

Л.В. Рощенюк¹, А.М. Федота², В.М. Воронцов¹, А.В. Адмакина^{2,3}, А.С. Солодянкин⁴

¹КУОЗ «Харьковский областной клинический кожно-венерологический диспансер № 1»

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

³Национальный фармацевтический университет, Харьков

⁴ННЦ «Институт экспериментальной и клинической ветеринарной медицины», Харьков

Исследование генетической гетерогенности и клинического полиморфизма псориаза

Цель работы — исследование генов предрасположенности к отдельным клиническим формам псориаза среди украинского населения с помощью различных методов генетического анализа.

Материалы и методы. На основании результатов компонентного и генеалогического анализа, исследования возраста манифестации псориаза, корреляции между больными родственниками по возрасту манифестации заболевания, антиципации, ассоциации псориаза с другими патологиями проведено молекулярно-генетическое исследование 195 больных с различными клиническими формами псориаза, находящихся на лечении в Харьковском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере № 1. Статистический анализ проведен общепринятыми методами.

Результаты и обсуждение. Предложенные модели наследования различных клинических форм псориаза и генетической связи между ними позволяют анализировать полиморфные варианты С677Т и А1298С гена МТНFR как кандидатного гена предрасположенности к псориазу среди украинского населения. Распределение частот генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам С677Т и А1298С среди больных составило: 5,1 % (ТТ), 45,4 % (СТ) и 49,2 % (СС) и 11,4 % (СС), 47,7 % (АС), 40,9 % (АА). Среди больных псориазом выше доля гетерозигот С677Т, чем среди выборки из населения без генодерматоза (СТ — 45,4 % и СТ — 34,1 %). Фактическое распределение генотипов среди больных отличается от теоретически ожидаемого: наблюдается избыток гетерозигот и дигетерозигот. Для обыкновенного псориаза фактическая частота генотипа СТАС составила 32,3 %, ожидаемая — 16,8 %. Анализ возрастных характеристик больных с различными генотипами не показал разницы между обыкновенным и артропатическим псориазом. Рекомендованы лечение и профилактика.

Выводы. Однонуклеотидные полиморфизмы С677Т и А1298С гена МТНFR демонстрируют сходные эффекты при обыкновенном и артропатическом псориазе: возрастные характеристики начала заболевания сопоставимы, среди больных с этими формами псориаза отмечается снижение частоты гомозигот по низкофункциональным аллелям Т и С и повышение частоты гетерозиготных генотипов. В связи с этим вероятность развития псориаза для гетерозигот СТ увеличивается почти в 2 раза.

Ключевые слова

Обыкновенный псориаз, артропатический псориаз, генетический анализ, полиморфный вариант, С677Т, А1298С, ген МТНFR.

Мультифакториальные генодерматозы, как и другие сложно наследуемые признаки, характеризующиеся клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью, являются результатом взаимодействия генов предрасположенности, составляющих генные сети [4, 10, 18], что существенно осложняет генетическое прогнозирование, раннюю диагностику и создание максимально эффективной схемы профилактических и лечебных мероприятий.

Для более глубокого понимания генетической природы заболевания, поиска кандидатных генов и определения пути их реализации в патологический фенотип используют различные подходы, например, генетический анализ, предполагающий тестирование различных моделей наследования признака, поиск маркеров и ассоциаций. Существующая точка зрения о мультифакториальной природе псориаза сформирована на множественных данных о его семейном накоп-

лении и несоответствии его наследования простым моногенным моделям. В связи с этим по одной родословной сложно судить о типе наследования заболевания. По отдельным родословным тип наследования псориаза имитирует многие из существующих: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный, Y-сцепленный, спорадические случаи. Имеются родословные со множественными случаями заболевания родственников разной степени родства в пределах одной семьи [5, 8]. Понятие «мультифакториальность» включает широкий спектр вариантов наследования — от моногенных моделей с неполной пенетрантностью до чисто аддитивного наследования [29]. И поскольку хорошо известно, что изменения даже в одном гене могут вызвать эффекты любой степени тяжести, даже летальный, семейное накопление признака далеко не всегда служит показателем степени тяжести заболевания. Так как ранее генетическое взаимоотношение между отдельными клиническими формами псориаза оставалось неясным, результаты различных видов генетического анализа на популяционном или семейном уровне могут стать основой для целенаправленного поиска генов-предикторов развития обыкновенного, артропатического или других форм псориаза.

Другим подходом является поиск мутаций и полиморфных вариантов генов, ассоциированных с различными формами заболевания, и анализ характера этих связей. Для псориаза авторы предлагают такие локусы предрасположенности (psoriasis susceptibility locus) и кандидатные гены (gene candidates): PSORS1 на 6p21.3 [Human leucocyte antigen (HLA)-Cw6, CDSN, HCR, HERV-K, HCG22, PSORS1C3, OTF3, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1], PSORS2 на 17q [RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD], PSORS3 на 4q [IRF-2], PSORS4 на 1q21.3 [Loricrin, Filaggrin, Pglyrp, S100 genes within epidermal differentiation complex], PSORS5 на 3q21 [SLC12A8, Cystatin A, Zn finger protein 148], PSORS6 на 19p [JunB], PSORS7 на 1p [RTPN22, IL-23R], PSORS8 на 16q [CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15], PSORS9 на 4q28-32 [IL-15], PSORS10 на 18p11 [22, 26, 30, 35, 36, 37, 40, 41, 45, 46, 48, 49, 57, 58, 59]. В работах исследователей и врачей из Санкт-Петербурга — А.В. Самцова, Е.Н. Имянитова, В.Р. Хайрутдинова, И.А. Пономарева приведены результаты систематических молекулярно-генетических исследований полиморфных генов у больных псориазом. Эти данные могут быть использованы для прогностической оценки риска развития заболевания, тяжести течения, сезонной формы дерматоза. Авторы аргументируют идею создания ге-

нетического паспорта для больных генодерматозами — на основании генетического паспорта будут производиться досимптоматическая идентификация предрасположенности к болезни, превентивное вмешательство, выбор фармакотерапии и индивидуальный подбор дозы на основе генотипа [11, 18–20]. Проблеме генетической и метаболической паспортизации человека для ранней диагностики и индивидуализированной фармакотерапии псориаза посвящены исследования А.Л. Пирузяна [10]. По мнению автора, залогом успеха при поиске и анализе генов-кандидатов и генетических маркеров в пределах групп пациентов с мультифакториальной патологией является понимание существующей генетической дифференциации популяций различных национальностей по частотам и спектру генов наследственных заболеваний.

Еще одним из направлений современных генетических исследований является метаанализ, методология которого предполагает работу с объединенными выборками и большими объемами информации. Например, по результатам исследований генов, гаплотипов и локусов предрасположенности к псориазу и атопическому дерматиту в объединенной выборке из 19 000 обследованных, которые представил коллектив авторов в «The American Journal of Human Genetics» (2015), эти дерматозы обусловлены разными генетическими механизмами с различными эффектами эпидермальной дифференцировки и иммунного ответа [28]. Метаанализ отдельного региона TNFAIP3 у больных псориазом позволил авторам выделить сложную генетическую архитектуру локуса в системе аутоиммунной предрасположенности организма [47]. Исследование табакокурения как фактора риска у больных псориазом проведено и показано на выборке из 146 934 пациентов [25]. Представлены результаты метаанализа эффективности и безопасности лечения тяжелых и средней тяжести форм псориаза [38, 51].

Однако полученные различными авторами результаты зачастую неоднозначны и даже противоречивы, что, вероятно, может быть связано с этническими характеристиками пациентов, генетико-демографическими, климато-географическими и культурологическими особенностями популяций, разными методологическими подходами к построению дизайна исследования. Поэтому описанные в литературе результаты генетических исследований псориаза в отдельных странах далеко не всегда могут быть использованы для населения других регионов.

Из множества локусов и генов, рассматриваемых в качестве кандидатных для псориаза и его

отдельных форм, на основании результатов различных видов генетического анализа для дальнейшего исследования целесообразно выбрать в первую очередь те, тестирование которых позволит не только развить генетическую концепцию псориаза, но и будет иметь фармакогенетическое значение. С этой точки зрения перспективным представляется анализ полиморфных вариантов генов одноуглеродного метаболизма. В связи с изложенным в исследовании использованы различные методы генетического анализа псориаза для исследования генов предрасположенности к его отдельным клиническим формам среди украинского населения, что и стало целью работы.

Материалы и методы

Сбор генеалогической информации проводился методом единичной регистрации пробанда на базе Харьковского областного клинического кожно-венерологического диспансера № 1. Проанализирована информация о 195 женщинах и мужчинах в возрасте от 23 до 89 лет с различными формами псориаза. Формы псориаза установлены в соответствии с МКБ-10: артропатический псориаз (L40.5), псориаз обыкновенный (L40.0). Для псориаза обыкновенного выделены экссудативная форма, а также псориаз эритродермия.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы периферической крови больных. В качестве контроля для анализа полиморфного варианта С677Т использованы собственные данные [17], для полиморфного варианта А1298С — данные литературы о частотах аллелей и генотипов среди украинского населения [21, 54].

Для экстракции ДНК, амплификации и рестрикции в работе использованы реагенты производства Isogene Lab. Ltd, «АмплиСенс» (Российская Федерация), Fermentas (Литва). ДНК экстрактирована с помощью наборов «ДНК Diatom DNA Prep 100». Полиморфный вариант С677Т гена МТНFR тестирован с помощью наборов «GenPak МТНFR PCR test». Для выявления и типирования полиморфизма А1298С гена МТНFR использованы олигонуклеотидные праймеры (Metabion, Германия), представленные в базе данных GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) и оцененные с помощью программ BioEdit 7.0.9.0. и AmplifX v. 1.4 («Invitrogen», США). Рестрикционный анализ осуществлялся для детекции полиморфного варианта А1298С гена МТНFR (MboII) по протоколам производителя. Электрофоретический анализ проводился с использованием 2–3 % агарозных гелей.

Разница частот генотипов оценивалась с помощью ϕ -преобразования Фишера путем угловой трансформации. Средние арифметические сравнивались методом Стьюдента. Проверка статистических гипотез об ассоциации изученных аллелей и генотипов с заболеванием и оценка равенства рядов распределения выполнена с помощью критерия χ^2 на уровнях значимости 0,05, 0,01 и 0,001 [3]. Относительный риск и доверительный интервал рассчитаны по P. Armitage [24].

Результаты и обсуждение

По результатам исследований в странах Северной Европы [53], более ранних исследований авторов этой работы [15], одной из возможных моделей наследования псориаза является ауто-сомно-моногенная модель с неполной пенетрантностью. Оценка ее параметров дала такие результаты: частота патологического гена среди населения — 0,038, пенетрантность гетерозигот — 7,2 %, гомозигот — 89,1 %. Соответственно, частота гомозигот в харьковской популяции составляет 0,0014, с учетом неполной пенетрантности гена частота больных гомозигот — 0,00125. Гетерозиготы среди населения составляют 0,073, больные гетерозиготы — 0,0053. Следовательно, доля больных гомозигот составляет 19,1 % от общего количества больных гетерозиготных и гомозиготных носителей патологического гена. Доля артропатического псориаза среди больных в харьковской популяции составляет примерно 16,5 %. Поскольку статистически значимой разницы между теоретическим (19,1 %) и фактическим (16,5 %) показателями не обнаружено ($p > 0,05$), вероятно, по какому-либо из возможных генов псориаза больные обыкновенным псориазом являются гетерозиготами, больные артропатическим — гомозиготами.

В пользу такого предположения свидетельствует ряд фактов. Доля артропатического псориаза относительно всех форм заболевания примерно одинакова во многих европейских популяциях. По данным других авторов, анализ моногенной модели с неполной пенетрантностью показывает сильное влияние главного гена, частота которого, например, в Швеции, на Фарерских островах (0,089) [53], сопоставима с таковой в харьковской популяции. Проведенный ранее клинико-генеалогический анализ двух групп больных псориазом обыкновенным и артропатическим не выявил разницы в характере их наследования. Сравнение пробандов с этими формами псориаза по наследственной отягощенности показало тенденцию к увеличению количества больных родственников у пробандов с артропа-

тическим псориазом, но статистически значимая разница — больных родственников в 1,7 раза больше — наблюдается только среди женщин. Сравнение этих групп пациентов по доле больных мужчин и женщин не показало разницы. При распределении больных с анализируемыми формами по степеням экзогамии родителей значимая разница не наблюдается. Разница в возрасте на момент обследования и средней продолжительности заболевания может быть связана с тем, что возраст на момент обследования пациентов с артропатическим псориазом обычно выше.

Возрастные характеристики — возраст манифестации заболевания, корреляции между больными родственниками по возрасту манифестации заболевания [16], а также явление антиципации [13], являются одними из наиболее наглядных проявлений генетической гетерогенности и клинического полиморфизма заболевания.

Генетический анализ возраста манифестации заболевания является ключом к пониманию генетической природы клинического полиморфизма. Обычно ранний возраст манифестации заболевания с генетической компонентой связан с более тяжелым течением [12]. Более раннее начало заболевания с большей прогрессивностью у потомков по сравнению с родителями обозначается как антиципация и отмечается при разных мультифакториальных заболеваниях. Феномен генетической антиципации хорошо изучен при нейродегенеративных заболеваниях — хорее Гентингтона и миотонической дистрофии [23]. Ее наблюдали и при других наследственных заболеваниях нервной системы: болезни Фридрейха, синдроме хрупкой Х-хромосомы, миотонической дистрофии, бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди, спинно-мозжечковой атаксии [34]. Антиципация отмечена при онкопатологиях: меланоме кожи, раке молочной железы [6], толстой кишки и рака легкого [2, 7], лимфоме Ходжкина [52], семейной лейкемии [42], при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, ревматоидном артрите, неспецифическом язвенном колите [32].

Средняя разница возраста манифестации псориаза у родителя и потомка составляет 10,2 года [16]. В родственных парах родитель—потомок средний возраст начала псориаза родителя составляет $(30,41 \pm 1,35)$ года, потомка — $(22,75 \pm 1,14)$ года ($p < 0,05$). Средняя разница возраста манифестации дерматоза статистически значимо различается для обыкновенного и артропатического псориаза в однополых парах родитель—пробанд (мать—дочь, отец—сын). Среднее значение показателя относительной антиципации (А) составляет 20,4 %. В парах ро-

дитель—потомок с обыкновенным псориазом значение А находится в пределах 15,4—33,6 %, в парах с артропатической формой псориаза — 1,3—21,6 %. Вероятно, наличие у родителя формы псориаза, не осложненной артропатией, провоцирует более раннее начало заболевания у потомков, что дает основание считать эту форму псориаза более агрессивной, а родителя, который является носителем этой формы, — генетически опасным.

Анализ ассоциаций псориаза с онкопатологиями на примере рака пищеварительного канала и легкого показал отрицательную ассоциацию между этими тяжелыми мультифакториальными заболеваниями [14]. Значимо меньшая распространенность различных форм онкопатологий среди больных псориазом статистически, чем в популяции в данной возрастной группе, а также значимо меньшая в сравнении с теоретически ожидаемой распространенность онкопатологий среди больных псориазом могут свидетельствовать в пользу предположения о метаболических различиях этих патологических процессов. Исследование распространенности онкопатологий (0,39 %) среди родственников больных псориазом первой и второй степеней родства на примере родителей и прауродителей как лиц, достигших возраста манифестации онкопатологии, показало, что она статистически значимо ниже наблюдаемой в популяции.

Известно, что носительство аллеля Т в позиции 677 и аллеля С в позиции 1298 гена *MTHFR* в гомозиготном состоянии является существенным компонентом высокого риска развития предраковых и раковых состояний [7, 39]. На основании результатов предыдущих исследований можно ожидать снижения частоты низкофункциональных генотипов по полиморфным вариантам С677Т и А1298С и повышения частоты гетерозиготных генотипов у больных псориазом.

