



АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АНГИОГЕНЕЗА, ВОСПАЛЕНИЯ И ТКАНЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ С РИСКОМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**Парпиева С.Б.,
Алейник В.А.,
Василевский Э.А.,
Дадабаев О.Т.**

*Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Республика Узбекистан
Институт иммунологии и геномики человека, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Ключевые слова: ревматоидный артрит, узбекская популяция, VEGFA, TNF- α , MMP-9, полиморфизм генов, ангиогенез, эрозивный процесс, отношение шансов.

Актуальность. Патогенез ревматоидного артрита (РА) определяется сложным взаимодействием иммунологических, генетических и средовых факторов (McInnes I.B., Schett G., 2011; Smolen J.S. и соавт., 2018). Генетические факторы определяют до 50–60% индивидуальной предрасположенности к развитию заболевания. Особое значение имеют полиморфизмы регуляторных генов, контролирующих ключевые звенья патогенеза: синовиальный неоангиогенез через ген VEGFA (Maruotti N. и соавт., 2006; Коненков В.И. и соавт., 2014), цитокиновый каскад через ген TNF- α (Brennan F.M., McInnes I.B., 2008; Бурмистрова А.Л. и соавт., 2018) и деградацию внеклеточного матрикса через ген MMP-9 (Burrage P.S. и соавт., 2006; Хаджиматова И.Х., Каримов М.Ш., 2019). В узбекской популяции одновременная оценка полиморфизмов этих генов в патогенезе РА до настоящего времени не проводилась.

Цель исследования. установить ассоциацию полиморфизмов генов VEGFA (rs699947, rs2010963, rs833061), TNF- α (rs1800629) и MMP-9 (rs3918242) с риском развития и тяжестью клинического течения ревматоидного артрита в узбекской популяции.

Материалы и методы. обследовано 100 пациентов с верифицированным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR 2010 и 73 условно здоровых лица. Генотипирование пяти полиморфизмов выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием TaqMan-зондов на амплификаторе StepOnePlus (Applied Biosystems, США). Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверялось критерием хи-квадрат. Статистический анализ включал расчёт отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом, ROC-анализ с определением AUC, чувствительности и специфичности.

Результаты. распределение генотипов всех пяти полиморфизмов в обеих группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Установлена

статистически значимая ассоциация всех пяти исследованных полиморфизмов с риском развития РА в узбекской популяции. Носительство аллеля А VEGFA -2578C/A повышает риск в 1,69 раза (95% ДИ: 1,07–2,65; AUC=0,62); аллеля G VEGFA +405G/C – в 1,74 раза (95% ДИ: 1,13–2,67; AUC=0,64); аллеля Т VEGFA -460T/C – в 1,67 раза (95% ДИ: 1,09–2,57; AUC=0,64); аллеля А TNF- α G-308A – в 1,89 раза (95% ДИ: 1,09–3,33; AUC=0,67); аллеля Т MMP-9 -1562C/T – в 2,07 раза (95% ДИ: 1,25–3,42; AUC=0,68). Полученные значения OR согласуются с результатами международных исследований в европейских (Toonen E.J. и соавт., 2012; Lee Y.H., Bae S.C., 2014) и азиатских (Bakry R.M. и соавт., 2022; Mahmoudi M. и соавт., 2017) популяциях. Выявлена дозозависимая ассоциация TNF- α G-308A с активностью заболевания: частота аллеля А нарастает от 12,5% при низкой до 28,3% при высокой активности ($\chi^2=8,12$; $p=0,004$; OR=2,98). Установлена ассоциация MMP-9 -1562C/T с тяжестью эрозивно-деструктивного процесса: частота генотипов СТ+ТТ увеличивается от 27,8% при неэрозивном течении до 57,1% при выражено эрозивном (OR=3,46; 95% ДИ: 1,06–11,3). Анализ парных комбинаций неблагоприятных генотипов выявил наиболее значимое сочетание MMP-9 (СТ/ТТ) + TNF- α (GA/AA) у 21,0% больных против 6,8% в группе сравнения (OR=3,63; 95% ДИ: 1,30–10,1; $p=0,009$), отражающее замыкание порочного круга «воспаление – деградация матрикса».

Заключение. полиморфизмы генов VEGFA, TNF- α и MMP-9 являются независимыми генетическими предикторами риска развития РА в узбекской популяции. Полиморфизм MMP-9 -1562C/T выделяется как маркер тяжести структурного поражения суставов, полиморфизм TNF- α G-308A – как предиктор активности заболевания. Полученные данные обосновывают включение пяти исследованных полиморфизмов в комплексную молекулярно-генетическую панель для стратификации пациентов с РА и индивидуализации базисной терапии.