUMMARY

Ulcerative skin lesions are one of the severe forms of skin diseases that have a chronic, recurrent course. The search for genetic mechanisms of morbidity development will reveal new aspects of morbidity pathogenesis.

The aim of the study was to evaluate the detectability of allelic variants and genotypes of the association of hemostasis and fibrinolysis - FGB gene polymorphism in patients with ulcerative skin lesions.

Research materials and methods 42 patients with ulcerative skin lesions aged from 1.5 years to 66 years were examined. Clinical, molecular genetic, and statistical studies were performed on all of them.

Results of the study: the results of genetic studies have shown a reliable association of the «A» allele and the heterozygous G/A genotype of the G455A (rs1695) polymorphism of the FGB gene with the mechanism of development of ulcerative lesions of the skin. Whereas the favorable variant of the «G» allele of the G455A (rs1695) polymorphism of the FGB gene has a protective association with the development of ulcerative lesions of the skin.

Conclusion: analysis of the results of molecular genetic studies indicates that the A allele and heterozygous genotypes of the G/A polymorphism of the FGB gene are significant molecular genetic markers of the risk of developing ulcerative skin lesions in the Uzbek population ($P < 0.05$), which can be used for early prediction of morbidity. ($\chi^2 = 5.96$; $P < 0.05$; $OR = 3.35$; 95%CI 0.66-16.96; $\chi^2 = 5.96$; $P < 0.05$; $OR = 7.27$; 95%CI 0.38-139.79)

Keywords: ulcerative skin lesions, clinic, genetics, (rs1800790) G-455A FGB gene.

В дерматологической науке на протяжении многих десятилетий язвенные поражения кожи находятся в центре пристального внимания клиницистов и

специалистов, работающих в различных отраслях фундаментальной медицины [2,4,7,8]. До сих пор отсутствует единая концепция патогенеза, особенно

трофических язв (ТЯ). Около 1-2% трудоспособного населения развитых стран страдает этой патологией, среди лиц старше 70 лет – это соотношение достигает 5-7% [7,8]. ТЯ чаще встречаются в возрасте от 30 до 77 лет. Женщины страдают в 2-3 раза чаще мужчин в соотношении 2: 1 или 3,5: 1.

В развитии язвенных поражений кожи особую роль представляет сосудистая система, в основе которых могут быть проявления артериальной патологии, микроциркуляторных и нейротрофических нарушений, хронической травмы и нарушений углеводного обмена [4,7,8,10]. При этом наиболее значимую когорту составляет фактор хронической венозной недостаточности (ХВН), в частности [4,7,8,10] при варикозной болезни или посттромбофлебитическом синдроме (ПТФС) [4,7,8,10], остальные нозологии распределены примерно следующим образом: язвы, образовавшиеся в результате критической ишемии – 14%, смешанного генеза – 13%, диабетические – 5%, (среди больных сахарным диабетом число лиц, имеющих язвенные дефекты стоп, достигает 15%), нейротрофические – 1% [4,7,8,10]. 15% заболевших страдают рецидивирующими и декомпенсированными формами с выраженными трофическими нарушениями кожи.

Следует сказать, что эндотелий – это тип эпителия, который выстилает внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, который выполняет ряд важных функций, включающих регуляцию тонуса и проницаемости сосудов, их роста и регенерации, гемостаза, иммунных реакций и т.д. [6].

Перечисленные функции реализуются путем продукции различных паракринных факторов, в том числе:регулирующих тонус сосудов: эндотелиальный фактор релаксации (EDRF), эндотелиальный фактор контракции (EDCF), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF); медиаторов воспаления: молекула межклеточной адгезии 1 типа (ICAM1), молекула адгезии сосудистых клеток 1 типа (VCAM1), ядерный фактор каппа-В (NF-κB); факторов роста: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β). [5,6].

В этом аспекте изучение генетических маркеров

в механизме развития язвенных поражений кожи с учетом оценки эндотелиальной дисфункции, связанное с изменением уровня фибриногена в крови представляет особый интерес.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилась оценка выявляемости аллельных вариантов и генотипов ассоциации полиморфизма гена гемостаза и фибринолиза - FGB у больных с язвенными поражениями кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследованы 45 больных с язвенными поражениями кожи в возрасте от 1 года до 70 лет. Среди них лица мужского пола составили - 17 и женского – 28 больных. У всех больных проводили клинико-лабораторные, микробиологические, молекулярно-генетические и статистические исследования. Все больные консультировались смежными специалистами (терапевт, невропатолог, инфекционист, эндокринолог, хирург и др.) Контрольную группу составили 33 здоровых лиц в соответствующем возрасте без каких-либо кожных заболеваний.