Анализ полиморфных вариантов гена *MTHFR* как возможных предикторов для развития псориаза показал, что частоты аллелей однонуклеотидных полиморфизмов ($p_C = 0,28$, $p_T = 0,72$) и ($p_A = 0,65$, $p_C = 0,35$) не демонстрируют статистически значимой разницы по сравнению с контролем.

Структура популяции соответствует соотношению Харди — Вайнберга, фактическое распределение генотипов статистически значимо не отличается от теоретически ожидаемого при равновесии для полиморфных вариантов С677Т и А1298С гена *MTHFR* (табл. 1).

Распределение частот генотипов по полиморфному варианту С677Т среди больных составило 5,1 % (ТТ), 45,4 % (СТ) и 49,2 % (СС),

Таблица 1. Распределение генотипов по полиморфным вариантам С677Т и А1298Т гена МТНFR у больных псориазом

Распределение	Количество	%	Количество	%	Количество	%
	ТТ		СТ		СС	
Фактическое	10	5,1	89	45,4	96	49,2
Теоретическое	15	7,8	79	40,3	101	51,8
Статистическое	df = 2, χ^2 ст = 5,99, χ^2 ф = 3,02, p > 0,05					
	СС		СА		АА	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Фактическое	10	11,4	42	47,7	36	40,9
Теоретическое	15	17,0	29	33,0	44	50,0
Статистическое	df = 2, χ^2 ст = 9,21, χ^2 ф = 8,95, p > 0,01					

Таблица 2. Частота генотипов по полиморфным вариантам С677Т и А1298С гена МТНFR у больных с различными формами псориаза

Генотипы по полиморфным вариантам С677Т, А1298С гена МТНFR	Форма псориаза, фактические и теоретически ожидаемые доли, %					
	Обыкновенный		Эритродермия		Артропатический	
ТТ	8,4	15,9	0,0	15,4	4,5	18,2
СТ	46,7	33,6	46,2	30,8	59,1	31,8
СС	44,9	50,5	53,8	53,8	36,4	50,0
Статистика	p < 0,01		p > 0,05		p < 0,001	
СС	9,7	16,9	0,0	16,7	7,1	14,3
АС	51,6	33,9	41,7	33,3	50,0	37,7
АА	38,7	50,0	58,3	50,0	42,9	50,0
Статистика	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,05	

значимо отличаясь от распределения частот в контроле — 11,4 % (ТТ), 34,1 % (СТ) и 54,6 % (СС) (p = 0,038).

Среди больных псориазом выше доля гетерозигот С677Т, чем среди населения, СТ — 45,4 %, СТ — 34,1 %, (df = 281, t_{st} = 1,96, t_f = 1,98, p < 0,05), тенденцию к снижению показывает частота гомозигот ТТ. В связи с этим для прогнозирования вероятности развития псориаза в зависимости от генотипа вычислено отношение шансов (OR) и 95 % доверительный интервал (CI). Для гетерозигот СТ вероятность развития псориаза в целом увеличивается почти в 2 раза (OR = 1,65, 95 % CI 1,00–2,74, p < 0,05).

Средний возраст начала обыкновенного псориаза для больных с генотипами ТТ, СТ и СС составил (24,7 ± 1,76), (27,1 ± 1,23) и (25,3 ± 1,4) года соответственно, артропатического — (40,0 ± 0,0), (26,5 ± 0,88), (27,9 ± 2,1) года. Отсутствие значимой разницы между формами псориаза по

анализируемому параметру может свидетельствовать об отсутствии связи отдельных генотипов по гену МТНFR с обыкновенным или артропатическим псориазом.

Анализ характера распределения генотипов по обоим полиморфным вариантам среди больных с различными формами псориаза показал, что фактическое распределение не соответствует теоретически ожидаемому. Отмечается тенденция к снижению частоты гомозигот по низкофункциональным аллелям Т и С и повышение частоты гетерозиготных генотипов (табл. 2).

Для обыкновенного псориаза наблюдаемая частота генотипа СТАС составила 32,3 %, ожидаемая — 16,8 % (df = 174, t_{st} = 1,96, t_f = 2,3, p < 0,05) (табл. 3), подтверждая представленные выше обсуждения. Распределение частоты генотипов для обыкновенного и артропатического псориаза сопоставимо по обоим полиморфным вариантам, на уровне значимости p = 0,01 для

Таблица 3. Частота генотипов по полиморфным вариантам С677Т и А1298С гена МТНFR у больных обыкновенным и артропатическим псориазом

Генотипы по полиморфным вариантам С677Т, А1298С гена МТНFR	Форма псориаза, фактические и теоретически ожидаемые доли, %			
	Обыкновенный (n = 65)		Артропатический (n = 23)	
ТГАА	12,3	6,2	4,3	4,3
ТГАС	0,0	4,6	0,0	4,3
ТТСС	0,0	1,5	0,0	4,3
СТАА	15,4	26,2	26,1	30,5
СТАС	32,3	16,8	34,9	21,8
СТСС	3,1	7,8	4,3	8,7
ССАА	13,8	18,5	17,4	13,1
ССАС	20,0	13,8	13,0	8,7
СССС	3,1	4,6	0,0	4,3
Статистика	p < 0,001		p < 0,001	

С677Т и $p = 0,05$ для А1298Т. Значимая разница по частоте генотипа СТАС между рассматриваемыми формами не наблюдается — 32,3 и 34,9 % ($p < 0,05$). Гетерозиготный генотип не является фактором риска развития артропатического псориаза для больных обыкновенным псориазом.

В то же время, по данным Е. Karabacak [43], более тяжелые формы псориаза встречаются чаще среди больных гетерозигот по полиморфному варианту С677Т гена МТНFR, чем среди гомозигот, но степень тяжести заболевания не связана непосредственно с наличием или количеством у больных аллеля Т. Наблюдаемые несоответствия результатов из разных источников об особенностях связи генотипов с отдельными клиническими формами псориаза необходимо анализировать с учетом географических и этнических характеристик населения и больных, и они вполне ожидаемы, как уже было показано для полиморфных вариантов гена МТНFR. По данным W. Weger, частота генотипа ТТ среди больных не отличается значимо от этого показателя в контрольной группе [55], и это сопоставимо с нашими результатами о том, что генотип ТТ не является фактором риска развития псориаза.

В украинских популяциях у гетерозигот С677Т, дигетерозигот С677Т/А1298С отмечаются наиболее высокие значения уровня гомоцистеина в плазме крови [9]. При псориазе наблюдается гипергомоцистеинемия [31, 33, 44]. Избыток гомоцистеина в организме корректируется путем его превращения в метионин или цистеин. Известно также, что цистеин является мощным антиоксидантом [50], что, видимо, слу-

жит одним из онкопротекторных факторов при псориазе.

С другой стороны, цистеин входит в состав α -кератинов, основного белка ногтей, кожи и волос. Для псориаза характерны изменения митотической активности клеток и процессов образования кератина, избыточная пролиферация кератиноцитов. Очевидно, гетерозиготность по полиморфным вариантам С677Т и А1298С гена МТНFR является предиктором для реализации в патологический фенотип «псориазического генотипа». Поскольку эта предикторность не является специфической, вероятно, она не связана с отдельными формами псориаза, так как степень тяжести клинических проявлений при формах, не осложненных артропатией, может быть вызвана как разной степенью экспрессии генов и взаимодействием неаллельных генов, так и средовой компонентой, которая для псориаза составляет 26,9 %, состоянием иммунной системы, сопутствующими заболеваниями, а также побочными эффектами лекарственных препаратов, применяемых для их лечения.

Известно, что снижение активности МТНFR приводит к нарушению метаболизма фолатов и избыточному накоплению гомоцистеина в плазме крови. Коррекцию фолатного обмена и гипергомоцистеинемии обычно проводят поступлением кофакторов, необходимых для нормализации метаболизма гомоцистеина (фолиевая кислота, витамины группы В), поскольку животные и человек не синтезируют фолиевую кислоту, получая ее благодаря синтезу микрофлорой кишечника либо вместе с пищей. Фолиевая кисло-

та содержится в дрожжах, печени, входит в состав меда, в значимом количестве определяется в зеленых овощах с листьями (салат, шпинат, капуста, помидоры, лук, морковь), в некоторых цитрусовых, в бобовых, в хлебе из муки грубого помола. Все перечисленные источники традиционно представляют пищевую культуру жителей регионов, для которых отмечается высокая частота аллеля Т. Очевидно, действие отбора против аллеля Т ослабевает за счет вклада экологической компоненты, имеющей значение для формирования генофонда [1]. Действительно, по данным ряда авторов, коррекция нарушений фолатного обмена витаминами и фолатами существенно снижает риск врожденных пороков развития и расщелины губы и неба [56]. В иранских и турецких популяциях, например, не обнаружена взаимосвязь между генотипами ТТ и СТ и репродуктивными нарушениями у носителей генотипов [27].

С учетом изложенного лечение псориаза проводилось в соответствии с протоколами № 1.6 и № 1.30 приказа Министерства здравоохранения

Украины от 08.05.2009 № 312, а также локальными протоколами, утвержденными Департаментом здравоохранения Харьковской областной государственной администрации.

Выводы

Результаты генетического анализа мультифакториальных заболеваний на популяционном, семейном и индивидуальном уровнях являются основой для проведения молекулярно-генетического анализа и поиска генов предрасположенности.

Однонуклеотидные полиморфизмы С677Т и А1298С гена МТНFR демонстрируют сходные эффекты при обыкновенном и артропатическом псориазе: возрастные характеристики начала заболевания сопоставимы, среди больных с этими формами псориаза отмечается снижение частоты гомозигот по низкофункциональным аллелям Т и С и повышение частоты гетерозиготных генотипов. Вероятность развития псориаза для гетерозигот СТ увеличивается почти в 2 раза.

Список литературы

- Алтухов Ю.П. Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях. — М.: Наука, 2004. — 619 с.
- Атраментова Л.А., Беляева Л.В. Корреляция между родственниками по возрасту манифестации рака легкого и рака толстого кишечника // Генетика. — 2003. — Т. 39, № 12. — С. 1702—1709.
- Атраментова Л.О., Утевська О.М. Статистичні методи в біології. — Харків, 2007. — 288 с.
- Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб: НЛ, 2009. — 528 с.
- Ибрагимов Ш.И. Клинико-генетический анализ артропатической и обычной форм псориаза: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.11. — Центр. науч.-исслед. венерол. институт. — М., 1983. — 28 с.
- Казубская Т.П., Гарькавцева Р.Ф. Генетический анализ и разработка принципов прогнозирования злокачественных опухолей в семьях больных раком желудка и первично-множественными злокачественными новообразованиями // Генетика. — 1995. — Т. 31, № 3. — С. 410—414.
- Лозинська М.Р. Роль генетичних чинників при захворюваннях кишечника з високим ризиком виникнення коло ректального раку: автореф. дис. ...докт. біол. наук: 03.00.15. [ННЦ радіаційної медицини Національної академії медичних наук України]. — К., 2015. — 40 с.
- Мордовцев В.Н., Мушет Т.В., Альбанова В.И. Псориаз (патогенез, клиника, лечение). — Кишинев: Штиинца, 1991. — 186 с.
- Назарько І.М., Акоюн Г.Р., Андреев Є.В. Перші результати дослідження рівня гомоцистеїну та поліморфних варіантів генів фолатного обміну в українських пацієнтів з ішемічною хворобою серця // Актуал. пробл. акушерства і гінекології, клін. імунології та мед. генетики: зб. наук. праць. — 2011. — Вип. 21. — С. 358—366.
- Пирузян А.Л. Метаболическая и генетическая паспортизация человека для ранней диагностики и индивидуализированной фармакотерапии псориаза: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.25; 14.00.11. — Центр теорет. пробл. физ.-хим. фармакологии РАН]. — М., 2005. — 40 с.
- Пономарев И.А. Распределение полиморфных генов апоптоза семейства каспаз у больных псориазом: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10; 03.01.04. Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. — СПб, 2010. — 18 с.
- Сергеев А.С. Генетический анализ структуры предрасположения к сахарному диабету // Генетика. — 1983. — Т. 19, № 9. — С. 1551—1559.
- Федота А.М., Безродная А.И., Винокурова Е.И., Атраментова Л.А. Эффект антиципации при наследовании псориаза // Эксп. і клін. медицина. — 2009. — № 3. — С. 43—46.
- Федота А.М., Беляева Л.В., Винокурова Е.И., Безродная А.И. Исследование ассоциаций псориаза и онкопатологий // Вісн. Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Сер.: біологія. — 2008. — Вип. 7 (№ 814). — С. 52—56.
- Федота А.М., Гарькавий П.А. Генетическая концепция псориаза // Вісн. Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Сер.: біологія. — 2000. — № 456. — С. 43—46.
- Федота А.М., Рыжко П.П., Атраментова Л.А. Возраст манифестации псориаза: корреляции в родственных парах // Эксп. і клін. медицина. — 2010. — № 2. — С. 56—59.
- Федота А.М., Солодянкин А.С., Солодянкина Е.А., Мереженкова И.Н. Структура населения Харьковской области по полиморфизму С677Т гена МТНFR // Акт. пробл. акуш. і гінекол., клін. імунології та мед. генетики. — 2011. — Вип. 22. — С. 332—342.
- Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт больного псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. — 2011. — № 4. — С. 14—19.
- Хайрутдинов В.Р. Особенности распределения аллелей 72 кодона гена р 53 у больных псориазом: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.11. ГОУВПО «Воен.-мед. акад.». — СПб, 2005. — 18 с.
- Хайрутдинов В.Р. Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в формировании риска развития псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. — 2009. — № 4. — С. 4—8.
- Чорна Л.Б., Макух Г.В., Акоюн Г.Р., Заставна Д.В., Прокопчук Н.М. Аналіз поліморфних варіантів генів МТНFR, МTR, МTRR та мутацій генів FV // Вісн. Харк. Нац.

