

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
АХВОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

**ВЫПУСК ПОСВЯЩАЕТСЯ
100-ЛЕТИЮ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**



Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии
Начальник отдела: М. Н. Аслонов
Редактор русского текста : О.А. Козлова
Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации
Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года реестром ВАК в раздел медицинских наук
Рукописи, оформленные в соответствии с прилагаемыми правилами, просим направлять

по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,
Главный учебный корпус ТМА,

4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64
e-mail: rio-tma@mail.ru
rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.
100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

Вестник ТМА, 2022

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. А.К. Шадманов

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

акад. Каримов Ш.И.

проф. Комилов Х.П.

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Мавлянов И.Р.

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

акад. Соатов Т.С.

проф. Ходжибеков М.Х.

проф. Шайхова Г.И.

проф. Жае Вук Чои

Члены редакционного совета

д.п.н. Абдуллаева Р.М. (Ташкент)

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Ахмедов Р.М. (Бухара)

проф. Гиясов З.А. (Ташкент)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Какюмов У.К. (Ташкент)

проф. Исраилов Р.И. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Ризамухамедова М.З. (Ташкент)

проф. Сабилов У.Ю. (Ташкент)

проф. Сабирова Р.А. (Ташкент)

проф. Халиков П.Х. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

Herald TMA, 2022

EDITORIAL BOARD

Editor in chief

prof. A.K. Shadmanov

Deputy Chief Editor

prof. O.R. Teshae

Responsible secretary

prof. F.Kh. Inoyatova

EDITORIAL TEAM

academician Alyavi A.L.

prof. Bilalov E.N.

prof. Gadaev A.G.

academician Karimov Sh.I.

prof. Komilov Kh. P.

academician Kurbanov R.D.

prof. Mavlyanov I.R.

academician Nazyrov F.G.

prof. Najmutdinova D.K.

prof. Salomova F.I.

academician Soatov T.C.

prof. Khodjibekov M.X.

prof. Shaykhova G.I.

prof. Jae Wook Choi

EDITORIAL COUNCIL

DSc. Abdullaeva R.M.

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Akhmedov R.M. (Bukhara)

prof. Giyasov Z.A. (Tashkent)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Kayumov U.K. (Tashkent)

prof. Israilov R.I. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Rizamukhamedova M.Z. (Tashkent)

prof. Sabirov U.Y. (Tashkent)

prof. Sabirova R.A. (Tashkent)

prof. Khalikov P.Kh. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagzatova B.X. (Tashkent)

Journal edited and printed in the computer of Tashkent
Medical Academy editorial department

Editorial board of Tashkent Medical Academy

Head of the department: M.N. Aslonov

Russian language editor: O.A. Kozlova

Corrector: Z.T. Alyusheva

Organizer: Tashkent Medical Academy

Publication registered in editorial and information
department of Tashkent city

Registered certificate 02-00128

Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30
of December 2013 in Medical Sciences department of SUPREME

ATTESTATION COMMISSION

COMPLETED MANUSCRIPTS PLEASE SEND following address:

2-Farobiy street, 4 floor room 444. Administration building of TMA.
Tashkent. 100109, Toshkent, ul. Farobi, 2, TMA bosh o'quv binosi,
4-qavat, 444-xona.

Contact number: 71-214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru. rio@tma.uz

Format 60x84 1/8. UsL. printer. L 9.75.

Listening means «Cambria».

Circulation 150.

Negotiable price

Printed in TMA editorial and publisher department
risograph

2 Farobiy street, Tashkent, 100109.

3 СЕКЦИЯ

Абдужаббарова У.М., Тохтаходжаева Ф.Ш. БИОФИЗИКА, КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУКА ПРИ ПОДГОТОВКЕ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ И ЕЁ ЗНАЧЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ	261
Абдуллаева М.У., Халилова Н.Ш., Ташпулатов А.Ю., Хакимова М.С., Хасанова Б.Ж., Рустамов И.Х. РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МАЛЫХ КОЛИЧЕСТВ КАРБАМАЗЕПИНА В СМЕСИ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТОРОМ И ИК-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ	264
Abdusamatova I.I., Tastanova G.E., Muratov M.U. ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE LYMPHATIC PHARYNX RING VALDEIER-PIROGOV AND DIAGNOSTICS OF THE VEGETATION OF THE ADENOTONSILLAR SYSTEM (REVIEW ARTICLE)	268
Аллаберганов М.Ю. СОСТАВ НЕРАСТВОРИМЫХ ГЛИКОПРОТЕИНОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНЫХ КОМПОНЕНТОВ	270
Аскарлова Р.И., Юсупов Ш.Ю. ЗНАЧЕНИЕ НАУКИ ФТИЗИАТРИИ В ОВЛАДЕНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ КОМПЕТЕНЦИЯМИ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ	272
Бабаджанова Ш. У., Джониева Л. Б., Одилова Д. Ф., Шокирова Д. Н. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ SARS-COVID-19	275
Калниязова И.Б. ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАР ОРАСИДА ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИК ТАВСИФИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ	278
Курбанниёзова Ю.А. ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СМЕСИ РАСТЕНИЙ GLYCIRHIZA GLABRA, HIPERICUM SCABRUM, ZIZIPHORA PEDICELLATA И MEDIAZIA MACROPHYLLA	283
Курбанов А.К., Халиков П.Х., Самадова Ф.Р. КРЕДИТНО-МОДУЛЬНАЯ СИСТЕМА В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ НА ТЕМУ «ЖГУТИКОВЫЕ ПАРАЗИТЫ ЧЕЛОВЕКА»	284
Madaminova G.I., Azizova F.X., Rasulev K.I., Shermuxamedov T.T., Tursunmetov I.R. TAJRIBAVIY GIPOTIYEOZ SHAQIRILGAN URG'OSHI KALAMUSHLAR AVLODLARI URUG'DONLARINING POSTNATAL RIVOJLANISHINI MORFOLOGIK ASOSLARI	289
Маматалиев А.Р., Болтаев А.И. Абдуллаева Д.Р. ТОПОГРАФИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ У КРОЛИКОВ И КРЫС	292
Машарипова Ш.С. КЕРНОГАН ИНДЕКСИ ВА ЎПКА ИЧИ АРТЕРИЯЛАРИНИНГ МОРФОЛОГИК ТУЗИЛИШИ	295
Муйдинов О.Х. АНАЛИЗ ГЕНА КОЛЛАГЕНА COL1A1 У БОЛЬНЫХ С ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ	298
Пазилбекова З.Т., Жоллибеков Б.Б., Ақсеитов Ж.Ж., Темирбекова М.М. RHEUM TATARICUM L. ЎСИМЛИГИ ИЛДИЗЛАРИ ТАРКИБИДАГИ МАКРО ВА МИКРОЭЛЕМЕНТЛАР МИҚДОРНИ АНИҚЛАШ	303
Rahimova F. B., Rahimov B.S., Bobojanov T. R. THE-INFLUENCE OF INFORMATION TECHNOLOGY ON MEDISINE	306
Рўзиева З.И. ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА РЕСПИРАТОР ДИСТРЕСС СИНДРОМИДА ПАТОМОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРНИ АНИҚЛАШ	308
Собиржанов А.З., Латипова К.Д. ЗНАЧЕНИЕ ФИЗИКИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ БУДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ	312
Sobirova S.Q., Xo'janियazov A.D., Raximberganov S.R. COVID-19 KASALLIGINING YENGIL VA O'RTACHA OG'IR DARAJALARINING PATOGENETIK XUSUSIYATLARI VA ULARNI DIFFERENSIAL DIAGNOSTIKASIDA KOMPYUTER TOMOGRAFIYANING O'RNI	315
Sobirova S.Q., Rahimova F.B., Raximberganov S.R. YURAK KASALLIKLARINI TASHXISLASHDA XOLTER ELEKTROKARDIOGRAFNING O'RNI	317
Султонов Р.К., Содиқова З.Ш., Камолова Г.Б. БИР ОЙЛИК ЧАҚОЛОҚЛАРДА КЕКИРДАК ДЕВОРНИНИНГ МОРФОМЕТРИК КЎРСАТКИЧЛАРИ	319

АНАЛИЗ ГЕНА КОЛЛАГЕНА COL1A1 У БОЛЬНЫХ С ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Муйдинов О.Х.

CHEKLANGAN SKLERODERMASI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA COL1A1 KOLLAGEN GENINI TAHLIL QILISH

Muydinov O.X.

ANALYSIS OF THE COLLAGEN GENE COL1A1 IN PATIENTS WITH LIMITED SKLERODERMA

Muidinov O.Kh.

Ташкентская медицинская академия

Limited scleroderma - a chronic disease of connective tissue with a predominant lesion of the skin and the underlying tissues, characterized by the appearance of sclerosis foci against the background of inflammatory phenomena (erythema, edema) and the subsequent addition of atrophy and hypo / hyperpigmentation of the skin.

Purpose: to study polymorphism of the type I collagen gene in patients with limited scleroderma depending on the form and course of the disease.

Material and methods. The set of clinical material was produced at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Dermatovenerology and Aesthetic Medicine. A total of 61 patients with OSD from 4 to 62 years of Uzbek ethnicity were examined. Of these, 22 (36.1 per cent) were men and 39 (63.1 per cent) were women. The control group included 58 practically healthy Uzbek donors from the NIIRPC of the Ministry of Health of Uzbekistan. Molecular genetic studies were carried out in the molecular genetics' laboratory of the NIIRPC of the Ministry of Health.

Results. Statistically significant difference was revealed between patients with OSD and healthy donors by the allelic frequencies of the studied polymorphism (rs1107946) of COL1A1 gene ($\chi^2=7.6$; $P=0.005$; $OR=2.3$; 95%CI 1.269-4.319). A significant increase in the frequency of heterozygous genotype occurrence in patients with limited scleroderma compared to the control confirms the association of C/A polymorphism genotype (rs1107946) of COL1A1 gene with high risk of OSD formation ($OR=2.4$). Analysis of dependence of polymorphism distribution of rs1107946 of COL1A1 gene with the course of restricted scleroderma showed that linear form of restricted scleroderma is characteristic for wild (25%) and heterozygous (20%) types, frequency of occurrence of plaque form of disease gradually increases, was revealed in 70; 80 and 100% of patients with wild, heterozygous and mutations. Common foci of limited scleroderma were detected in 14.3; 40 and 60% of patients with the presence of wild, heterozygous and mutation genes.

Conclusion: Significant protective effect of functionally favorable genotype A/A polymorphism (rs1107946) of COL1A1 gene for development of restricted scleroderma in Uzbek population is shown, it provokes severe course of disease with appearance of common foci, whereas allele C is prognostically favorable, preventing disease progression.

Keywords--limited scleroderma, collagen, COL1A1 genes, polymorphism

3 секция

Одним из проявлений дисплазии соединительной ткани является развитие коллагеновых патологии. Среди дерматологических заболеваний, сопровождающий патологией соединительной ткани, наиболее часто встречается ограниченная склеродермия (ОСД). Ограниченная склеродермия – хроническое заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением кожи и подлежащих тканей, характеризующееся появлением очагов склероза на фоне воспалительных явлений (эритемы, отека) и последующим присоединением атрофии и гипо/гиперпигментации кожи [5, 7]. Заболевание может возникать в любом возрасте, характеризуется преимущественно локализованными очагами хронического воспаления и фиброзно-атрофического поражения кожи и слизистых оболочек.

В последние десятилетия наблюдается увеличение числа больных ОСД. Локализованная склеродермия является самой распространенной формой склеродермии у детей и подростков, частота заболевания составляет 1:37 000. У девочек заболевание встречается в 3-4 раза чаще, чем у мальчиков [2, 9]. Одной из причин увеличения числа больных склеродермией в последние годы является изменение иммунореактивности организма, связанной с контактом много-

численными профессиональными и бытовыми аллергенами, широкой антибиотикотерапией.

В патогенезе данной патологии основное значение придается дисфункции иммунной системы, нарушениям метаболизма компонентов соединительной ткани и микроциркуляции [1, 6]. Значение иммунных нарушений в реализации склеродермии находит свои доказательства в высоком уровне провоспалительных цитокинов, эффективности селективных иммуноактивных средств [8, 12]. Дефекты гуморального и клеточного иммунитета способствуют образованию аутоантител, которые играют важную роль у больных ОСД. При ОСД наблюдаются нарушения метаболизма коллагена и изменения в эндотелии сосудов. При всех формах ОСД развивается хроническая воспалительная фиброзирующая реакция соединительной ткани, наблюдаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, антител к ДНК, стимуляция фибробластов.

Важное значение в регуляции профиброзных аспектов врожденной иммунной активации играют трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) в присутствии эпидермального фактора роста (EGF) [3, 10]. До настоящего времени, в научной литературе генетические аспекты ОСД мало изучены.

Молекулярно-генетические исследования позволят глубже понять природу образования коллагена в патофизиологии склеродермии.

Основными генами коллагена первого типа являются COL1A1, COL1A2. Наряду с этим в дерме экспрессируются гены коллагена III-COL3A1; V-COL5A1, COL5A2, COL5A3; VI-COL6A1, COL6A2, COL6A3 [11]. Молекулярно-генетическими исследованиями, проведенными украинскими авторами, была показана значимость мутации в гене SPINK5 в развитии и прогрессировании ОСД, т.е. наличие аллеля А у пациентов обуславливает повышенный риск возникновения данной патологии, особенно у лиц мужского пола [4]. По мнению авторов, этот белок играет важную роль в различных морфофизиологических процессах в организме, участвует в противовоспалительных и антимикробных процессах, контролирует дифференцировку эпителия и клеток волос, контролирует организацию межклеточного матрикса, регулирует ангиогенез и клеточную адгезию и т.д. [4]. Молекулярно-генетические исследования коллагенопатий у лиц узбекской национальности не исследованы. Выяснение их позволит прогнозировать риск развития ОСД, прогнозировать терапевтический эффект проводимой терапии.

Цель исследования: изучение полиморфизма гена коллагена I типа у больных с ограниченной склеродермией зависимости от формы и течения заболевания.

Материал и методы

Набор клинического материала был произведен в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и эстетической медицины. Всего обследовано 61 больных с ОСД в возрасте от 4 лет до 62 лет узбекской национальности. Из них 22 (36,1%) мужчин и 39 (63,1%) женщин. Контрольную группу составили 58 практически здоровых доноров узбекской национальности. Молекулярно-генетические исследования были выполнены в лаборатории молекулярной генетики НИИГиПК МЗ РУз. Анализ возрастного ценза обследованных больных показал следующее: детей дошкольного возраста было 3, школьного – 7, юного – 13, зрелого – 36 и пожилого – 2. Давность заболевания варьировала в широких пределах: от нескольких месяцев до 14 лет. Всем больным при поступлении были проведены клинико-анамнестические, инструментальные, морфологические, клинико-лабораторные, биохимические, серологические и иммунологические исследования.

Анализ больных с ОСД показал высокую частоту встречаемости бляшечной формы склеродермии 53 (86,9%), тогда как линейная форма выявлена у 8 (13,1%) больных. Следует отметить, что очаги бляшечной формы ОСД были единичными в 50,9% случаях и множественными – в 49,1% случаях. Анализ локализации очагов показал, что при линейной форме заболевания очаги в основном локализовались на лице и в редких случаях на туловище. У больных с бляшечной формой заболевания очаги локализовались на поверхности конечностей в 18 случаях, на

лице – в 22 случаях, на туловище – в 31 случаях, при этом на конечностях и на туловище они носили множественный характер. Серологические исследования показали отсутствие LE-клеток в крови, отрицательную ревмопробу, выявлено повышение АСЛО. Гематологические исследования показали отсутствие достоверных различий от нормативных величин, некоторое увеличение содержания моноцитов и лимфоцитов, а также повышение СОЭ у 68,7% обследованных.

Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидной замены COL1A1 в гене коллагена I типа служили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови больных (61 пациентов) с ОСД (основная группа), 58 практически здоровых лиц (контрольная группа) набором для экстракции РНК/ДНК из клинического материала «АмплиПрайм-РИБО-преп». Для выявления полиморфизма гена коллагена I типа проведена полимеразной цепной реакции (ПЦР) с набором реагентов для определения полиморфизма C/A гена COL1A1_1 (rs1107946) под руководством д.м.н. профессора Бабаева КТ. с помощью системы «SNP-экспресс» выявляли мутации (полиморфизм) в геноме человека. Образцы крови для ПЦР отбирали в пробирки с ЭДТА «VAC-CUETTE» (Австрия). Экстракцию геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили методом стандартной фенольно-хлороформной депротенинизации с некоторыми модификациями, а также с использованием наборов РНК-сорб ООО «ИнтерЛабСервис» и «ДНК-экспресс кровь» ООО «Литех» (Москва) для определения полиморфизма в геноме человека COL1A1 в гене коллагена I типа согласно инструкции производителей. Качество образцов ДНК проверено на спектрофотометре NanoDrop 2000 «ThermoScientific» (USA). Анализу подвергается геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели. Тест-системы «SNP-экспресс» работают в узком диапазоне концентраций ДНК: при слишком высокой концентрации ДНК велик риск эффективного прохождения неспецифической реакции и появления ложных гетерозигот; при слишком низкой концентрации ДНК ПЦР может не пройти вовсе. Рабочая концентрация ДНК составляет примерно 10 нг/мкл. Генотипирование полиморфизма генотипов C/A гена COL1A1_1 (rs1107946) проводили с помощью программируемого термоциклера «AppliedBiosystems» 2720 (США) с использованием локус специфических олигонуклеотидных праймеров наборов коммерческой компании ООО «Литех» (Москва) и ООО «MedLab» (Санкт-Петербург) по инструкции производителей. Условия для ПЦР оптимизировали путем варьирования временных и температурных параметров реакции, а также применяя различные концентраций MgCl₂ для обеспечения специфичности реакции. Продукты ПЦР реакции анализировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле. Фрагменты ДНК визуализирова-

ли в проходящем ультрафиолетовом свете после окрашивания геля бромистым этидием в концентрации 1 мкг/мл. Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле: $f = n/2Ni$ и $f = n/N$. Прогностическую эффективность (AUC-классификатор) изученных генетических маркеров определяли по стандартной формуле: $AUC = (Se + Sp) / 2$. Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 . Различия частот аллелей и генотипов устанавливалось с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. С помощью пакет программы «OpenEpi 2009, Version 2.3», проводилась оценка отношения шансов и 95% доверительного интервала, оценка относительного риска (CI и OR). Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2013, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F - критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень

достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и z -критерий.

Результаты

Одним из основных компонентов межклеточного матрикса является коллаген. В настоящее время выделяют 27 типов коллагенов, из которых в коже обнаружено 9 типов [70]. Наиболее распространенным является коллаген I типа. При изучении прогностической эффективности полиморфизма C/A гена COL1A1_1 (rs1107946) мы установили у пациентов с ОСД достоверное увеличение индекса AUC ($P < 0,005$). Прогностическая эффективность полиморфизма rs1107946 в этой группе согласно значениям AUC, составляла 0,63 ($P > 0,005$), что указывало на невысокую прогностическую ценность в качестве самостоятельного маркера для прогнозирования развития ОСД (табл. 1).

Распределение аллелей и генотипов по полиморфизму C/A (rs1107946) гена COL1A1 в популяционной выборке и в группе пациентов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) с помощью точного теста Фишера. В таблицах 2 и 3 представлены данные распределения ожидаемой и наблюдаемой частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1, а также показатели их генного разнообразия. Распределения генотипов в исследованных выборках для данного ДНК-маркера находились в равновесии РХВ, о чем свидетельствовало значение $p > 0,05$.

Таблица 1

Показатели прогностической эффективности полиморфизма G/A (rs1107946) гена COL1A1

Генетический маркер	SE	SP	AUC	OR (95%CI)	*p
rs1107946	0.59	0.67	0.63	2.3	0.005

Примечание: SE - чувствительность; SP - специфичность; AUC - прогностическая эффективность, *p - точный тест Фишера.

Таблица 2

Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма C/A (rs1107946) гена COL1A1 в обследованных группах

Генотипы	Основная группа				Контрольная группа			
	частота генотипов		χ^2	P	частота генотипов		χ^2	P
	наблюдаемая	ожидаемая			наблюдаемая	ожидаемая		
C/C	0.41	0.45	0,237	0.1	0.67	0.68	0,013	0.5
C/A	0.52	0.44	0,973		0.31	0.3	0,127	
A/A	0.07	0.11	0,997		0.02	0.03	0,304	
Всего	1,0	1,0	2,208		1,0	1,0	0,444	

Как видно из таблицы 2 полиморфизм C/A (rs1107946) гена COL1A1 в изученных группах больных и контроля, характеризовался очень низкой частотой функционально неблагоприятного генотипа A/A. В исследуемой группе больных наблюдалась тенденция к незначительному увеличению наблюдаемой частоты данного генотипа, по сравнению с ожидаемыми значениями (0,07% против 0,11%, со-

ответственно). При этом, наблюдаемое распределение данного генотипа, согласуется с ожидаемыми частотами распределения ($P > 0,05$). В популяционной группе несмотря на отчетливые различия ожидаемой и наблюдаемой частоты неблагоприятного генотипа A/A (0,02 против 0,03) статистический анализ показал, что такие различия также имеют недостоверный характер ($P > 0,05$). В группе больных

наблюдаемая частота нормального генотипа С/С оказалась статистически незначимо выше, по сравнению с теоретическим значением (0,41 против 0,45 соответственно; $P>0.05$). В популяционной группе наоборот, наблюдаемая частота данного генотипа оказалось статистически недостоверно более низкой, по сравнению с теоретическим значением (0,67 против 0,68 соответственно; $P>0.05$). Для гетерозиготного генотипа С/А выявлен не очень высокий уровень теоретической гетерозиготности (от 0,44 до 0,31 соответственно). Фактическое количество гомозиготного генотипа в группе больных статистически не значимо снижено по сравнению с теоретическим (0,52 и 0,44, соответственно, $\chi^2=0.973$; $p>0.05$), а наблюдаемая частота данного генотипа в группе контроля недостоверно выше, чем ожидаемая (0,31 и 0,3 соответственно, $\chi^2=0.127$; $p>0.05$). Полученные данные указывают на однородность исследованной выборки групп. Результаты анализов достоверно хорошо коррелируют между собой, что позволяет говорить о действительном отсутствии отклонений от РХВ для данного полиморфизма.

На следующем этапе исследования оценивали состояние популяционного разнообразия полученных данных, путем вычисления индекса относительного отклонения (D) наблюдаемой гетерозиготности, от ожидаемой (табл. 3). Для каждой группы были рассчитаны наблюдаемые гетерозиготности

(Hobs), ожидаемая гетерозиготность (Hexp) и индекс отклонения Hobs от Hexp (D). Как известно, гетерозиготность полиморфизмов, обуславливает высокую жизнеспособность организмов, хорошую приспособляемость к изменяющимся условиям среды. Чем выше уровень гетерозиготного состояния полиморфизмов, тем выше их приспособляемость к внешней среде. При сравнении различий между теоретической и фактической частотами гетерозиготности в исследованной группе больных выявлено, что данный маркер имеет не очень высокий индекс гетерозиготного дефицита ($D=+0.2$), за счет избытка гомозигот (0,41 против 0,45). Соответственно, можно прогнозировать не очень высокий риск подверженности к развитию ОСД у пациентов этой группы. Таким образом, для данного локуса показатель D оказался отрицательным, т.е. находится <0 .

Однако, уровень наблюдаемой гетерозиготности данного полиморфизма в группе контроля был выше чем ожидаемого (0,31 и 0,3, соответственно, $D=+0.03$), что свидетельствует можно сказать, равным частотам наблюдаемых гетерозигот, а не вычисленных теоретически гетерозигот. Частота генотипов в группе условно-здоровых доноров также соответствовала РХВ ($P>0.05$), что позволяет сделать вывод об отсутствии факторов, влияющих на генетическую структуру, а также о правильности результатов генотипирования и возможности использования полученных данных в качестве популяционных.

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности полиморфизма С/А (rs1107946) гена COL1A1

Таблица 3

Группы	Наблюдаемая гетерозиготность (Hobs)	Ожидаемая гетерозиготность (Hexp)	D*
Основная группа	0.52	0.44	+0.2
Контрольная группа	0.31	0.3	+0.03

Следующим этапом нашей работы было изучение возможной ассоциации аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1107946 с развитием ОСД. Для этой цели мы использовали оригинальную статистическую программу OpenEpi (version 9.3). В таблице 4 представлены результаты сравнительного анализа частот генотипов полиморфизма С/А (rs1107946) гена COL1A1 между группами больных ОСД и здоровых доноров.

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма С/А (rs1107946) гена COL1A1 в группах пациентов и контроля

Таблица 4

№	Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
			С		А		С/С		С/А		А/А	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа	61	82	67.2	40	32.8	25	41.0	32	52.5	4	6.5
2	Контрольная группа	58	96	82.8	20	17.2	39	67.3	18	31.0	1	1.7

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфизма С/А (rs1107946) гена COL1A1 между общей группой пациентов с ОСД и популяционной выборкой выявлены статистически достоверные различия. Частота встречаемости аллелей С и А составила: 82 и 40 (67,2 и 32,8%) – в основной группе пациентов, 96 и 20 (82,8 и 17,2%) – в контроль-

ной. Как видно, выявлено достоверное увеличение частоты аллели А в группе больных (32,8%) по сравнению с группой контроля (17,2%) ($\chi^2=7.6$; $P=0.005$; $OR=2.3$; 95%CI 1.269-4.319). Частоту генотипов С/С, С/А и А/А рассчитывали согласно коэффициенту соотношения шансов мы установили риск развития ОСД повышается почти в 2,5 раза при носитель-

стве мутантного А/А генотипа, и такое различие оказалось статистически значимым ($\chi^2=6.5$; $P=0.02$; $OR=2.4$; $95\%CI .159-5.189$). Эти данные свидетельствуют об ассоциации данного полиморфизма с развитием ОСД. Необходимо подчеркнуть, что частота гомозиготного генотипа А/А в контрольной группе, напротив, была ниже ($\chi^2=1.7$; $P=0.2$; $OR=4$; $95\%CI 0.434-36.89$), и повышение его встречаемости в основной группе свидетельствует о его протективной роли в отношении развития ОСД.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют утверждать о том, что полиморфизм COL1A1 гена вовлечен в патогенез ОСД. Наличие в генотипе у больных С/А генотипа полиморфизма (rs1107946) гена COL1A1 может рассматриваться как наследственная предрасположенность к развитию ОСД. В наших исследованиях вероятность развития ОСД у носителей С/А, ассоциированного с высокой экспрессией COL1A1 оказалась значительно выше ($OR=2,3$), чем у носителей С/С генотипа, ассоциированного с низкой экспрессией белкового продукта COL1A1. Поскольку аллель А гена COL1A1 также повышает экспрессию провоспалительных цитокинов и ассоциирован с неблагоприятным исходом, то, очевидно, генотипы с наличием этого аллеля, являются одними из факторов риска развития дисплазии. Полученные данные открывают перспективы разработки новых подходов ранней диагностики ОСД, выявления групп риска, нуждающихся в тщательном диспансерном наблюдении и тактике ведения пациенток. Можно сказать, что определение данного генетического маркера при ОСД в узбекской популяции имеет высокую вероятность формирования данной патологии, однако, на наш взгляд, для утверждения данного высказывания необходимы более крупномасштабные исследования с большим числом пациентов и четким ограничением исследуемой популяции. Анализ оценки функциональной значимости полиморфизма (rs1107946) гена COL1A1 развитии ОСД у больных позволил сделать следующие выводы.

Выводы

1. Выявлено статистически значимое отличие между пациентами с ОСД и здоровыми донорами по частотам аллельных вариантов исследуемого поли-

морфизма (rs1107946) гена COL1A1 ($\chi^2=7.6$; $P=0.005$; $OR=2.3$; $95\%CI 1.269-4.319$).

2. Значительное повышение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа у пациентов с ограниченной склеродермией по сравнению с контролем, подтверждает ассоциированность С/А генотипа полиморфизма (rs1107946) гена COL1A1 высоким риском формирования ОСД ($OR=2,4$).

Литература

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Волнухин В.А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Москва, 2016; С. 260-274.
2. Кубанова, А. Н. Львова. М., Склеродермия в педиатрии, Детская дерматология, БИОНОРМ, Москва, 2013. 628-634 стр.
3. Романова Н.В. Зависимость фенотипа лимфоцитов у больных ограниченной и системной склеродермией от сывороточных циркулирующих иммунных комплексов, антител к ДНК и цитокинов // Успехи современного естествознания. - Ревматология. - № 5. 2012 - с. 28-31.
4. Савенкова В. В., Зуева М.И., М. А., Полиморфизм гена spink-5 как генетический фактор в развитии склеродермии, Фаховый журнал, Дерматология № 10/2010. с. 46-50
5. Asano Y, Systemic sclerosis, J. Dermatol. 45 (2018), 128-138.
6. Asano Y, Fujimoto M, Ishikawa O, et al, Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma, J. Dermatol. 45 (2018), 755-780.
7. Broen J.C., Radstake T.R., Rossato M. The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of systemic sclerosis, Nat. Rev. Rheumatol. 10 (2014), 671-681.
8. Feghali-Bostwick C., Medsger T.A., Wright T.M. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies, Arthritis Rheum. 48 (2003), 1956-1963.
9. Kreuter A. Localized scleroderma // Dermatol. Ther. - 2012. - Vol. 25. - №2. - P. 135-147.
10. Luffyatis R., Farina V. Sensors, are most strongly implicated in topoisomerase-1 associated innate immune activation. The Open Rheumatology Journal, 2012, Volume 6. P. 72-76.
11. Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series, ISBN: 978-1-60692-217- 0.
12. Wang Y, Fan P.S., Kahaleh B. Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts, Arthritis Rheum. 54 (2006), 2271-2279.