

## РОЛЬ ГЕНОВ *SSKAR*, *SSKBR*, *COMT*, *DBH*, *TPH1* И *MAOA* В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА

**В.В. Соболев<sup>1,2,4</sup>, А.В. Третьяков<sup>3</sup>, А.А. Лунькова<sup>3</sup>, З.Г. Кокаева<sup>3</sup>, О.И. Рудько<sup>3</sup>,  
И.Е. Данилин<sup>5</sup>, А.Г. Соболева<sup>1</sup>, И.М. Корсунская<sup>1</sup>, Е.А. Климов<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Российская Федерация, 119991, г. Москва, Ленинский пр., 38А, корп. 1

<sup>2</sup>ООО «Университетская диагностическая лаборатория», Россия, 119331, г. Москва, пр. Вернадского, 29, пом. I

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Российская Федерация, 119234, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Российская Федерация, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., 5а

<sup>5</sup>Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

E-mail: sobolew\_vl@mail.ru

Псориаз является хроническим кожным заболеванием, затрагивающим не только физическое, но и психологическое состояние пациента, оказывающим значительное влияние на его социальное функционирование. В качестве факторов предрасположенности в развитии псориаза участвуют психические расстройства, показана корреляция дерматологических заболеваний с патологической тревожностью и стрессом. Развивается и психофармакологическая терапия дерматологических заболеваний. Между тем работ, описывающих молекулярные механизмы связи психоэмоциональных расстройств и кожных заболеваний, практически нет.

В последнее время получило развитие новое научное и медицинское направление – психодерматология [1], подразумевающая сначала лечение психоэмоциональных расстройств (тревожность, депрессия, стресс и т.д.), а потом кожных проявлений [2]. Отнесение псориаза к разряду психосоматических заболеваний кожи основано на огромном клиническом материале, позволяющем проследить взаимосвязь между стрессовыми ситуациями, депрессиями и дерматозом.

Целью данного исследования является поиск ассоциации с псориазом полиморфных участков генов, кодирующих ферменты и регуляторы биогенеза основных катехоламинов (дофамина, эpineфрина и норэpineфрина): *SSKAR* (rs1800857), *SSKBR* (rs1805002), *COMT* (rs4680), *DBH* (rs141116007, rs1611115, rs2097629), *TPH1* (rs1800532) и *MAOA* (VNTR, длинные повторы, 30 п.н.).

В работе использована цельная кровь пациентов с псориазом ( $n=88$ ) и популяционная выборка жителей Москвы в качестве контроля ( $n=363$ ). Выделение ДНК из крови проводили с использованием набора Magna™ DNA Prep 200 (Лаборатория Изоген, Москва). Аллельное состояние генов анализировали методами ПЦР-ПДРФ, аллель-специфичной ПЦР и ПЦР в реальном времени с TaqMan-зондами (ДНК-синтез, Москва) с использованием наборов HS Taq ДНК полимеразы и qPCRmix-HS (Евроген, Москва). Результаты ПЦР-ПДРФ и аллель-специфичной ПЦР анализировали в 2 %-ном агарозном геле. ПЦР в реальном времени проводили на приборе CFX-96 (Bio-Rad, USA). Статистическую обработку проводили с использованием программ WinPeri (двусторонний критерий Фишера и критерий Пирсона).

Нами выявлены две статистически значимые ассоциации с псориазом: генотип GA замены rs4680 гена *COMT* ( $F(p)=1,3E-5$ ;  $\chi^2=19,16$ ,  $p=1,2E-5$ ,  $OR=3,47$ ) и аллель R5VNTR в гене *MAOA* ( $F(p)=2,2E-13$ ;  $\chi^2=53,84$ ,  $p=1,8E-9$ ,  $p=8,56$ ). Для других исследованных замен в генах *SSKAR*, *SSKBR*, *DBH* и *TPH1* не обнаружено связи с псориазом. Механизм эффекта гетерозиготы по гену *COMT* не ясен. Возможно, гетеродимер COMT имеет другую степень сродства к субстратам: дофамин, эpineфрин и норэpineфрин. *MAOA* является одним из основных ферментов деградации дофамина и норэpineфрина, а также серотонина. Повторы в промоторе гена *MAOA* заметно влияют на транскрипционную активность гена. Аллель

R5 (5 повторов, максимальное количество), по литературным данным, снижает транскрипционную активность гена MAOA по сравнению с аллелями средней длины. Таким образом, обнаруженные нами ассоциации могут приводить к дисбалансу дофамина/эпинефрина/норэпинефрина, что, по всей видимости, связано с патогенезом псориаза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Leon A., Levin E.C., Koo J.Y. Psychodermatology: an overview // Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2013. Vol. 32 (2). P. 64–67.
2. Wong J.W. and Koo J.Y.. Psychopharmacological therapies in dermatology // Dermatol Online J. 2013. Vol. 19(5). P. 18169.

УДК 575.1/2

## ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИИИ ГЕТЕРОПЛАЗМИИ ПО МУТАЦИИ M.13513G> АМИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНА *MT-ND5* С РАЗВИТИЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**С.В. Тимофеева, Е.В. Бутенко, Е.Г. Деревянчук, Ю.А. Ребров, Т.П. Шкурат**

Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, 344090, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1  
E-mail: [timofeeva.sophia@gmail.com](mailto:timofeeva.sophia@gmail.com)

Мутации в митохондриальном геноме приводят к запуску ключевых механизмов развития атеросклероза: клеточной гибели, воспалению, окислительному стрессу, а также к дисбалансу поглощения и оттоку липидов. Целью исследования было изучить вклад полиморфного варианта гена *MT-ND5* (rs267606897) в развитие атеросклероза на примере популяции Ростовской области.

Исследование включало 91 участник (мужчины и женщины в равном соотношении) старше 55 лет. Пациенты были разделены на три группы в соответствии с данными измерения толщины интимо-медиального слоя сонных артерий методом ультразвукового сканирования в режиме высокого разрешения. В первую группу вошли пациенты, у которых отсутствовали поражения атеросклеротического характера – «контроль», вторую группу составили пациенты, у которых было выявлено диффузное утолщение интимы аорты, т.е. формирование атеросклеротической бляшки на ранней стадии – «умеренно-выраженный атеросклероз» (УВА), и третью группу составили пациенты, у которых наблюдались атеросклеротические бляшки – «выраженный атеросклероз» (ВА) [1].

Генотипирование пациентов проводили методом аллель-специфической ПЦР. ДНК из образцов периферической крови выделяли при помощи набора реагентов QIAamp DNA Bloodminikit (Qiagen). Амплификацию фрагмента, содержащего область мутации, осуществляли с помощью следующих праймеров:

Прямой 5'-3' CCTCACAGGTTTCTACTCCAAAG

Прямой (мутантный аллель) 5'-3' CCTCACAGGTTTCTACTCCAAA

Обратный 5'-3' ATTGTTGTTTGAAGGGGGATG

Подбор праймеров был выполнен в программе PrimerBlast (ncbi.nih.gov). Праймеры синтезированы на приборе ASMT 8150 (Биосет, Россия) и очищены в 20 %-ном ПААГ. ПЦР проводили в режиме реального времени в присутствии красителя SYBR-GreenI на приборе BioRadCFX 96 реагентами (Синтол, Россия) в следующих условиях: первичная денатурация 3 мин – 96 °С, затем денатурация – 10 с, 96 °С, отжиг – 10 с, 60 °С, элонгация – 15 с, 72 °С. Всего 40 циклов.

По завершению циклов амплификации для проверки специфичности строили кривую плавления 55–95 °С с шагом 0,5 °С.

Для оценки достоверности различий в частотах аллелей между популяционными выборками был применен критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса (при  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми).