Николаева Т.В.

МУЛЬТИПЛИКАТИВНАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000, г. Оренбург, Россия

Гнездная алопеция (ГА) – заболевание мультифакториальной природы у генетически предрасположенных лиц, при котором органом-мишенью для аутоиммунной атаки является анагеновый волосяной фолликул. Методами полногеномного анализа ассоциаций выявлены ряд однонуклетотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с ГА. Репликативные исследования, проводимые на различных популяциях, позволят подтвердить роль отдельных генов в патогенезе ГА. Сведений о частоте встречаемости генетических маркеров, ассоциированных по данным полногеномного анализа с ГА, в российской популяции ограничены.

Цель исследования – поиск возможных ассоциаций аллелей однонуклеотидных полиморфизмов с фенотипом ГА на основе проведения репликативного анализа ассоциаций.

Материал и методы. Для проведения репликативного анализа ассоциаций из международной базы данных Каталога опубликованных геномных ассоциативных исследований Национального института исследований генома человека (США) (The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies) были отобраны восемь однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных по данным всегеномного исследования, с ГА: rs9275572 (*HLA-DQA2*), rs9479482 (*ULBP3, ULBP6*), rs1024161 (*CTLA4, ICOS*), rs3118470 (*IL-2RA*), rs1701704 (*IKZF4*), rs7682241 (*IL-2 – IL-21*), rs694739 (*PRDX5*), rs10760706 (*STX17*). Материалом для молекулярно-генетического исследования явились образцы крови 105 взрослых больных ГА и 100 взрослых лиц группы сравнения, не имеющих в личном и семейном анамнезе аутоиммунных заболеваний и являющихся коренными жителями г. Оренбурга. Средний возраст больных ГА и здоровых лиц группы сравнения составил соответственно 29,2 ± 0,98 и 26,7 ± 1,3 года ($M \pm m$). В группу пациентов вошли 35 мужчин и 65 женщин, в группу сравнения 39 мужчин и 61 женщина. Оценку степени тяжести ГА проводили с учетом площади поражения волосистой части головы. При площади облысения до 25% диагностировали легкую степень тяжести болезни, 25–50% – среднюю степень тяжести ГА, более 50% – тяжелую степень. Среди включенных в исследование пациентов у 77,1% больных была диагностирована легкая степень тяжести ГА, у 6,7% – средняя степень, у 16,2% – тяжелая ГА.

Генотипирование проводили методом аллель-специфической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флюоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan). Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводили с помощью комплекта реагентов для выделения ДНК Проба ГС (ООО «НПО ДНК-Технология»). ПЦР-амплификация ДНК выполнена с использованием наборов для определения указанных выше полиморфизмов генов, разработанных и произведенных НПК «Синтол». Молекулярно-генетическое исследование выполнено на детектирующем амплификаторе «DTlite» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Определение соответствия наблюдаемого распределения теоретически ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (РХВ) – с помощью интерактивного калькулятора Hardy–Weinberg equilibrium calculator (Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology studies) [http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml]. Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей и генотипов рассчитывали с помощью критерия χ^2, силу ассоциаций генотипических характеристик обследуемых с фенотипом ГА оценивали по значению показателя отношения шансов (odds ratio – OR) с расчетом его 95% доверительного интервала (ДИ). При статистическом анализе критическое значение значимости принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Поиск возможных ассоциаций аллелей однонуклеотидных полиморфизмов с фенотипом ГА проводили с помощью мультипликативной генетической модели. Ограничением для ее использования является несоответствие распределения полиморфизмов генов РХВ как в выборке пациентов, так и в контрольной выборке, поэтому из данного анализа были исключены полиморфные маркеры rs9275572 (*HLA-DQA2*), rs1701704 (*IKZF4*) и rs10760706 (*STX17*). Использование мультипликативной генетической модели позволило установить, что среди больных ГА носительство минорного аллеля А полиморфного маркера rs1024161 (*CTLA4*) в 1,4 раза выше, чем среди здоровых лиц (OR 1,91; 95% ДИ 1,29–2,83; $p = 0,001$). Частота мажорного аллеля А однонуклеотидного полиморфизма rs694739 (*PRDX5*) у больных ГА в 1,2 раза выше, чем у здоровых пробандов (OR 1,75; 95% ДИ 1,16–2,66; $p = 0,008$).

Таким образом, проведенный анализ свидетельствовал об ассоциации аллелей указанных однонуклеотидных полиморфизмов генов *CTLA4* и *PRDX5* с ГА в российской популяции.