- ун-ту ім. В.Н. Каразіна.— 2011.— Вип. 13, № 947.— С. 118—124.
22. Al Robaee A.A. Molecular genetics of psoriasis (principles, technology, gene location, genetic polymorphism and gene expression) // *Int. J. Health Sci. (Qassim)*.— 2010.— Vol. 4, № 2.— P. 103—127.
 23. Andrew S.E. et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease // *Nature Genet.*— 1993.— Vol. 4.— P. 398—403.
 24. Armitage P., Berry G. Statistical methods in medical research. 3rd ed.— Blackwell Scientific Publications, 1994.— 620 p.
 25. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Dhillon J.S., Armstrong E.J. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Dermatol.*— 2014.— N 170 (2).— P. 304—314.
 26. Asumalahti K. et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg 8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele // *Hum. Mol. Genet.*— 2000.— Vol. 9, N 10.— P. 1533—1542.
 27. Bagheri M. et al. C 677 T MTHFR and A 1298 C mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with recurrent abortion from the Iranian Azeri Turkish // *J. Fert. Ster.*— 2010.— N 3.— P. 134—139.
 28. Baurecht H., Hotze M., Brand S. et al. Genome-wide Comparative Analysis of Atopic Dermatitis and Psoriasis Gives Insight into Opposing Genetic Mechanisms // *The American Journal of Human Genetics*.— 2015.— N 96.— P. 104—120.
 29. Bishop T. Analysis of multifactorial disease // P. Sham.— Oxford: BIOS Sci. Publ., 2000.— 345 p.
 30. Borgiani P. et al. Exclusion of CARD 15/NOD 2 as a candidate susceptibility gene to psoriasis in the Italian population // *Eur. J. Dermatol.*— 2002.— N 12.— P. 540—542.
 31. Brazzelli V. et al. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*— 2010.— Vol. 23, N 3.— P. 911—916.
 32. Brix T., Hegedus L. Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goiter // *Ann. Med.*— 2000.— Vol. 32, N 3.— P. 153—156.
 33. Cakmak S.K. et al. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid levels in psoriasis patients // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2009.— Vol. 23, N 3.— P. 300—303.
 34. Campuzano V. et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion // *Science*.— 1996.— Vol. 271.— P. 1423—1427.
 35. Chandran V. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis // *Ind. J. Dermatol.*— 2010.— Vol. 55, N 2.— P. 151—156.
 36. Chang Y.T. et al. Psoriasis vulgaris in Chinese individuals is associated with PSORS1C3 and CDSN genes // *Brit. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 155, N 4.— P. 663—669.
 37. Chang Y.T. et al. The genetic polymorphisms of POU5F1 gene are associated with psoriasis vulgaris in Chinese // *J. Dermatol. Sci.*— 2007.— Vol. 46, N 2.— P. 153—156.
 38. Conway R., Low C., Coughlan R.J. et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials.— 2015.— P. 350. Режим доступа: URL :<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1269>
 39. Fernández-Peralta A.M. et al. Association of polymorphisms MTHFR C 677 T and A 1298 C with risk of colorectal cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy // *Int. J. Colorect. Dis.*— 2010.— Vol. 25, № 2.— P. 141—151
 40. Filer C. et al. Investigation of association of the IL 12 B and IL 23 R genes with psoriatic arthritis // *Arthritis Rheum.*— 2008.— Vol. 58, N 12.— P. 3705—3709.
 41. Giardina E. et al. Characterization of the loricrin (LOR) gene as a positional candidate for the PSORS 4 psoriasis susceptibility locus // *Ann. Hum. Genet.*— 2004.— Vol. 68.— P. 639—645.
 42. Horwitz M.E., Goode L., Jarvik G.P. Anticipation in familial leukemia // *Amer. J. Hum. Genet.*— 1996.— Vol. 59, N 5.— P. 990—998.
 43. Karabacak E., Aydin E., Ozcan O. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C > T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis // *Int. J. Clin. Exp. Med.*— 2014.— N 7 (3).— P. 697—702.
 44. Malerba M. et al. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis // *Brit. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 155, N 6.— P. 1165—1169.
 45. Nair R.P. et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappa B pathways // *Nature Genet.*— 2009.— Vol. 41.— P. 199—204.
 46. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Mechanisms of disease: psoriasis // *New Eng. J. Med.*— 2009.— Vol. 361, № 5.— P. 496—509.
 47. Nititham J., Taylor K.E., Gupta R. et al. Meta-analysis of the TNFAIP3 region in psoriasis reveals a risk haplotype that is distinct from other autoimmune diseases // *Genes and Immunity*.— 2015.— N 16.— P. 120—126.
 48. Nogales K.E., Brasington R.D., Bowcock A.M. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*— 2009.— Vol. 5, N 2.— P. 83—91.
 49. Sagoo G.S. et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6 p 21 and 4 q 28-q 31 in Caucasian and Chinese Hans population // *J. Invest. Dermatol.*— 2004.— Vol. 122, N 6.— P. 1401—1405.
 50. Salaspuro V. Interaction of alcohol and smoking in the pathogenesis of upper digestive tract cancers— possible chemoprevention with cysteine: doctoral dissertation (article-based) / Salaspuro V., Univ. of Helsinki.— Helsinki, 2006.— 79 p.
 51. Schmitt J., Rosumek S., Thomaschewski G. et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials // *Br. J. Dermatol.*— 2014.— Vol. 170 (2).— P. 274—303.
 52. Shugart Y. Genetic anticipation in familial Hodgkin's disease // *Ann. Hum. Genet.*— 1998.— Vol. 62, N 5.— P. 461—462.
 53. Swanbeck G. et al. A population genetic study of psoriasis // *Brit. J. Dermatol.*— 1994.— Vol. 131, N 1.— P. 32—39.
 54. Tatarsky P., Kucherenko A., Livshits L. Allelic polymorphism of F2, F5 and MTHFR genes in population of Ukrain // *Cytology and genetics*.— 2010.— Vol. 44, N 3.— P. 129—133.
 55. Weger W., Hofer A., Stanger O. et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T gene polymorphism is not associated with chronic plaque psoriasis // *Exp. Dermatol.*— 2008.— N 17 (9).— P. 748—751.
 56. Wehby G.L., Murray J.C. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence // *Oral. Dis.*— 2010.— Vol. 16, N 1.— P. 11—19.
 57. Wolf R. et al. Gene from a psoriasis susceptibility locus primes the skin for inflammation // *Sci. Transl. Med.*— 2010.— Vol. 61, N 2.— P. 61—90.
 58. Zhang X.J. et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1 q 21 // *Nature Genet.*— 2009.— Vol. 41, N 2.— P. 205—210.
 59. Zhu K.J. et al. Psoriasis regression analysis of MHC loci identifies shared genetic variants with vitiligo [Electronic resource] // *PLoS One*.— 2011.— Vol. 6, № 11.— 7 pp.— Mode of access: URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0023089>.— 2011.— Title from the screen.

Л.В. Рощенюк¹, О.М. Федота², В.М. Воронцов¹,
А.В. Адмакіна^{2, 3}, О.С. Солодянкін⁴

¹КЗОЗ «Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1»

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

³Національний фармацевтичний університет, Харків

⁴ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини України», Харків

Дослідження генетичної гетерогенності та клінічного поліморфізму псоріазу

Мета роботи — дослідження генів схильності до окремих клінічних форм псоріазу серед українського населення за допомогою різних методів генетичного аналізу.

Матеріали та методи. На підставі результатів компонентного і генеалогічного аналізу, дослідження віку маніфестації псоріазу, кореляції між хворими родичами за віком маніфестації захворювання, антиципації, асоціації псоріазу з іншими патологіями проведено молекулярно-генетичне дослідження 195 хворих з різними клінічними формами псоріазу, які перебувають на лікуванні в Харківському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері № 1. Статистичний аналіз проведено загальноприйнятими методами.

Результати та обговорення. Запропоновані моделі успадкування різних клінічних форм псоріазу та генетичного зв'язку між ними дають змогу аналізувати поліморфні варіанти С677Т і А1298С гена МТНFR як кандидатного гена схильності до псоріазу серед українського населення. Розподіл частот генотипів за одонуклеотидними поліморфізмами С677Т і А1298С серед хворих становив: 5,1 % (ТТ), 45,4 % (СТ) і 49,2 % (СС) і 11,4 % (СС), 47,7 % (АС), 40,9 % (АА). Серед хворих на псоріаз частка гетерозигот С677Т є вищою, ніж серед вибірки з населення без генодерматозів (СТ — 45,4 % та СТ — 34,1 %). Фактичний розподіл генотипів серед хворих відрізняється від теоретично очікуваного: спостерігається надлишок гетерозигот і дигетерозигот. Для звичайного псоріазу фактична частота генотипу СТАС становила 32,3 %, очікувана — 16,8 %. Аналіз вікових характеристик хворих з різними генотипами не показав різниці між звичайним та артропатичним псоріазом. Рекомендовані лікування і профілактика.

Висновки. Одонуклеотидні поліморфізми С677Т і А1298С гена МТНFR демонструють подібні ефекти при звичайному і артропатичному псоріазі: вікові характеристики початку захворювання порівнювані, серед хворих з цими формами псоріазу спостерігається зниження частоти гомозигот за низькофункціональними алялями Т і С і підвищення частоти гетерозиготних генотипів. У зв'язку з цим імовірність розвитку псоріазу для гетерозигот СТ збільшується майже удвічі.

Ключові слова: звичайний псоріаз, артропатичний псоріаз, генетичний аналіз, поліморфний варіант, С677Т, А1298С, ген МТНFR.

L.V. Roshenyuk¹, O.M. Fedota², V.M. Vorontsov¹,
A.V. Admakina^{2, 3}, O.S. Solodyankin⁴

¹СІН «Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary №1», Kharkiv

²V.N. Karazin Kharkiv National University

³National University of Pharmacy, Kharkiv

⁴NSCentre «Institute of experimental and clinical veterinary medicine of Ukraine», Kharkiv

Study of genetic heterogeneity and clinical polymorphism of psoriasis

Objective — the investigation of susceptibility of genes to specific clinical forms of psoriasis among the Ukrainian population by various methods of genetic analysis.

Materials and methods. Molecular and genetic study of 195 patients with different clinical forms of psoriasis was conducted based on the results of component and genealogical analysis, study of age of psoriasis, correlation of age of the disease between sick relatives, anticipation, association of psoriasis with other pathologies. All patients are treated in Kharkiv Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary №1. Statistical analysis was performed by conventional methods.

Results and discussion. The proposed models of different clinical forms of psoriasis inheritance and genetic relationship between them allow to analyze SNP C677T and A1298C MTHFR gene as a candidate gene for psoriasis susceptibility among the Ukrainian population. Distribution of genotype frequencies of C677T and A1298C among patients was: 5.1 % (TT), 45.4 % (CT) and 49.2 % (CC) and 11.4 % (CC), 47.7 % (AC), 40.9 % (AA). Among psoriasis patients, a higher proportion of C677T heterozygotes was observed than among sampled population without genodermatosis, CT — 45.4 % and CT — 34.1 %. The actual distribution of genotypes among patients differs from the theoretically expected: there is an excess of heterozygotes and digeterozygotes. The actual genotype CTAC frequency of psoriasis vulgaris was 32.3 %, the expected frequency was 16.8 %. Analysis of age characteristics of patients with different genotypes did not show any difference between psoriasis vulgaris and psoriasis arthropica.

Conclusions. Single nucleotide polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene show similar effects: age characteristics of disease onset are comparable, the decrease in frequency of homozygotes with low functionality alleles T and C, and increase in the frequency of heterozygous genotypes are observed. In this regard, the likelihood of psoriasis development for heterozygotes CT increases almost 2-fold.

Key words: psoriasis vulgaris, psoriasis arthropica, genetic analysis, polymorphic variant, C677T, A1298C, MTHFR gene.

Дані про авторів:

Рощенко Лариса Вадимівна, к. мед. н., гол. лікар КЗОЗ «Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1», головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Дерматовенерологія» Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

Федота Олена Михайлівна, д. біол. н., проф. кафедри загальної практики — сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна 61077, м. Харків, пл. Свободи, 6. E-mail: afedota@mail.ru

Воронцов Віталій Михайлович, к. мед. н., лікар-дерматовенеролог, КЗОЗ «Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1»

Адмакіна Альона Віталіївна, здобувач, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Національний фармацевтичний університет

Солодянкін Олексій Сергійович, к. біол. н., ст. наук. співр. лабораторії молекулярної діагностики ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини»