

- Mason E. F., Hasserjian R. P., Aggarwal N., Seegmiller A. C., Pozdnyakova O. Blast phenotype and mutations in acute myeloid leukemia with mutated NPM1 influence disease biology and outcome. *Blood Advances*. 2019;3:3322-3332. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000328>
- Rose D., Haferlach T., Schnittger S., Perglerova K., Kern W., Haferlach C. Subtype-specific patterns of molecular mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017;31(1):11-17. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.163>
- Виноградов А. В., Резайкин А. В., Сазонов С. В., Сергеев А. Г., Капитонова М. Ю. Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 у больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):32-36. [Vinogradov A. V., Rezaykin A. V., Sazonov S. V., Sergeev A. G., Kapitonova M. Yu. Molekulyarno-geneticheskiy analiz mutatsij v genakh ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 i WT1 u bof'nykh ostrymi mieloidnymi lejkozami zrelogo vozrasta. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):32-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15006>
- Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. ME-GA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Molecular Biology and Evolution*. 2018;35(6):1547-1549. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>

Сведения об авторах:

Виноградов Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, главный специалист отдела организации медицинской помощи взрослому населению, врач-гематолог; тел.: 89194389233; e-mail: a.vinogradov@egov66.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2033-3422>

Резайкин Алексей Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики; тел.: 89126785460; e-mail: alexrez@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8665-5299>

Сазонов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии; тел.: 89122439164; e-mail: prof-ssazonov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, заведующий отделением клинической фармакологии; тел.: 88652352524; e-mail: ev.cliph@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6193-8746>

Бобрышев Дмитрий Викторович, кандидат медицинских наук, начальник центра персонализированной медицины; тел.: 88652357369; e-mail: bobryshevrg@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3947-4786>

Сергеев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии; тел.: 89126862914; e-mail: sergeev@usma.ru

© А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян, 2021

УДК 616.007.17-018.2-005.6

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16006>

ISSN – 2073-8137

ГЕНЫ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ ВНЕШНИХ ПРИЗНАКАХ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И МАЛЫХ АНОМАЛИЯХ РАЗВИТИЯ

А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

THROMBOPHILIA GENES IN EXTERNAL SIGNS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND MINOR DEVELOPMENT ABNORMALITY

Yagoda A. V., Airapetian L. A.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Проведен анализ частоты встречаемости генетических полиморфизмов 12 генов тромбофилии у 100 молодых людей (славян) с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) – 28 мужчин, 72 женщин в возрасте 23,04±3,34 года. Сравнение проводилось в группах ДСТ с наличием и отсутствием анализируемого признака, в некоторых случаях – с контролем. Выявлены следующие генетические полиморфизмы: а) гена PAI-1:-6755G/5G (ингибитора активатора плазминогена 1 типа) в группе с долихостеномелией и при наличии плоскостопия; б) гена фибриногена FGB:-455G/A при комбинации признаков «плоскостопие + II палец стопы длиннее I» и в случаях с тонкой кожей; в) гена протромбина FII:20210G/A у лиц с деформациями грудной клетки и большим количеством стигм; г) гена FVII:10976G/A (проконвертина) в группе с повышенной ранимостью кожи – синячковой (частым образованием гематом); д) гена ITGA2- α 2:807C/T (тромбоцитарного рецептора к коллагену) при сочетании признаков «сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника + плоскостопие + стрии»; е) гена ITGB-3 β :1565T/C (тромбоцитарного рецептора фибриногена) у лиц с гипермобильностью суставов (в сравнении с контролем); ж) генов ферментов фолатного цикла: гомозиготного генотипа G/G гена MTR 2756A/G (B₁₂-зависимой метионин-синтазы) у лиц с аномалией «оттопыренные уши», MTRR:66A/G (метионин-синтазы редуктазы) и MTR:2756A/G – в группе с повышенной диспластической стигматизацией.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, внешние стигмы, малые аномалии развития, гены тромбофилии, полиморфизм

The analysis of the frequency of occurrence of genetic polymorphisms of 12 thrombophilia genes was carried out. 100 young people (Slavic ethnicity) with connective tissue dysplasia (CTD) – 28 men, 72 women, aged 23.04±3.34 years. The comparison was carried out in the CTD groups with the presence and absence of the analyzed feature, in some cases – with the control. The following genetic polymorphisms were revealed: a) gene PAI-1:-6755G/5G (type 1 plasminogen activator inhibitor) in the group with dolichostenomelia and in the presence of flat foot; b) the fibrinogen gene FGB:-455G/A with a combination of signs «flat foot + 2nd toe is longer than 1st» and in cases with thin skin; c) the prothrombin gene FII:20210G/A in individuals with chest deformities and a large number of stigmata; d) gene FVII:10976G/A (proconvertin) in the group with increased skin vulnerability – bruising (frequent hematomas); e) gene ITGA2-α2:807C/T (platelet receptor for collagen) with a combination of signs «scoliotic deformity of the thoracic spine + flat foot + striae»; f) gene ITGB-3β:1565T/C (platelet fibrinogen receptor) in persons with joint hypermobility (in comparison with control group); g) genes of folate cycle enzymes: homozygous genotype G/G gene MTR 2756A/G (B₁₂-dependent methionine synthase) in persons with «protruding ears» anomaly, MTRR:66A/G (methionine synthase reductase) and MTR: 2756A/G – in the group of patients with increased dysplastic stigmata.

Keywords: connective tissue dysplasia, external stigma, minor developmental anomalies, thrombophilia genes, polymorphism

Для цитирования: Ягода А. В., Айрапетян Л. А. ГЕНЫ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ ВНЕШНИХ ПРИЗНАКАХ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И МАЛЫХ АНОМАЛИЯХ РАЗВИТИЯ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(1):21-27. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16006>

For citation: Yagoda A. V., Airapetian L. A. THROMBOPHILIA GENES IN EXTERNAL SIGNS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND MINOR DEVELOPMENT ABNORMALITY. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(1):21-27. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16006> (In Russ.)

ГГЦ	– гипергомоцистеинемия	FII:20210G/A	– ген протромбина
ГМС	– гипермобильность суставов	FV:1691G/A	– ген проакцелерина
ДГК	– деформация грудной клетки	FVII:10976G/A	– ген проконвертина
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота	PAI-1:-6755G/4G	– ген ингибитора активатора плазминогена 1 типа
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани	ITGA2:807C/T	– ген тромбоцитарного рецептора к коллагену
МАР	– малая аномалия развития	ITGB-3β:1565T/C	– ген тромбоцитарного рецептора фибриногена
ПДС	– повышенная диспластическая стигматизация	MTHFR:677C/T	– ген метилентетрагидрофолатредуктазы
ПЦР	– полимеразная цепная реакция	MTHFR:1298A/C	– ген метилентетрагидрофолатредуктазы
СГМС	– синдром гипермобильности суставов	MTR:2756A/G	– ген B ₁₂ -зависимой метионин-синтазы
СДГОП	– сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника	MTRR:66A/G	– ген метионин-синтазы-редуктазы
FGB:-455 G/A	– ген фибриногена		

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет собой аномалию тканевой структуры с нарушением соотношения отдельных видов коллагена, приводящую к снижению прочности соединительной ткани органов и систем. Проблема ДСТ актуальна в связи с ее широкой распространенностью в популяции, высокой медико-социальной значимостью.

Среди множества клинических симптомов соединительнотканной дисплазии выделяют гемостазиологические нарушения, которые в случае их манифестации могут существенным образом влиять на качество и прогноз жизни пациентов. Коллаген и фибриноген – важные факторы гемостаза – как элементы внеклеточного матрикса оказывают прямое влияние на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток и на остеогенез. В клинике наблюдали сцепленность признаков ДСТ и тромбогеморрагических нарушений, характерных для дисфибриногенемии, к которым была отнесена гематомезенхимальная дисплазия [1].

Процесс диагностики наследственных нарушений соединительной ткани обычно начинается с поиска внешних признаков (стигм), которые в популяции молодого возраста встречаются с частотой 14–85 % [2] и условно делятся на кожные, костные и суставные [3]. Среди ведущих признаков ДСТ преобладают изменения опорно-двигательного аппарата [4]. Число внешних стигм, позволяющее делать заключение о наличии ДСТ, колеблется по разным данным от трех до восьми [3]. Кожные проявления характеризуются гиперрастяжимостью кожи, тонкой «просвечивающей» и легко ранимой кожей (40,0–44,4 %),

атрофическими стриями, не связанными с ожирением и беременностью (20,0–22,2 %) [5]. Гиперподвижность (гипермобильность 4 балла и более по Beighton) суставов в сочетании с клинической симптоматикой болевого синдрома формирует широко распространённый в клинической практике синдром гипермобильности суставов (СГМС) [6]. Нередки и другие признаки: дисплазия тазобедренных суставов, частые вывихи/подвывихи суставов, спондилез, спондилолистез. Костные признаки ДСТ включают деформации грудной клетки (51,9 %), в основном воронкообразную (78,6 %) [7], сколиотическую деформацию позвоночника I степени (78,0 %) и плоскостопие (24,4 %) [8]. К признакам соединительнотканной дисплазии относят долихостеномию и арахнодактилию [3, 9], а также ряд малых аномалий развития (МАР), количество которых может достигать 6 и более [10, 11]. К числу последних относятся гиперпигментация и депигментация кожи, оттопыренные уши, сросшиеся брови, широкая переносица, отсутствие мочки уха, долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия, синдактилия, изогнутые мизинцы, сандалевидная щель и др. [9, 11].

Пропорционально увеличению количества признаков ДСТ и МАР растет степень тяжести патологии [5], количество модификаций в функциональном состоянии агрегационной активности тромбоцитов и эндотелийзависимых факторов [12], происходит рост частоты геморрагического синдрома, составляя 17,6 % случаев при лёгких клинических признаках ДСТ, 43,2 и 76 % – при ДСТ средней и тяжёлой степени [13].

Нарушение синтеза и соотношения различных видов коллагена в стенках сосудов при ДСТ приводит к формированию вазопатий. В развитии гемостазиологических нарушений при ДСТ большую роль играет эндотелиально-тромбоцитарный компонент свертывания крови, нарушение которого приводит к возникновению спонтанных и индуцированных (оперативное лечение, травма) кровотечений или тромбозов.

Однако диспластические синдромы и признаки связаны не только с дефектами сосудистой стенки, её тромборезистентностью, но и с наличием тромбофилий, например с резистентностью фактора Va к активированному протеину C, гипергомоцистеинемией (ГГЦ) [14]. С гипермобильностью суставов, гиперэластозом кожи, кифозом, сколиозом, крыло-видными лопатками нередко сочетается врождённая гипопроконвертинемия [15]. На коагуляционные нарушения указывается у оперируемых больных с диспластическим сколиозом при отсутствии какой-либо патологии свёртывающей системы крови [16]. Синдром гипермобильности суставов и сколиоз нередко сопровождались сочетанными нарушениями разных звеньев гемостаза [14].

Приводятся данные о нарушениях различных гемостатических показателей у пациентов с ДСТ, включая изменения агрегационной функции тромбоцитов, нарушения конечного этапа свертывания крови, однако на сегодняшний день перспективным направлением диагностики, профилактики и даже лечения осложнений со стороны свертывающей системы крови у лиц с признаками ДСТ является изучение её генетических предикторов – различных форм наследственной тромбофилии.

Целью исследования явилось установление взаимосвязи между внешними стигмами, малыми аномалиями развития у молодых пациентов с ДСТ и полиморфизмами генов – регуляторов свертывания крови, агрегации тромбоцитов и метаболизма гомоцистеина.

Материал и методы. Обследовано 100 молодых лиц (славян) с дисплазией соединительной ткани, жителей Ставропольского края – 28 мужчин, 72 женщины, средний возраст $23,04 \pm 3,34$ года. Уточняли наличие семейных случаев тромбозов и кровотечений, осуществляли поиск внешних признаков соединительнотканной дисплазии и малых аномалий развития согласно глоссарию стандартизированного описания регионарных морфологических дисплазий Н. А. Корнетова и клиническим рекомендациям по дисплазии соединительной ткани [17]. Долихостеномелия и арахнодактилия, характеризующие диспропорциональность скелета при ДСТ, обнаружены соответственно у 69 и 71 человека. При внешнем осмотре были выявлены такие признаки, как тонкая кожа (10), синячковость (29), аномальный рост клыков и зубов мудрости (33), множественные стрии, не вызванные ожирением и беременностью (20), оттопыренные уши (47).

Доброкачественную гипермобильность суставов, выявленную у 26 пациентов, оценивали по девятибалльной шкале P. Beighton. Сколиоз (у 58 обследованных) диагностировали клинически и на основании результатов рентгенологического обследования, в том числе проведенного ранее. Продольное плоскостопие (уплощение продольного свода стопы) выявлено у 57 человек, а его сочетание с признаком «II палец стопы длиннее I» – у 40.

Деформации грудной клетки (ДГК) – воронкообразная и килевидная выявлены соответственно у 12 и 1 пациента.

Некоторые из внешних признаков выявлялись в единичных случаях и не подлежали статистическому анализу.

Группу контроля составили 100 человек – мужчин 34 (34 %), женщин 66 (66 %), средний возраст $25,1 \pm 3,8$ года), у которых количество внешних признаков ДСТ не превышало 3, а малых аномалий развития – 6.

Всем обследуемым проводили молекулярно-генетическое тестирование ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Исследовали полиморфизмы генов системы гемостаза – факторов свертывания крови (фибриногена, протромбина, проакцелерина, проконвертина, фактора XIII, гена системы фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена 1 типа), генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов (тромбоцитарного рецептора к коллагену, тромбоцитарного рецептора фибриногена), а также генов ферментов фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы, V_{12} -зависимой метионин-синтазы, метионин-синтазы-редуктазы). Всего изучены полиморфизмы 12 генов. Распространённость генетических полиморфизмов определяли по отдельности и в группах комбинаций генов свертывающей системы (FGB:-455G/A+FII:20210G/A+ FV:1691G/A+PAI-1:-6755G/4G), в том числе отдельно в группе мутаций с «потерей функции гена» (FVII:10976G/A+FXIII A1:G/T), генов тромбоцитарного звена гемостаза (ITGA2- α 2:807C/T+ITGB-3 β :1565T/C), генов метаболизма гомоцистеина (MTHFR:677C/T+MTHFR:1298A/C+MTR:2756A/G+MTRR:66A/G). Ассоциации полиморфизмов отдельных генов устанавливали с исследуемыми признаками, подсчитывали количество «нейтральных» аллелей, гетеро- и гомозигот в группах с наличием и отсутствием стигм и малых аномалий развития, а также в контроле.

Статистическую обработку результатов проводили программами «Microsoft Office Excel 2007». Расчет значений проводился с использованием среды для статистических вычислений R версии 3.6.0. (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Достоверность различий в частоте появления качественных внешних признаков в группах оценивали точным критерием Фишера (p). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Изучение генов тромбофилии и метаболизма гомоцистеина при внешних признаках ДСТ и малых аномалиях развития выявило ряд полиморфизмов, характеризующих возможные нарушения функционирования некоторых звеньев гемостаза. Частота встречаемости «нейтральных аллелей» ITGA2- α 2:807 C/T в группе с долихостеномелией (42,0 %) была достоверно выше, чем при ДСТ без нее (9,7 %, $p=0,001$), а частота гетерозиготного полиморфизма была более редкой (43,5 % против 70,9 % соответственно, $p=0,016$). Гетерозиготный полиморфизм PAI-1:-675 5G/4G в исследуемой группе встречался достоверно чаще (71 %) в сравнении с группой без долихостеномелии (9,7 %, $p < 0,001$). Аналогичная тенденция прослежена в суммарной фракции всех четырёх генов плазменного звена гемостаза: достоверное увеличение при наличии долихостеномелии частоты встречаемости гетерозиготных генотипов «FGB:-455G/A+FII:20210G/A+FV:1691G/A+PAI-1:-6755G/4G» (30,4 % против 15,4 %, $p=0,001$). При этом частота встречаемости гомозиготного полиморфизма у лиц с долихостеномелией оказалась более низкой – как по PAI-1:-675 5G/4G – 21,8 % и 58,1 % ($p < 0,0005$), так и по суммарной

фракции генов плазменного звена гемостаза – 7,3 % и 16,1 % ($p=0,011$). Встречаемость нормального генотипа 5G/5G ингибитора активатора плазминогена 1 типа (7,2 % против 32,2 %) была при наличии долихостеномелии сравнительно снижена ($p=0,002$).

Наличие у пациентов с ДСТ арахнодактилии характеризовалось сравнительным (с группой ДСТ без этого признака) снижением частоты полиморфизмов гена ITGB-3 β :1565T/C – соответственно 21,1 % и 44,8 % ($p=0,026$), а также достоверным повышением частоты встречаемости нейтральных аллелей (78,9 % и 55,2 %, $p=0,026$).

У пациентов с изолированной сколиотической деформацией грудного отдела позвоночника (СДГОП) наблюдалась сравнительно более редкая частота гомозиготного полиморфизма гена ITGB-3 β :1565T/C ($p=0,029$). При сочетании признаков «СДГОП + плоскостопие + стрии» установлена более частая встречаемость аллеля T и генотипа TT гена ITGA2- α 2:807C/T (табл. 1).

У пациентов с плоскостопием обнаружена большая генотипическая частота аллеля 4G гена PAI-1:-6755G/4G и большее количество патологических полиморфизмов (5G/4G и 4G/4G) гена PAI-1:-6755G/4G по сравнению с группой без его наличия ($p=0,003$). Анализ распространённости комбинаций плоскостопия с другими внешними стигмами ДСТ выявил присутствие различных полиморфизмов в группе пациентов с комбинацией «плоскостопие + II палец стопы длиннее I» и «плоскостопие + сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника (СДГОП) + стрии». Так, в группе лиц с первой комбинацией гетерозиготы гена FGB:-455G/A (55,0 %) встречались чаще в сравнении группой без нее (33,3 %, $p=0,039$), а нейтральный генотип 5G5G гена PAI-1:-6755G/4G (5,0 %) – реже, чем в случаях с отсутствием данной комбинации (21,8 %, $p=0,024$), что косвенно может указывать на более частую встречаемость мутаций в гене PAI-1:-675. В случае второй комбинации признаков с присутствием плоскостопия установлена частая встречаемость генотипа TT гена ITGA2- α 2:807C/T (табл. 1).

Таблица 1

Ассоциация полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора к коллагену с комбинацией внешних признаков ДСТ

Ген	Ал-лель/генотип	СДГОП + плоскостопие + стрии % (n)		P
		Есть (n=5)	Нет (n=95)	
ITGA2- α 2: 807 C/T	C	20,0% (2)	60,0% (114)	0,018
	T	80,0% (8)	40,0% (76)	0,018
	CC	0,0% (0)	33,7% (32)	0,173
	CT	40,0% (2)	52,6% (50)	
	TT	60,0% (3)	13,7% (13)	0,028

Примечание: СДГОП – сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника; жирным шрифтом выделены достоверные различия.

В группе пациентов с ДСТ и деформациями грудной клетки (ДГК) полиморфизм гена протромбина FII:20210G/A (23,1 %) встречался чаще, чем у пациентов без ДГК (2,3 %, $p=0,015$) в основном за счёт случаев гетерозиготного носительства. Одновременно реже, чем при отсутствии ДГК, при деформациях грудной клетки встречался протективный генотип GG гена протромбина (76,9 % против 97,7 %, $p=0,015$).

В группе ДСТ с ДГК чаще встречались протективные генотипы, контролирующие ферменты метаболизма гомоцистеина ($p=0,051$). Взаимосвязи полиморфизмов генов других факторов системы гемостаза с ДГК не установлено.

В группе лиц с доброкачественной гипермобильностью суставов, рассматриваемой при ДСТ не только в рамках внешнего признака, но и как фенотип – синдром гипермобильности суставов (СГМС), реже, чем в группе с её отсутствием, встретились гетерозиготы гена ITGB-3 β :1565T/C (7,7 % против 29,7 %, $p=0,031$). Встречаемость полиморфизма гена ITGB-3 β :1565T/C у лиц с ДСТ и ГМС в сравнении с контролем (лицами без признаков ДСТ) также оказалась более низкой (15,4 % против 36,0 %, $p=0,008$).

Из фенотипических признаков поражения кожи при ДСТ достоверная связь с генами тромбофилии была установлена в случаях с тонкой кожей, при наличии которой генотипическая частота аллеля A гена FGB:-455G/A (фибриногена) была выше, чем у пациентов без данного признака. Соответственно у пациентов с тонкой кожей имела место достоверная ассоциация с присутствием в генотипе аллеля A и генотипами GA и AA гена фибриногена (табл. 2). В группе пациентов ДСТ с повышенной ранимостью кожи – синячковостью (частым образованием гематом) встречаемость аллеля A гена FVII:10976G/A (проконвертина) была статистически значимо выше, чем среди пациентов без нее (22,0 % против 8,5 %, соответственно $p=0,009$). В группе лиц, страдающих синячковостью, была установлена более частая встречаемость генотипов GA и AA гена FVII:10976G/A ($p=0,004$). Феномен множественных стрий у пациентов с соединительнотканной дисплазией не был связан с конкретными генами тромбофилии, за исключением случаев его комбинации с грудным сколиозом и плоскостопием (см. выше).

Таблица 2

Ассоциация полиморфизма гена фибриногена со стигмой «тонкая кожа»

Ген	Ал-лель/генотип	Тонкая кожа % (n)		P
		Есть (n=10)	Нет (n=90)	
FGB: -455 G/A	G	50,0% (10)	74,4% (134)	0,033
	A	50,0% (10)	25,6% (46)	0,033
	GG	20,0% (2)	54,4% (49)	0,144
	GA	60,0% (6)	40,0% (36)	0,049
AA	20,0% (2)	5,6% (5)		

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверные различия.

Из группы малых аномалий развития (МАР) случай ассоциации с полиморфизмом гена гемостаза выявлен с аномалией «оттопыренные уши», наличие которой сопровождалось более высокой частотой встречаемости гомозиготного генотипа G/G гена MTR 2756A/G ($p=0,045$). Данные о возможных ассоциациях с генами тромбофилии некоторых висцеральных аномалий опубликованы ранее [18, 19].

Влияние уровня стигматизации на выраженность сдвигов в системе тромбофилических генов было изучено в группах с количеством фенов до 3 (контроль) и превышающим 9 (из числа лиц с соединительнотканной дисплазией), а также у пациентов с ДСТ, имеющих и не имеющих признаки повышенной

диспластической стигматизации (ПДС). В первом случае установлена отчетливая связь высокого количества стигм при ДСТ с патологическим аллелем А гена FII:20210G/A (протромбина). Во втором случае повышенная диспластическая стигматизация у лиц с ДСТ показала высокую частоту встречаемости гетерозиготных полиморфизмов метионин-синтазы MTR:2756A/G ($p=0,014$) и метионин-синтазы-редуктазы – MTRR:66A/G ($p=0,012$) и соответственно более редкую частоту встречаемости нормальных гомозигот гена MTR:2756A/G, чем при ДСТ без ПДС ($p=0,018$). В обоих указанных случаях с более высоким уровнем стигматизации определено прослеживается тромбогенная направленность изменений профиля генов.

Выявленные генетические предикторы нарушений свёртывания крови у пациентов с дисплазией соединительной ткани указывают на возможность развития потенциальных аномалий различных компонентов системы гемостаза, фибринолиза, функционирования тромбоцитарных рецепторов и метаболизма гомоцистеина.

Ассоциация плоскостопия и долихостеномелии с полиморфизмом гена PAI-1 (общим полиморфизмом и гетерозиготным носительством соответственно) повышает риск тромботических нарушений, ограничивая фибринолитическую активность крови за счет ингибирования тканевого активатора плазминогена [20]. Например, риск акушерских осложнений у женщин, имеющих генотипы 4G/4G и 5G/4G, увеличивается в 2,6 и 1,8 раза соответственно, что связано с присутствием аллеля 4G, приводящего к повышенной экспрессии гена, увеличению уровня PAI1 в крови, снижению активности фибринолиза и увеличению содержания фибрина в сосудистом русле [21]. Более частая встречаемость при долихостеномелии гетерозиготных полиморфизмов в группе генов, кодирующих несколько коагуляционных факторов (мультигенность) усиливает тромботическую направленность риска.

Сохранение значительной части нормальных гомозигот гена ITGA2- α 2:807C/T при долихостеномелии и ITGB-3 β :1565T/C при арахнодактилии может характеризовать непричастность гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов к возможному тромботическому, сердечно-сосудистым и другим осложнениям у пациентов с данными признаками.

Обратную ситуацию продемонстрировал анализ ассоциаций генотипа TT гена ITGA2- α 2:807C/T при сочетании стигм «плоскостопие + СДГОП + стрии». Данные мутации в группах с соответствующим набором признаков способны повышать скорость адгезии и агрегации тромбоцитов, увеличивая риск, например, послеоперационных тромбозов, риск развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а также тромбоэмболий в возрасте моложе 60 лет [22, 23]. Повышение частоты встречаемости гетерозигот-

ного полиморфизма FGB:-455G/A при наличии комбинации «плоскостопие + II палец стопы длиннее I» характеризует повышенный риск тромбозов. Встречаемость 455AA-генотипа в популяции составляет 10–20 % [24, 25] и ассоциируется с 10 % повышением уровня фибриногена в сыворотке крови по сравнению с таковым у носителей генотипа GG [26].

Часто встречающийся полиморфизм гена протромбина FII:20210G/A в группе ДСТ и ДГК в сравнении с группой пациентов без ДГК допускает возможность развития в определённых условиях венозных и даже артериальных тромбозов. Наличие при ДГК высокого уровня гетерозиготного носительства гена протромбина – неактивного предшественника тромбина указывает на склонность к избыточному образованию у этих пациентов нормального протромбина с повышением вероятности возникновения тромботических осложнений [27].

Кожные проявления ДСТ характеризовались наличием в генотипах гена фибриногена FGB:-455G/A аллеля А (генотипы GA и AA) при наличии тонкой кожи с риском тромботических осложнений и ассоциированным с синячковой полиморфизмом гена фактора VII – проконвертина (генотипы GA и AA), снижающим концентрацию и активность фактора VII примерно на 25–50 % по сравнению с нейтральным (GG) вариантом и носящим протективный в отношении развития тромбозов характер (мутация с «потерей функции гена» [26].

Высокий уровень стигматизации при ДСТ был ассоциирован с патологическим аллелем А и генотипом GA протромбина и с гетерозиготными полиморфизмами генов некоторых ферментов, ответственных за метаболизм гомоцистеина: MTR:2756A/G и MTRR:66A/G, что указывает на снижение функциональной активности соответствующих ферментов, приводящее к патофизиологической ГГЦ. Гипергомоцистеинемия, в свою очередь, оказывает выраженное токсическое действие на эндотелий сосудов, повышая прокоагулянтный потенциал эндотелиальных клеток и способствуя развитию резистентности к активированному протеину С [26, 28, 29]. Сочетание указанных полиморфизмов характеризует, как и в случаях с аномалиями жёлчного пузыря [22], мультигенную форму наследственной тромбофилии.

Заключение. Обнаруженные у молодых пациентов с ДСТ (её внешними проявлениями) полиморфизмы генов регуляции метаболизма фибриногена и тромбина, активности фибринолиза, ферментов метаболизма гомоцистеина и тромбоцитарные полиморфизмы могут иметь прогностическое значение и использоваться в клинической практике для профилактики и лечения тромботических и геморрагических осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Фирсова Л. В., Стуров В. Г., Ковынев И. Б. Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом гематомезенхимальной дисплазии и патологии гемостаза у хирургических пациентов. *Вестник молодого ученого*. 2014;3-4:27-33. [Firsova L. V., Sturov V. G., Kovynev I. B. Disorders of the final stage of blood coagulation in children with hematomeseenchymal dysplasia syndrome and hemostatic pathology in surgical patients. *Vestnik molodogo uchenogo*. – *Journal of young scientist*. 2014;3-4:27-33. (In Russ.)].

2. Калаева Г. Ю., Хохлова О. И., Деев И. А. Способ скрининга дисплазии соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(2):35-44. [Kalaeva G. Yu., Khokhlova O. I., Deev I. A. Method for screening connective tissue dysplasia. *Bulleten sibirskoy meditsiny*. – *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(2):35-44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-2-35-44>
3. Земцовский Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;2:8-14. [Zemtsovsky E. V. Undifferentiated connective tissue dysplasia. An attempt at a new understanding

- of the concept. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2008;2:8-14. (In Russ.).
4. Гладких Н. Н., Ягода А. В. Диспластический фенотип пациентов с первичным пролапсом митрального клапана: обзор литературы. *Терапия*. 2020;6(40):131-138. [Gladkikh N. N., Yagoda A. V. Dysplastic phenotype of patients with primary mitral valve prolapse. Literature review. *Terapiya*. – *Therapy*. 2020;6(40):131-138. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.131-138>
 5. Ляховецкий Б. И. Кожные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2012. [Lyakhovetsky B. I. Cutaneous manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia: abstract of dissertation of the candidate of medical sciences. Yekaterinburg, 2012. (In Russ.).]
 6. Санеева Г. А., Воротников А. А., Айрапетов Г. А. Клинико-диагностические особенности патологии опорно-двигательного аппарата при синдроме гипермобильности суставов. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013;8(1):27-29. [Saneeva G. A., Vorotnikov A. A., Airapetov G. A. Clinical and diagnostic features of the musculoskeletal system pathology in patients with joint hypermobility syndrome. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2013;8(1):27-29 (In Russ.).]
 7. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(1):2-76. [National recommendations of the Russian Scientific Society of internal medicine for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(1):2-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001>
 8. Калаева Г. Ю., Хохлова О. И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;5:52-58. [Kalaeva G. Yu. Khokhlova O. I. Undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. *Rossysky vestnik perinatologii i pediatrii*. – *Russian News of Perinatology and Pediatrics*. 2014;5:52-58. (In Russ.).]
 9. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Березовская Г. А., Парфенова Н. Н., Реева С. В. [и др.]. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. *Российский кардиологический журнал*. 2013;1(99):32. [Zemtsovsky E. V., Malev E. G., Berezoovskaya G. A., Parfenova N. N., Reeva S. V. [et al.]. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnostics and treatment. *Rossysky kardiologicheskyy zhurnal*. – *Russian Journal of Cardiology*. 2013;1(99):32. (In Russ.).]
 10. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: ТОО «Политекст-Норд-Вест», 2000. [Zemtsovsky E. V. Connective tissue dysplasias of the heart. SPb: LLP «Polytext-Nord-West», 2000. (In Russ.).]
 11. Мелешкина А. В., Чебышева С. Н., Бурдаев Н. И. Малые аномалии развития у детей. Диагностика и возможности профилактики. *Consilium Medicum*. 2015;17(6):68-72. [Meleshkina A. V., Chebysheva S. N., Burdaev N. I. Minor malformations in children. Diagnosis and possibilities of prevention. *Consilium Medicum*. 2015;17(6):68-72. (In Russ.).]
 12. Ягода А. В., Гладких Н. Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: СтГМА, 2005. [Yagoda A. V., Gladkikh N. N. Small heart anomalies. Stavropol: StGMA, 2005. (In Russ.).]
 13. Смольнова Т. Ю., Савельев В. С., Гришин В. Л. [и др.]. Взаимосвязь выпадения половых органов у женщин с синдромом гипермобильности суставов при дисплазии соединительной ткани. *Терапевтический архив*. 2004;11:33-37. [Smolnova T. Yu., Saveliev V. S., Grishin V. L. [et al.]. The relationship between genital prolapse in women with joint hypermobility syndrome in connective tissue dysplasia. *Terapevtichesky arkhiv*. – *Therapeutic archive*. 2004;11:33-37. (In Russ.).]
 14. Суханова Г. А., Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф., Мамаев А. Н., Цыпкина Л. П. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. *Гематология и трансфузиология*. 2003;6:13-14. [Sukhanova G. A., Barkagan Z. S., Kotovshchikova Ye. F., Mamaev A. N., Cyvkina L. P. Thrombotic mesenchymal dysplasia and their relationship with other thrombophilia. *Gematologiya i transfuziologiya*. – *Hematology and Transfusiology*. 2003;6:13-14. (In Russ.).]
 15. Суханова Г. А., Баркаган З. С., Бувевич Е. И. Новые варианты сочетания гипопроконвертинемии с мезенхимальными дисплазиями. *Гематология и трансфузиология*. 2004;1:26-28. [Sukhanova G. A., Barkagan Z. S., Buevich E. I. New variants of combination of hypoproconvertinemia with mesenchymal dysplasias. *Gematologiya i transfuziologiya*. – *Hematology and Transfusiology*. 2004;1:26-28. (In Russ.).]
 16. Гладких Н. Н., Ягода А. В. Клинико-патогенетические аспекты изменений в системе гемостаза при врожденной дисплазии соединительной ткани. *Гематология и трансфузиология*. 2007;52(3):42-47. [Gladkikh N. N., Yagoda A. V. Clinical and pathogenetic aspects of changes in the hemostatic system in congenital connective tissue dysplasia. *Gematologiya i transfuziologiya*. – *Hematology and Transfusiology*. 2007;52(3):42-47. (In Russ.).]
 17. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2.):137-209. [Guidelines of the Russian Scientific Medical Society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first revision). *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1.2.):137-209. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
 18. Ягода А. В., Айрапетян Л. А. Генетические аспекты нарушений гемостаза при малых аномалиях сердца. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):46-52. [Yagoda A. V., Airapetian L. A. Genetic aspects of hemostasis disorders with small heart anomalies. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):46-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15010>
 19. Ягода А. В., Айрапетян Л. А. Полиморфизмы генов тромбофилии при некоторых висцеральных признаках соединительнотканной дисплазии. *Терапия*. 2020;6(40):46-51. [Yagoda A. V., Airapetian L. A. Polymorphisms of thrombophilia genes with some visceral signs of connective tissue dysplasia. *Terapiya*. – *Therapy*. 2020;6:46-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.46-51>
 20. Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D., Giuliani N., Vecchione G. [et al.]. The PAI-1 Gene Locus 4G/5G Polymorphism Is Associated With a Family History of Coronary Artery Disease. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1998;18:152-156. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.18.2.152>
 21. Чуманова О. В., Пасман Н. М., Воронина Е. Н., Филипенко М. Л. Оценка роли полиморфизма генов системы гемостаза и генов, отвечающих за формирование дисфункции эндотелия, в развитии гестационных осложнений. *Медицинская генетика*. 2017;5:48-51. [Chumanova O. V., Pashman N. M., Voronina E. N., Filipenko M. L. Evaluation of a role of hemostasis system genes polymorphism and the genes which are responsible for formation of an endothelium dysfunction in development of gestational complications. *Meditsinskaya genetika*. – *Medical Genetics*. 2017;5:48-51. (In Russ.).]
 22. Lu J. X., Lu Z. Q., Zhang S. L., Zhi J., Chen Z. P., Wang W. X. Polymorphism in integrin ITGA2 is associated with ischemic stroke and altered serum cholesterol in chinese individuals. *Balkan Med. J.* 2014;31:55-59. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2013.7993>
 23. Floyd C. N., Mustafa A., Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(7):1015-1018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101518>
 24. Behague I., Poirier O., Nicaud V. [et al.]. B-Fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction: The ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde*. *Circulation*. 1996;93(3):440-449.
 25. Kessler C., Spitzer C., Stauske D. [et al.]. The apolipoprotein E and β -fibrinogen G/A 455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17(11):2880-2884.

26. Пизова Н. В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. [Pizova N. V. Thrombophilia: genetic polymorphisms and vascular disaster M.: IMA-PRESS, 2013. (In Russ.)].
27. Li C., Ren H., Chen H. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):135-150. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-136236>
28. Kim J. W., Jeon Y. J., Jang M. J., Jang M. G., Jung O. K. [et al.]. Association between folate metabolism-related polymorphisms and colorectal cancer risk. *Molec. Clin. Oncol.* 2015;3:639-648. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.520>
29. Khan S., Dickerman J. D. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis J.* 2006;4:234-236.

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; тел.: 89064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Айрапетян Лидия Артуровна, врач-кардиолог, соискатель кафедры; тел.: 89097735908; e-mail: lidia13011991@gmail.com

© Коллектив авторов, 2021
УДК 616-01/09:616.078:616.9
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16007>
ISSN – 2073-8137

ОЦЕНКА IgG-ЗАВИСИМОГО ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, И У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

В. А. Батури́н¹, Е. В. Груди́на², Н. Д. Загребайлова², М. В. Батури́н³,
А. А. Филь³, В. В. Фишер^{1,4}, М. В. Костровская⁵, М. В. Батурина^{1,2}

- ¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация
² ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Ставрополь, Российская Федерация
³ ООО НПО «Иммунотэкс», Ставрополь, Российская Федерация
⁴ Краевая клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация
⁵ Городская клиническая больница № 2, Ставрополь, Российская Федерация

EVALUATION OF IgG-DEPENDENT HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY IN PERSONS AFTER COVID-19 AND IN HEALTHY VOLUNTEERS

Baturin V. A.¹, Grudina E. V.², Zagrebailova N. D.², Baturin M. V.³,
Fil A. A.³, Fisher V. V.^{1,4}, Kostrovskaya M. V.⁵, Baturina M. V.^{1,2}

- ¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation
² LLC Center of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol, Russian Federation
³ LLC Immunotex, Stavropol, Russian Federation
⁴ Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation
⁵ City Clinical Hospital № 2, Stavropol, Russian Federation

Обследовано 43 человека (медицинские работники), из них 15 перенесли Covid-19; у 7 результаты ПЦР были отрицательными, однако признаки респираторной инфекции в анамнезе были; 21 человек отрицал Covid-19 и респираторные инфекции за последний год. Определяли уровень сывороточных нейтрализующих IgG к S-trimer Protein SARS-Cov-2. Оценивали количество антигенраспознающих рецепторов В-лимфоцитов, представленных мембранными IgG к S-trimer Protein SARS-Cov-2. У части пациентов, которые считали себя неболевшими, антитела и антигенраспознающие рецепторы В-лимфоцитов не выявлялись. Однако у 67 % «здоровых» лиц были обнаружены повышенные уровни сывороточных антител и высокое количество антигенраспознающих рецепторов. Лица, переболевшие Covid-19, имели повышенные уровни сывороточных IgG-антител и высокое содержание антигенраспознающих рецепторов В-лимфоцитов. У пациентов с более тяжелым течением инфекции, которым в ходе терапии назначались глюкокортикостероиды, содержание сывороточных IgG и лимфоцитарных рецепторов было ниже. У части лиц, отмечавших респираторную инфекцию разной степени тяжести в эпидемический период, однако не подтвержденную