

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А.А. Эшмурзаева, Каримов М.Ш.

Ташкентская медицинская академия

✓ Резюме

Нами изучена ассоциация полиморфизма MTRR (rs1801394) с риском развития ревматоидного артрита среди населения Узбекистана. Оценку данного генетического полиморфизма осуществляли с помощью анализа образцов ДНК посредством стандартной ПЦР. Полученные нами результаты исследования позволили установить, соответствие различий ожидаемых и наблюдаемых частот вариантов генотипов полиморфизма гена MTRR (rs1801394) по РХВ ($p > 0.05$) как в группе больных, так и группе сравнения. Доля встречаемости неблагоприятных аллеля (G) и генотипов (A/G и G/G) в общей группе больных РА и среди пациентов с суставной формой заболевания не значимо имеет различие от таковых в контроле ($\chi^2 < 3.84$; $P > 0.05$). Лишь среди пациентов с суставно-висцеральной формой прослеживается тенденция к увеличению встречаемости A/G генотипа в 1.6 раз ($\chi^2 = 1.3$; $P = 0.262$; OR=1.6; 95% CI: 0.716-3.504). Возможно, при большем охвате обследуемых РА могла бы установлена достоверная связь с развитием суставно-висцеральной формы заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генетический полиморфизм генов MTRR (rs1801394) и MTR (rs 1805087), аллель, частота, генотип, доля носительства, суставная форма ревматоидного артрита, суставно-висцеральная форма ревматоидного артрита.

STUDYING THE POLYMORPHISM OF GENES OF THE FOLATE CYCLE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.A. Eshmurzaeva, Karimov M.Sh.

Tashkent Medical Academy

✓ Resume

We have studied the association of the MTRR (rs1801394) polymorphism with the risk of developing rheumatoid arthritis among the population of Uzbekistan. Evaluation of this genetic polymorphism was carried out by analyzing DNA samples by means of standard PCR. The results of the study made it possible to establish the correspondence of the differences between the expected and observed frequencies of variants of the genotypes of the MTRR gene polymorphism (rs1801394) for RHV ($p > 0.05$) both in the group of patients and in the comparison group. The proportion of the occurrence of unfavorable alleles (G) and genotypes (A / G and G / G) in the general group of RA patients and among patients with the articular form of the disease does not differ significantly from those in the control ($\chi^2 < 3.84$; $P > 0.05$). Only among patients with the articular-visceral form is there a tendency to an increase in the occurrence of the A / G genotype by 1.6 times ($\chi^2 = 1.3$; $P = 0.262$; OR = 1.6; 95% CI: 0.716-3.504). Perhaps, with a greater coverage of the examined RA, a reliable connection with the development of the articular-visceral form of the disease could be established.

Key words: rheumatoid arthritis, genetic polymorphism of genes MTRR (rs1801394) and MTR (rs 1805087), allele, frequency, genotype, proportion of carriage, articular form of rheumatoid arthritis, articular-visceral form of rheumatoid arthritis.

FOLAT SIKILI GENLARI POLIMORFIZMINI O'RGANISH REVMATOID ARTRITI OLIB O'LGAN KEMALLARDA

A.A. Eshmurzaeva, Karimov M.Sh.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

✓ Rezyume

Biz MTRR (rs1801394) polimorfizmining O'zbekiston aholisi orasida revmatoid artrit rivojlanishi xavfi bilan bog'liqligini o'rgandik. Ushbu genetik polimorfizmni baholash standart PCR yordamida DNK namunalari tahlil qilish orqali amalga oshirildi. Tadqiqot natijalari RHV ($p > 0,05$) uchun MTRR gen polimorfizmi (rs1801394) genotiplari variantlarining kutilgan va kuzatilgan chastotalari o'rtasidagi farqlarning bemorlar guruhida ham, bemorlarda ham mosligini aniqlashga imkon berdi. taqqoslash guruhi. RA bilan og'rigan bemorlarning umumiy guruhida va kasallikning artikulyar shakli bo'lgan bemorlarda noqulay allellar (G) va genotiplarning (A / G va G / G) paydo bo'lish nisbati nazoratdagilardan sezilarli darajada farq qilmaydi ($ch2$). $<3,84$; $P > 0,05$). Faqat artikulyar-visseral shakli bo'lgan bemorlarda A / G genotipining paydo bo'lishining 1,6 baravar ko'payishi tendentsiyasi mavjud ($ch2 = 1,3$; $P = 0,262$; $OR = 1,6$; 95% CI: 0,716-3,504). Ehtimol, tekshirilgan RAni ko'proq qamrab olgan holda, kasallikning artikulyar-visseral shaklining rivojlanishi bilan ishonchli aloqani o'rnatish mumkin.