Молекулярно-генетические исследования проводились в клинике ООО «Geno Technologiya» согласно составленному научному договору. Объектом и предметом исследования явились образцы ДНК больных и ген фибринолиза (rs1800790) гена FGB G-455A.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле: $f = n/2N$ и $f = n/N$, где n – встречаемость варианта (аллеля и генотипа), N – объем выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По клинической формы среди 45 больных у 15 (33,3%) диагностирован язвенно-некротический васкулит (ЯНВ), трофическая язва (ТЯ) – у 13 (28,8%) и хроническая язвенная пиодермия (ХЯП) – у 17, что составило 37,7% случаев.

По возрасту до 18 лет составили - 3 больных (6,6%), 19-30 лет – 7 (15,5%), 31-40 лет – 6 (6,6%), 41-50 лет - 8 (17,7%) и старше 50 лет – 21, что составило 46,5% соответственно. С учетом пола больных возрастные аспекты имели следующий характер. (рис 1).

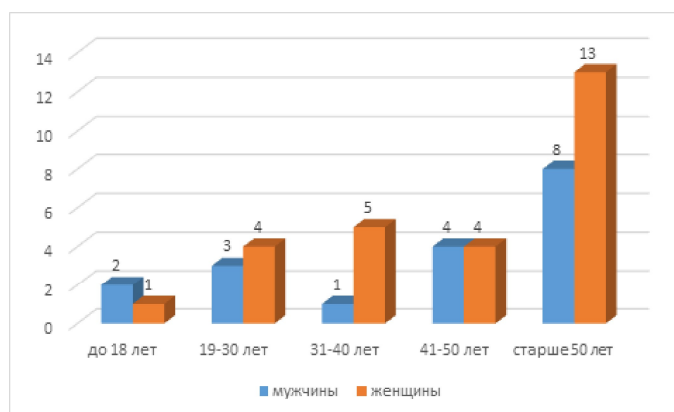


Рис.1. Возрастной аспект больных с учетом пола (абс).

Как следует из рисунка среди 45 обследованных больных наибольшее количество составили в возрасте старше 50 лет 21 пациентов, причем с учетом пола заболеваемость наиболее часто диагностировалась у лиц женского пола - 13 (61,9%) соответственно.

Следует отметить, что ЯПК также часто диагностировались у лиц женского пола в активно-трудоспособном возрасте – 31-40 лет и 41-50 лет - 9 из

14, что составило 64,3% случаев. Полученные данные имеют важное социальное значение, что требует пристального внимания.

Результаты молекулярно-генетических исследований распределения полиморфизма гена фермента Пе 105Val гена FGB у больных с язвенными поражениями кожи (ЯПК) и контрольной здоровой группы (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показатели выявляемости аллелей и ассоциации полиморфизма генотипов (rs1800790) G-455A гена FGB в группах больных с ЯПК и контрольной здоровой группы

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		A/G		A/A	
		*n	%	*n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Основная группа больных с ЯПК n= 45 (90)	74	82,2	16	17,7	33	73,3	8	17,7	4	8,8
2	Контрольная группа здоровых лиц n=33 (66)	64	96,9	2	3,03	31	93,9	2	6,1	0	0.0

n –число обследованных пациентов; *n - число исследованных хромосом

Как видно из таблицы, сравнительный анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма G-455A гена фибринолиза FGB показал, что в контрольной группе у 33 здоровых лиц часто встречается нормальный аллеля G гена FGB составило 96,9% (64/66), а мутантного аллеля A гена FGB составило - 3,03 % (2/66) соответственно.

Тогда как в основной группе больных с язвенными поражениями кожи среди 90 образцов ДНК в крови функциональный аллель G составил - 82,2% (74/90) ($\chi^2=8,11$; $P=0,004$; $OR=0,14$; 95% CI 0,03-0,65), тогда неблагоприятный аллель A - 17,7% (16/90) случаев – соответственно. ($\chi^2=8,11$; $P=0,004$; $OR=6,92$; 95% CI 1,53-31,24).

Таблица 2

Характеристика различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма (rs1800790) G-455A гена FGB в основной группе больных с ЯПК и контрольной здоровых лиц

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	Контроль	
Аллель G	74	64	$\chi^2=8,11$; $P=0,004$; $OR=6,92$; 95% CI 1,53-31,24
Аллель A	16	2	
Генотип G/G	33	31	$\chi^2=5,9$; $P<0,05$; $OR=0,18$; 95%CI 0,04-0,86
Генотип G/A	8	2	$\chi^2=5,96$; $P<0,05$; $OR=3,35$; 95%CI 0,66-16,96
Генотип A/A	4	0	$\chi^2=5,96$; $P<0,05$; $OR=7,27$; 95%CI 0,38-139,79

Как следует из таблицы, в группе больных ЯПК ассоциация полиморфизма функциональных G/G генотипов составило 73,3% (33/45) случаев. ($\chi^2=5,96$; $P=0,05$; $OR=0,18$; 95% CI 0,04-0,86). Тогда как, гетерозиготные генотипы G/A гена FGB выявлены у 8 из 45 больных, что составило 17,7 % соответственно. ($\chi^2=5,96$; $P<0,05$; $OR=3,35$; 95%CI 0,66-16,96). Мутантные генотипы A/A определены у 4/45, что составило 8,8% случаев. ($\chi^2=15,8$; $P=0,005$; $OR=9,8$; 95% CI 0,5-184,5)

В контрольной здоровых лиц выявляемость функционирующих генотипов G/G выявлено у 31 из 33 (96,9%), тогда как гетерозиготных генотипов G/A - у 2 из 33 (6,1%), что в 2,7 раз был ниже по сравнению с показателями основной группы больных с АП. Мутантные гомозиготные генотипы A/A гена FGB в обеих обследуемых группах не обнаружено.

Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития язвенных поражений кожи в основной группе больных при наличии полиморфизма G /A (rs1800790) G-455A гена FGB в 3,35 раза выше

по сравнению с контрольной здоровой группой. ($\chi^2=5,96$; $P<0,05$; $OR=3,35$; 95%CI 0,66-16,96)

Анализ полученных результатов исследования свидетельствует о значимой связи неблагоприятного аллеля «А» (rs1800790) G-455A гена FGB с развитием язвенных поражений кожи. Установлено, что риск развития ЯПК в случае наличия в геноме вариантного аллеля А полиморфизма увеличивается в 6,9 раз ($OR=6,9$).

Нами анализированы распределения частот равновесия по Харди-Вайнберга (ХВ). (табл. 3,4)

Как следует из таблицы, показатели частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма G-455A гена FGB в основной группе больных с ЯПК показали, что наблюдаемая частота функциональных генотипов G/G встречалось в 73,33%, что в 1,1 раз превышал показателей ожидаемых – 67,6%, тогда как наблюдаемые гетерозиготные генотипы G/A определились – в 17,8%, а ожидаемые - 29,23%, что в 1,6 раз превышал показателей наблюдаемых, и наблюдаемые мутантные гомозиготные генотипы – A/A –

встречались - в 8,9%, что в 2,8 раз превышал показатели ожидаемых частот, которые составили – 3,16% соответственно. ($P < 0,05$).

Таблица 3

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма (rs1800790) G-455A гена FGB по РХВ в группе больных с ЯПК

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
G/G	73,33	67,6	0,218	0,08
G/A	17,8	29,23	2,02	
A/A	8,9	3,16	4,67	
Всего	1,00	1,00	6,911	

Таблица 4

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма G-455A гена FGB по РХВ в группе здоровых лиц

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
G/G	93,9	94,03	0,0	0,85
G/A	6,06	5,8	0,002	
A/A	0	0,09	0,03	
Всего	100,00	100,00	0,032	

Тогда как в контрольной здоровой группе, наблюдаемая частота генотипов G/G встречалась в 93,9% случаев, а ожидаемая частота генотипов - 94,03%, тогда как частота наблюдаемых гетерозиготных генотипов G/A встречалась - в 6,06% и ожидаемая - 5,8% случаев соответственно, а гомозиготные мутантные генотипы A/A – в наблюдаемой - 0 и ожидаемой - 0,09% соответственно. (табл. 4).

Таким образом, анализ результатов генетических исследований свидетельствует о том, что аллель А и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма G/A

гена FGB являются значимыми молекулярно-генетическими маркерами риска развития язвенных поражений кожи узбекской популяции ($P < 0,05$), что требует пристального подхода в комплексной диагностики для раннего прогнозирования заболевания. ($\chi^2=5,96; P < 0,05; OR=3,35; 95\%CI$ 0.66-16.96; $\chi^2=5,96; P < 0,05; OR=7,27; 95\%CI$ 0.38-139.79)

Результаты молекулярно-генетических исследований гена эндотелиальной системы проанализирована с учетом клинических форм заболеваемости. (табл. 5).

Таблица 4

№	Группа	Частота распределения генотипов					
		G/G		A/G		A/A	
		n	%	n	%	n	%
1.	Больные с трофическими язвами n= 13 (26)	10	76,9	2	15,4	1	7,7
2	Язвенно-некротический васкулит n= 15 (30)	11	73,3	3	20	1	6,6
3	Хроническая язвенная пиодермия n= 17 (34)	12	70,6	3	17,6	2	11,7
	Контрольная группа здоровых лиц n=33 (66)	31	93,9	2	6,1	0	0,0

n – число обследованных пациентов;

Как следует из таблицы, в группе больных с ТЯ гетерозиготный вариант генотипов гена FGB встречался в 15,4% (2/13) ($\chi^2=3,63; P < 0,06; OR=2,82; 95\%CI$ 0.35 – 22.49), у больных с ЯНВ - 20% (3/15) ($\chi^2=4,61; P < 0,03; OR=3,88; 95\%CI$ 0.57 – 26.15) и у больных с ХЯП – 17,6% (3/17) ($\chi^2=6,08; P < 0,01; OR=3,32; 95\%CI$ 0.50 – 22.15) соответственно. Мутантные гомозиготные генотипы A/A у больных ТЯ составили 7,7% (1/13), ЯНВ – 6,6% (1/15) и ХЯП – 11,7% (2/17) соответственно.

ВЫВОДЫ:

Анализ результатов молекулярно-генетических исследований свидетельствует о том, что аллель А и гетерозиготные генотипы полиморфизма G/A гена FGB являются значимыми молекулярно-генетически-

ми маркерами риска развития язвенных поражений кожи у лиц узбекской популяции ($P < 0,05$), что можно использовать для раннего прогнозирования заболеваемости. ($\chi^2=5,96; P < 0,05; OR=3,35; 95\%CI$ 0.66-16.96; $\chi^2=5,96; P < 0,05; OR=7,27; 95\%CI$ 0.38-139.79)

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Arya, S. Rana, S. Gupta, L. Singh. Endothelial Dysfunction: An Evolving Target in Diabetic Nephropathy. Molecular Enzymology and Drug Targets. – 2016. – Vol. 2. – No. 1.
2. Mannucci P. M., Mari D., Merati G. et al. Gene polymorphisms predicting high plasma levels of coagulation and fibrinolysis proteins. A study in centenarians // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997.

- V. 17, № 4. P. 755–759.
3. Каримов Х.Я., Саидов А.Б., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты молекулярной генетики в медицине. / Научное издание. – Ташкент: ИПТД «Узбекистан». – 2016. – С.352.
 4. Кириенко А.И. и др. «Трофические язвы венозной этиологии и их связь с иммунным статусом» // Ангиол. и сосуд. хирургия. – 2007. – Т. 13, №1. – С. 76-86.
 5. Мавлянова Ш.З., Кодирова М.А. К результатам молекулярно-генетических исследований ассоциации полиморфизма гена (rs1800790) G-455A гена FGB у больных с акантолитической пузырчаткой. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2024. – №1. (61). – С. 107-111
 6. Мавлянова Н.Н., Бобоев К.Т. Анализ частоты выявляемости аллелей и гена *Pe val 105* гена FGB у беременных. Журнал актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины.
 7. Мавлянова Ш.З., Обидов С.З., Современные представления о патогенезе и клиническом течении трофических язв // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2020. – №1-2,(45-46). – С. 33-38.
 8. Обидов С.З., Мавлянова Ш.З. Инновационный способ лечения трофической язвы // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья Центральноазиатский научно-практический журнал. – 2022. – №1-2. – С. 54-56.
 9. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Соколовский Е.В., Кохан М.М., Белоусова И.Э., Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Бакулев А.Л., Карамова А.Э. К вопросу о классификации васкулитов кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1258>
 10. Чур Н. Н., Гришин И. Н., Чур С. Н. «Трофические язвы нижних конечностей» //Мн.: Асобны. – 2008. – С. 148.
-