Kalit so'zlar: revmatoid artrit, MTRR (rs1801394) va MTR (rs 1805087) genlarining genetik polimorfizmi, allel, chastota, genotip, tashish nisbati, revmatoid artritning artikulyar shakli, revmatoid artritning artikulyar-visseral shakli.

Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой весьма сложное аутоиммунное многофакторное заболевание с полностью не раскрытым патогенезом [1,5,6,10]. Вместе с тем, за последние десятилетия, молекулярно-генетическими исследованиями ведущих специалистов в области ревматологии показано, что в реализации механизмов формирования РА особая роль принадлежит полиморфным вариантам генов фолатного метаболизма [3,7,8]. В этом плане, определенный интерес представляют полиморфные варианты гена MTRR, расположенный на хромосоме 5p15.3 и кодирующий такой фермент цитоплазмы как редуктазу метионинсинтазы, обратная превращая гомоцистеин в метионин [4]. Изменения в структуре гена MTRR приводят к образованию его различных полиморфных вариантов, что сопровождается нарушениями в активности гена и запуску сложных патологических процессов, представляющие основу для развития РА [9].

Ген MTR расположен на хромосоме 1q43 и является необходимым для поддержания адекватного уровня фолата, метионина и гомоцистеина внутри клеток. Изменения в структуре гена может приводить к снижению его активности [5,9], посредством которого по предположению зарубежных исследователей данный ген может принимать участие в механизмах развития РА [4]. Между тем существуют результаты исследований, показывающие отсутствие ассоциации гена MTR с началом РА [6,7].

В литературе имеются сведения о степени участия полиморфизма гена MTRR в механизмах формирования РА [7,8]. При этом, если результаты одних исследований

указывают на его патогенетическую роль в развитии РА [3], то другие показывают отсутствие связи между ним и заболеванием [8].

Цель исследования: исследований по оценке вклада полиморфизма A66G (rs1801394) гена MTRR в развитие РА в Узбекистане.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено среди 106 пациентов РА (общая группа пациентов РА) неродственных пациентов и 109 условно-здоровых лиц без аутоиммунных заболеваний в анамнезе проживающие на территории республики Узбекистан. Все пациенты с РА, находились на лечении в 3 клинике Ташкентской медицинской академии (2018-2021г.г.), где установлен диагноз с учетом критериев ACR/EULAR (2010) [2].

Для оценки вклада полиморфизма A66G (rs1801394) гена MTRR и молекулярно-генетические исследования полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR в развитие той или иной формы РА пациенты ($n=106$) в зависимости от формы заболевания разделены на две подгруппы 1А ($n=74$, суставная форма РА) и 1В ($n=32$, суставно-висцеральная форма РА).

Проведение молекулярно-генетических исследований осуществлялось в лаборатории медицинской генетики на базе республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Гематологии (Республика Узбекистан, Ташкент). Для этого, из лейкоцитов крови производили выделение ДНК, с последующим анализом SNP-ПЦР) варианта A66G (rs1801394) гена MTRR и молекулярно-

генетические исследования полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR с использованием системы «Applied Biosystems» 2720 (США) и применением тест-систем фирмы «ЛИТЕХ» (Россия). Анализ результатов производился с помощью пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 9.3».

Результат и обсуждение

Анализ распределения ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов полиморфизма A66G (rs1801394) гена MTRR и rs1805087 (A2756G) гена MTR с оценкой соответствия равновесию Харди-Вайнберга (РХВ), проведенный среди групп больных РА и контролем показал наличие доли аллелей А и G равную 0.73 и 0.27, а также 0.7 и 0.3. Кроме того, наблюдаемые и ожидаемые частоты генотипов А/А, А/Г и G/G в группе пациентов РА соответствовали 0.56 и 0.53 (А/А), 0.35 и 0.39 (А/Г), 0.09 и 0.07 (G/G) с незначимым различием ($\chi^2=1.33$; $p=0.242$; $df=1$); в группе же контроля - 0.52 и 0.49 (А/А), 0.36 и 0.42 (А/Г), 0.12 и 0.09 (G/G) также с отсутствием достоверного различия ($\chi^2=2.29$; $p=0.132$; $df=1$).

Установленные различия с отсутствием статистической значимости между частотами генотипических вариантов полиморфизма

A66G (rs1801394) в гене MTRR показывают соответствие равновесию Харди-Вайнберга ($p>0.05$).

Изучение характера распределения долей аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR (rs1801394) в группе контроля и пациентов РА позволило определить их частоту для аллеля А – 70.2% и 29.8%, для G – 29.8% и 26.9% соответственно исследованной группе; для генотипов А/А – 52.3% и 55.7%, для генотипа А/Г – 35.8% и 34.9%, G/G – 9.4% и 11.9% соответственного группам (смотрите Таблицу 1).

Частоты мажорного и минорного аллелей в подгруппах больных 1А и 1В регистрировались у 71.6% и 76.6%, а также у 28.4% и 23.4% пациентов соответственно подгруппам. При этом, разница ощущалась также и в доле генотипических вариантов полиморфизма гена MTRR (rs1801394). Так, если мажорный генотип А/А – зарегистрирован в 56.8% и 53.1% случаях, гетерозиготный генотип в 29.7% и 46.9% случаях, то минорный генотип имея максимальные значения среди пациентов с суставной формой (13.5%) ни в одном случае не зарегистрирован у пациентов с суставно-висцеральной формой заболевания (смотрите Таблицу 1).

Таблица 1

Анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR (rs1801394) среди пациентов с РА и в контрольной группе

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	А		G		А/А		А/Г		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общая группа РА, (n = 106)	155	73.1	57	26.9	59	55.7	37	34.9	10	9.4
1А подгруппа, (n = 74)	106	71.6	42	28.4	42	56.8	22	29.7	10	13.5
1В подгруппа, (n = 32)	49	76.6	15	23.4	17	53.1	15	46.9	0	0.0
Контрольная группа, (n = 109)	153	70.2	65	29.8	57	52.3	39	35.8	13	11.9

Частота аллелей полиморфизма гена MTRR (rs1801394) в общей группе пациентов РА и в сравниваемой группе характеризовалась отсутствием существенной разницы: аллель А – 73.1% против 70.2% и

аллель G – 26.9% против 29.8% ($\chi^2=0.454$; $p=0.501$; OR=0.866; 95% CI: 0.57-1.316) (смотрите Таблицу 2).

Не отличались достоверной разницей и все три варианта генотипов: А/А (55.7% против

52.3%; $\chi^2=0.245$; $p=0.637$; OR=1.145; 95% CI: 0.67-1.957); A/G (34.9% против 35.8%; $\chi^2=0.018$; $p=0.895$; OR=0.962; 95% CI: 0.546-1.694); G/G (9.4% против 11.9%; $\chi^2=0.350$; $p=0.568$; OR=0.769; 95% CI: 0.322-1.836).

Отсутствие статистически значимых различий доказывает отсутствие ассоциативной связи между полиморфизмом гена MTRR (rs1801394) и вероятным риском развития РА в общей группе пациентов РА.

Таблица 2

Различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR (rs1801394) среди пациентов РА и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	Общая группа		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
A	155	73.1	153	70.2	0.454	0.501	1.155	0.76-1.756
G	57	26.9	65	29.8	0.454	0.501	0.866	0.57-1.316
A/A	59	55.7	57	52.3	0.245	0.637	1.145	0.67-1.957
A/G	37	34.9	39	35.8	0.018	0.895	0.962	0.546-1.694
G/G	10	9.4	13	11.9	0.350	0.568	0.769	0.322-1.836

Результаты сравнительного анализа частоты вариантов аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR (rs1801394) между пациентами с суставной формой РА и здоровых лиц также характеризовались отсутствием статистически достоверных различий в распределении как аллелей, так и генотипов по данному полиморфному гену (смотрите Таблицу 3).

Разница между аллелем G среди пациентов 1А подгруппы по сравнению с контролем

составила чуть менее единицы (28.4% против 29.8%; $\chi^2=0.088$; $p=0.772$; OR=0.933; 95% CI: 0.59-1.475), между генотипом A/A – 1.2 (56.8% против 52.3%; $\chi^2=0.354$; $p=0.566$; OR=1.197; 95% CI: 0.662-2.164), между вариантами генотипов A/G - менее единицы (29.7% против 35.8%; $\chi^2=0.726$; $p=0.412$; OR=0.759; 95% CI: 0.402-1.431) и G/G – 1.15 (13.5% против 11.9%; $\chi^2=0.101$; $p=0.756$; OR=1.154; 95% CI: 0.477-2.792).

Таблица 3

Различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR (rs1801394) среди пациентов 1А подгруппы РА с суставной формой и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	Подгруппа 1А		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
A	106	71.6	153	70.2	0.088	0.772	1.072	0.677-1.697
G	42	28.4	65	29.8	0.088	0.772	0.933	0.59-1.475
A/A	42	56.8	57	52.3	0.354	0.566	1.197	0.662-2.164
A/G	22	29.7	39	35.8	0.726	0.412	0.759	0.402-1.431
G/G	10	13.5	13	11.9	0.101	0.756	1.154	0.477-2.792

Анализ ассоциативной связи полиморфизма rs1801394 гена MTRR в 1В подгруппе больных в сравнении с контролем

показал, что минорный G аллель между пациентами и здоровыми лицами распределялся без значимой разницы (23.4%

против 29.8%; $\chi^2=0.991$; $P=0.327$; $OR=0.721$; 95% CI - 0.379-1.373). Весьма приближенные значения среди обследованных обнаружены для дикого варианта генотипа A/A (53.1% против 52.3%; $\chi^2=0.007$; $P=0.937$; $OR=1.034$; 95% CI: 0.472-2.263). Вместе с этим, тенденция к повышению доли встречаемости

выявлена среди пациентов этой подгруппы в отношении гетерозиготного генотипа A/G, частота которого оказалась выше в 1.6 раз по сравнению с контролем (46.9% против 35.8%; $\chi^2=1.3$; $P=0.262$; $OR=1.6$; 95% CI: 0.716-3.504) (смотрите Таблицу 4).

Таблица 4

Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MTRR (rs1801394) среди пациентов 1B подгруппы РА с суставно-висцеральной формой и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	Подгруппа 1B		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
A	49	76.6	153	70.2	0.991	0.327	1.388	0.728-2.647
G	15	23,4	65	29.8	0.991	0.327	0.721	0.379-1.373
A/A	17	53.1	57	52.3	0.007	0.937	1.034	0.472-2.263
A/G	15	46.9	39	35.8	1.3	0.262	1.6	0.716-3.504
G/G	-	-	13	11.9	-	-	-	-

Проведенное нами молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR в группе контроля и пациентов РА показало, что частоты аллелей A и G имеют некоторые отличия. Так, если в группе контроля их доли выявлялись в 82.6% и 17.4% случаях, то в группе больных РА их частоты составили 76.4% и 23.6% соответственно.

Разница между этими группами прослеживалась также и в распределении частот генотипических вариантов полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR. Генотипические варианты A/A, A/G и G/G в контроле наблюдались в 69.7%, 25.7% и 4.6% случаях, а среди пациентов РА в 60.4%, 32.1% и 7.5% соответственно (Таблица 1).

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR в исследованных группах

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общая группа пациентов РА	106	162	76,4	50	23,6	64	60,4	34	32,1	8	7,5
1A подгруппа	74	117	79,0	31	21,0	47	63,5	23	31,1	4	5,4
1B подгруппа	32	45	70,3	19	29,7	17	53,1	11	34,4	4	12,5
Контрольная группа	109	180	82,6	38	17,4	76	69,7	28	25,7	5	4,6

Изучая распределение вариантов аллелей и генотипов в подгруппах пациентов в зависимости заболевания нами обнаружены существенные различия. В подгруппе 1A РА

частоты аллелей A (79.0% против 82.6%) и G (21.0% против 17.4%) оказались наиболее приближенными к таковым в группе контроля. В отношении вариантов генотипов

также наблюдалась схожая тенденция (для A/A генотипа 63.5% против 69.7%; для A/G генотипа – 31.1% и 25.7%; для G/G генотипа – 5.5% и 4.6%). Напротив, наиболее явное расхождение от контрольных значений выявлено в 1B подгруппе пациентов РА (для аллелей А – 70.3% против 82.6% и G – 29.7% и 17.4%; для A/A генотипа 53.1% против 69.7%; для A/G генотипа – 34.4% и 25.7%; для G/G генотипа – 12.5% и 4.6%) (Таблица 1).

Результаты сравнительной оценки в разнице распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR между общей группой пациентов РА и контролем показали наличие явной тенденции к повышению минорного аллеля G почти в 1.5 раз (23.6% против 17.4%; $\chi^2=2.5$;

$p=0.119$; OR=1.462; 95%CI: 0.913-2.341). Вместе с этим, о снижении протективного действия варианта A/A в отношении начала заболевания свидетельствовала тенденция к его снижению среди больных РА (60.4% против 69.7%; $\chi^2=2.067$; $p=0.160$; OR=0.662; 95%CI: 0.377-1.162). Более того, еще одним генетическим признаком повышенной вероятности развития заболевания послужила выявленная слабая тенденция к увеличению варианта A/G в 1.4 раза (32.1% против 25.7%; $\chi^2=1.068$; $p=0.302$; OR=1.4; 95%CI: 0.756-2.468). Несмотря на то, что минорный вариант генотипа G/G и превышал долю среди больных 1.7 раз (7.5% против 4.6%; $\chi^2=0.829$; $p=0.379$; OR=1.7; 95%CI: 0.543-5.308) (Таблица 2).

Таблица 2

Оценка связи между полиморфизмом rs1805087 (A2756G) гена MTR и риском развития ревматоидного артрита

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	Общая группа		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
A	162	76.4	180	82.6	2.5	0.119	0.684	0.427-1.095
G	50	23.6	38	17.4	2.5	0.119	1.5	0.913-2.341
A/A	64	60.4	76	69.7	2.067	0.160	0.662	0.377-1.162
A/G	34	32.1	28	25.7	1.068	0.302	1.4	0.756-2.468
G/G	8	7.5	5	4.6	0.829	0.379	1.7	0.543-5.308

Сравнивая распределение частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR между 1A подгруппой пациентов РА и контролем, мы не смогли выявить наличие статистической достоверности. К примеру, частота минорного аллеля G превышала его долю в контроле в 1.3 раза со значениями $\chi^2=0.712$ и $p=0.417$ (OR=1.3; 95%CI: 0.74-2.127).

Генотип A/A регистрировался реже чем в контроле менее чем в один раз (63.5% против

69.7%; $\chi^2=0.772$; $p=0.398$; OR=0.756; 95%CI: 0.405-1.411). Разница между долями генотипов A/G и A/A составила 1.3 (31.1% против 25.7%; $\chi^2=0.638$; $p=0.441$; OR=1.3; 95%CI: 0.679-2.5) и 1.2 (5.4% против 4.6%; $\chi^2=0.663$; $p=0.802$; OR=1.2; 95%CI: 0.308-4.595) соответственно. Из этих результатов очевидно, пациенты в 1A подгруппе полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR не ассоциируется с развитием заболевания (Таблица 3).

Таблица 3

Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MTR (rs1805087) среди пациентов 1А подгруппы РА с суставной формой и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	Подгруппа 1А		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
A	117	79.0	180	82.6	0.712	0.417	0.797	0.471-1.35
G	31	21.0	38	17.4	0.712	0.417	1.3	0.74-2.127
A/A	47	63.5	76	69.7	0.772	0.398	0.756	0.405-1.411
A/G	23	31.1	28	25.7	0.638	0.441	1.3	0.679-2.5
G/G	4	5.4	5	4.6	0.063	0.802	1.2	0.308-4.595

Результаты сравнительного анализа между 1В подгруппой пациентов РА и контролем, позволили выявить наличие достоверной разницы в отношении носителей минорного аллеля G, который превышал его долю в контроле в 2.0 раза (29.7% против 17.4%;

$\chi^2=4.608$; $p=0.035$; $OR=2.0$; 95%CI: 1.062-3.766). Для генотипа A/A установлена тенденция к его снижению среди пациентов РА (53.1% против 69.7%; $\chi^2=3.036$; $p=0.085$; $OR=0.492$; 95%CI: 0.222-1.093) (Таблица 4).

Таблица 4

Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MTR (rs1805087) среди пациентов 1Б подгруппы РА с суставно-висцеральной формой и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	Подгруппа 1Б		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
A	45	70.3	180	82.6	4.608	0.035	0.50	0.266-0.942
G	19	29.7	38	17.4	4.608	0.035	2.00	1.062-3.766
A/A	17	53.1	76	69.7	3.036	0.085	0.492	0.222-1.093
A/G	11	34.4	28	25.7	0.933	0.346	1.515	0.652-3.52
G/G	4	12.5	5	4.6	2.592	0.111	2.971	0.79-11.2

Генотип A/G среди пациентов незначимо превышал в 1.52 раза (34.4% против 25.7%; $\chi^2=0.933$; $p=0.346$; $OR=1.52$; 95%CI: 0.652-3.52), тогда как в отношении варианта A/A зарегистрирована явная тенденция к повышению шанса развития суставно-висцеральной формы РА в 3.0 раза (12.5% против 4.6%; $\chi^2=2.592$; $p=0.11$; $OR=3.0$; 95%CI: 0.79-11.2). Выявленные статистически достоверное различие в отношении минорного аллеля G и явная тенденция к повышению в отношении минорного генотипа G/G среди пациентов суставно-висцеральной формы РА позволяют определить их как

генетические маркеры, повышающие риск развития данной формы заболевания.

Заключение

Таким образом, результаты исследования по изучению полиморфизма гена MTR (rs1801394) показали соответствие различий ожидаемых и наблюдаемых частот вариантов генотипов по PXB ($p>0.05$) как в группе больных, так и группе сравнения. Доля встречаемости неблагоприятных аллеля (G) и генотипов (A/G и G/G) в общей группе больных РА и среди пациентов с суставной формой заболевания не значимо имеет

различие от таковых в контроле ($\chi^2 < 3.84$; $P > 0.05$). Лишь среди пациентов с суставно-висцеральной формой прослеживается тенденция к увеличению встречаемости A/G генотипа в 1.6 раз ($\chi^2 = 1.3$; $P = 0.262$; $OR = 1.6$; 95% CI: 0.716-3.504). Возможно, при большем охвате обследуемых РА могла бы установлена достоверная связь с развитием суставно-висцеральной формы заболевания.

В этой связи, результаты исследования не позволяют нам рассматривать полиморфизма гена MTRR (rs1801394) в качестве самостоятельного генетического маркера повышающий вероятность развития РА.

Следовательно, результаты проведенного исследования по изучению особенностей распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR среди пациентов РА и контролем показали наличие статистически достоверных различий в доле носительства аллеля G среди больных с более тяжелым течением заболевания, т.е. с суставно-висцеральной формой. Более того, прослеживаемая наряду с этим явная тенденция к повышению частоты минорного генотипа G/G среди этой подгруппы больных РА позволяют определить минорный аллель и генотип как генетические маркеры, повышающие вероятность развития суставно-висцеральной формы заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Alam J., Jantan I., Bukhari S.N.A. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 92, 615–633.
2. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–8.
3. Arakawa Y, Watanabe M, Inoue N, et al. (2012) Association of polymorphisms in DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, MTHFR and MTRR genes with global DNA methylation levels and prognosis of autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 170:194–201.
4. Chaabane, S., Messedi, M., Akrou, R., Ben Hamad, M., Turki, M., Marzouk, S., et al. (2018). Association of hyperhomocysteinemia with genetic variants in key enzymes of homocysteine metabolism and methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm. Res.* 67, 703–710. doi: 10.1007/s00011-018-1161-8.
5. Derksen V.F.A.M., Huizinga T.W.J., van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin. Immunopathol.* 2017, 39, 437–446.
6. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care.* 2012, 18(13 Suppl):S295–S302.
7. Gonzalez-Mercado, M. G., Rivas, F., Gallegos-Arreola, M. P., Moran-Moguel, M. C., Salazar-Paramo, M., Gonzalez-Lopez, L., et al. (2017). MTRR A66G, RFC1 G80A, and MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and disease activity in mexicans with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Genet. Test Mol. Biomarkers* 21, 698–704. doi: 10.1089/gtmb.2017.0124.
8. Lv, S., Fan, H., Li, J., Yang, H., Huang, J., Shu, X., ... Xiao, C. (2018). Genetic Polymorphisms of TYMS, MTHFR, ATIC, MTR, and MTRR Are Related to the Outcome of Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Chinese Population. *Frontiers in Pharmacology*, 9. doi:10.3389/fphar.2018.01390.
9. Mirna Gisel Gonza'lez-Mercado et al. MTRR A66G, RFC1 G80A, and MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms and Disease Activity in Mexicans with Rheumatoid Arthritis Treated with Methotrexate. // Genetic testing and molecular biomarkers. Volume 21, Number 11, 2017. Mary Ann Liebert, Inc. Pp. 1–7. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0124.
10. Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. (2020). The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 102400. doi:10.1016/j.jaut.2019.102400.

Поступила 09.11.2021