

ISSN 2224-5227

2016 • 4

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
БАЯНДАМАЛАРЫ

ДОКЛАДЫ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

REPORTS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ЖУРНАЛ 1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1944 г.

PUBLISHED SINCE 1944



Бас редактор
ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Редакция алқасы:

хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әдекенов С.М.** (бас редактордың орынбасары), эк.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әділов Ж.М.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Арзықұлов Ж.А.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаев У.К.**, а.-ш.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Есполов Т.И.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Мұтанов Г.М.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Өтелбаев М.О.**, пед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Пралиев С.Ж.**, геогр.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Северский И.В.**; тарих.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Сыдықов Е.Б.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Тәкібаев Н.Ж.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Харин С.Н.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбүсейітова М.Х.**, экон. ғ. докторы, проф., ҰҒА корр. мүшесі **Бейсембетов И.К.**, биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Кәрібаев Б.Б.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**, геол.-мин. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Өмірсеріков М.Ш.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рамазанов Т.С.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Садыбеков М.А.**, хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Сатаев М.И.**; ҚР ҰҒА құрметті мүшесі, а.-ш.ғ. докторы, проф. **Омбаев А.М.**

Редакция кеңесі:

Украинаның ҰҒА академигі **Гончарук В.В.** (Украина), Украинаның ҰҒА академигі **Неклюдов И.М.** (Украина), Беларусь Республикасының ҰҒА академигі **Гордиенко А.И.** (Беларусь), Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Дука Г.** (Молдова), Тәжікстан Республикасының ҰҒА академигі **Илолов М.И.** (Тәжікстан), Қырғыз Республикасының ҰҒА академигі **Эркебаев А.Э.** (Қырғызстан), Ресей ҒА корр. мүшесі **Величкин В.И.** (Ресей Федерациясы); хим.ғ. докторы, профессор **Марек Сикорски** (Польша), тех.ғ. докторы, профессор **Потапов В.А.** (Украина), биол.ғ. докторы, профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КХР), филос. ғ. докторы, профессор **Стефано Перни** (Ұлыбритания), ғ. докторы, профессор **Богуслава Леска** (Польша), философия ғ. докторы, профессор **Полина Прокопович** (Ұлыбритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Уздир** (Малайзия), д.х.н., профессор **Нараев В.Н.** (Ресей Федерациясы)

Главный редактор
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

доктор хим. наук, проф., академик НАН РК **С.М. Адекенов** (заместитель главного редактора), доктор экон. наук, проф., академик НАН РК **Ж.М. Адилов**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Ж.А. Арзыкулов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **В.К. Бишимбаев**, доктор сельскохозяйств. наук, проф., академик НАН РК **Т.И. Есполов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **Г.М. Мутанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **М.О. Отелбаев**, доктор пед. наук, проф., академик НАН РК **С.Ж. Пралиев**, доктор геогр. наук, проф., академик НАН РК **И.В. Северский**; доктор ист. наук, проф., академик НАН РК **Е.Б. Сыдыков**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **Н.Ж. Такибаев**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **С.Н. Харин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Х. Абусейтова**, доктор экон. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **И.К. Бейсембетов**, доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.Б. Карибаев**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**, доктор геол.-мин. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Ш. Омирсериков**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.С. Рамазанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.А. Садыбеков**, доктор хим. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.И. Сатаев**; почетный член НАН РК, доктор сельскохозяйств. наук, проф., **А.М. Омбаев**

Редакционный совет:

академик НАН Украины **Гончарук В.В.** (Украина), академик НАН Украины **И.М. Неклюдов** (Украина), академик НАН Республики Беларусь **А.И.Гордиенко** (Беларусь), академик НАН Республики Молдова **Г. Дука** (Молдова), академик НАН Республики Таджикистан **М.И. Илолов** (Таджикистан), член-корреспондент РАН **Величкин В.И.** (Россия); академик НАН Кыргызской Республики **А.Э. Эркебаев** (Кыргызстан), д.х.н., профессор **Марек Сикорски** (Польша), д.т.н., профессор **В.А. Потапов** (Украина), д.б.н., профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КНР), доктор философии, профессор **Стефано Перни** (Великобритания), доктор наук, профессор **Богуслава Леска** (Польша), доктор философии, профессор **Полина Прокопович** (Великобритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **В.Н. Нараев** (Россия)

«Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан» ISSN 2224-5227

Собственник: Республиканское общественное объединение «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5540-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж: 2000 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г.Алматы, ул.Шевченко, 28, ком.218-220, тел. 272-13-19, 272-13-18

<http://nauka-nanrk.kz> reports-science.kz

Адрес типографии: ИП «Аруна», г.Алматы, ул.Муратбаева, 75

©Национальная академия наук Республики Казахстан, 2016 г.

E d i t o r - i n - c h i e f

M.Zh. Zhurinov, academician of NAS RK

Editorial board:

S.M. Adekenov (deputy editor in chief), Doctor of Chemistry, prof., academician of NAS RK; **Zh.M. Adilov**, Doctor of Economics, prof., academician of NAS RK; **Zh.A. Arzykulov**, Doctor of Medicine, prof., academician of NAS RK; **V.K. Bishimbayev**, Doctor of Engineering, prof., academician of NAS RK; **T.I. Yespolov**, Doctor of Agriculture, prof., academician of NAS RK; **G.M. Mutanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.O. Otelbayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.Zh. Praliyev**, Doctor of Education, prof., academician of NAS RK; **I.V. Seversky**, Doctor of Geography, prof., academician of NAS RK; **Ye.B. Sydykov**, Doctor of Historical Sciences, prof., academician of NAS RK; **N.Zh. Takibayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.N. Kharin**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.Kh. Abuseitova**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **I.K. Beisembetov**, Doctor of Economics, prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, Doctor of Biological Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **B.B. Karibayev**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, Doctor of Medicine, prof., corr. member of NAS RK; **M.Sh. Omirserikov**, Doctor of Geology and Mineralogy, prof., corr. member of NAS RK; **T.S. Ramazanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.A. Sadybekov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.I. Satayev**, Doctor of Chemistry, prof., corr. member of NAS RK; **A.M. Ombayev**, Honorary Member of NAS RK, Doctor of Agriculture, prof.

Editorial staff:

V.V. Goncharuk, NAS Ukraine academician (Ukraine); **I.M. Neklyudov**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **A.I. Gordienko**, NAS RB academician (Belarus); **G. Duca**, NAS Moldova academician (Moldova); **M.I. Iolov**, NAS Tajikistan academician (Tajikistan); **A.E. Erkebayev**, NAS Kyrgyzstan academician (Kyrgyzstan); **V.I. Velichkin**, RAS corr.member (Russia); **Marek Sikorski**, Doctor of Chemistry, prof. (Poland); **V.A. Potapov**, Doctor of Engineering, prof. (Ukraine); **Harun Parlar**, Doctor of Biological Sciences, prof. (Germany); **Gao Endzhun**, prof. (PRC); **Stefano Perni**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Boguslava Leska**, dr, prof. (Poland); **Pauline Prokopovich**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Wójcik Waldemar**, prof. (Poland), **Nur Izura Udzir**, prof. (Malaysia), **V.N. Narayev**, Doctor of Chemistry, prof. (Russia)

Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

ISSN 2224-5227

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5540-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 2000 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of.219-220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,

<http://nauka-nanrk.kz/> reports-science.kz

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2016

**REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

ISSN 2224-5227

Volume 4, Number 308 (2016), 93 – 99

**ROLE OF DKK1 GENE POLYMORPHISMS
IN DEVELOPING OF JOINT DEGRADATION
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS****Z. S. Kachiyeva, G. K. Gabdulina**Asfendiyarov Kazakh National Medical University;
Al-Farabi Kazakh National University, Almaty,
kachiyeva@gmail.com**Key words:** rheumatoid arthritis, wnt signaling pathway, DKK1, OPG, RANKL, joint degradation.

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic disease of connective tissue with progressive lesions predominantly peripheral (synovial) joints. RA is the most common autoimmune disease of human, recorded in all countries and in all climatic zones, in all age, racial and ethnic groups, affecting 0.5-2% of the adult population in most working age - 35-55 years.

Molecular mechanisms of the Rheumatoid arthritis are very complex and not clearly understood. In normal bone formation by osteoblasts located in joints in the balance of bone resorption by osteoclasts tissue. In RA, one of the main mechanisms involved in the pathogenesis is a Wnt signaling pathway through its inhibition of DKK1 gene product.

There was carried out the selection of SNPs with MAF (minor allele frequency) of at least 0.1 for a genome region comprising the sequence of DKK1 gene. Further, as candidates were selected, polymorphisms with linkage disequilibrium exponents equal to or greater than 0.8.

This article presents the results of a pilot study of possible association of DKK1 gene polymorphisms (rs1528877, rs2241529, rs1569198, rs11001560 and rs1569199) with emergence and development of rheumatoid arthritis.

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА DKK1
В РАЗВИТИИ ДЕГРАДАЦИИ СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ****З.С. Качиева, Г.Х. Габдулина**Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова;
Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г.Алматы,

Ключевые слова: ревматоидный артрит, wnt сигнальный путь, DKK1, OPG, RANKL, деградация сустава.

Аннотация. Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита. РА представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание человека, регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах, во всех возрастных, расовых и этнических группах, поражая 0,5—2% взрослого населения в наиболее работоспособном возрасте — 35—55 лет.

Молекулярные механизмы РА очень сложны и недостаточно изучены. В норме формирование кости в суставах остеобластами находится в балансе с резорбцией костной ткани остеокластами. При РА одним из основных механизмов, участвующих в патогенезе, является Wnt - сигнальный путь через его ингибирование продуктом гена DKK1.

В данном исследовании проведен отбор полиморфизмов с MAF (minor allele frequency) не менее 0,1 для региона генома, содержащего последовательность гена DKK1. Далее в качестве кандидатов были отобраны полиморфизмы с показателями неравновесного сцепления равными или более 0,8.

В данной статье представлены результаты пилотного исследования возможной ассоциации полиморфизмов rs1528877, rs2241529, rs1569198, rs11001560 и rs1569199 гена DKK1 с возникновением и развитием ревматоидного артрита.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным хроническим аутоиммунным заболеванием, приводящим к тяжелому поражению суставов [1]. РА чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и им болеют лица возрасте после 40 лет [2]. РА встречается у ~ 1% взрослого населения в развитых странах мира [16] и приводит к гибели ~ 49, 000 больных в мире ежегодно [3]. Наряду с этим, в связи с расходами на госпитализацию и потерями в рабочей силе, РА наносит достаточно крупный ущерб на национальную экономику. Так, например, в США РА приносит ущерб, оцениваемый примерно в 128 млрд. долларов США [4]. Поэтому обнаружение основных факторов риска заболевания, его эффективная профилактика и успешное лечение представляет собой одну из наиболее важных проблем в современной медицине.

Генетические факторы являются основными в определении предрасположенности к РА со степенью наследуемости > 0,50 [5,6]. При этом сцепленность с главным комплексом гистосовместимости (МНС) составляет примерно 3% дисперсии РА у европейцев [7]. Исследования ассоциации генома (GWAS) выявили ~ 40 не-МНС локусов, которые связаны с РА [8,9,10,11], которые объясняют <18% дисперсии в восприимчивости к РА [12,13].

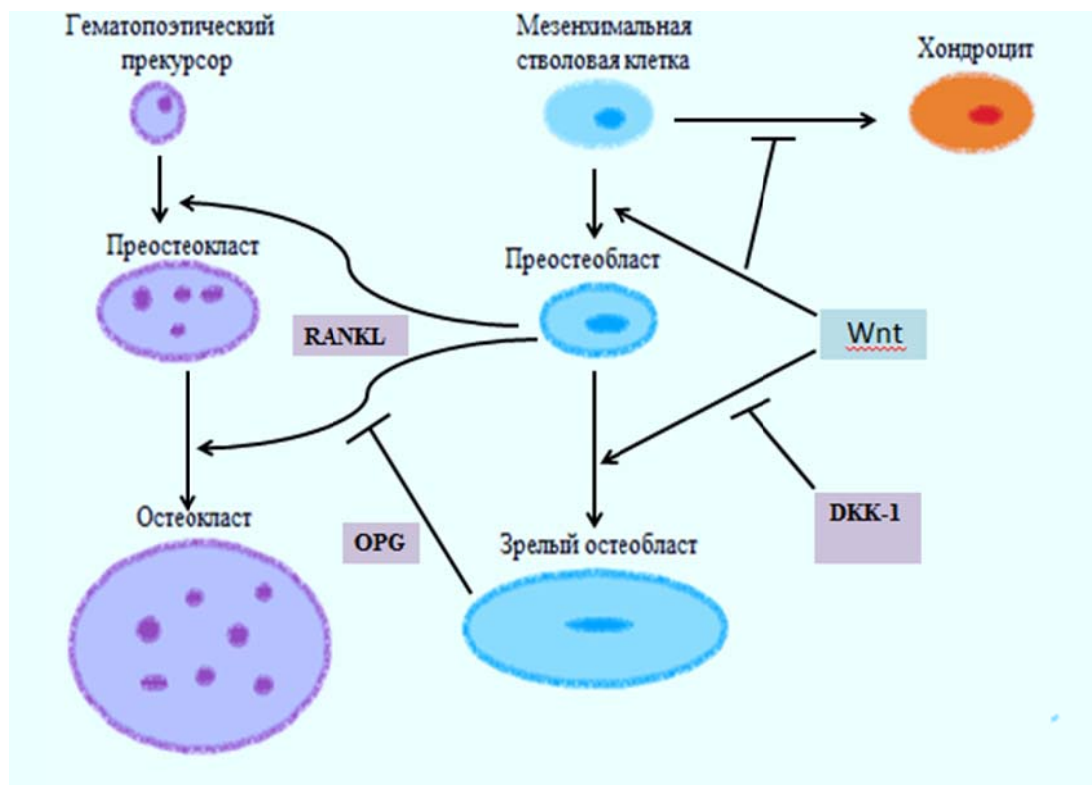


Рисунок 1 - Двойная роль сигнального пути Wnt в регуляции дифференцировки остеобластов и остеокластов

Исследования патогенеза ревматоидного артрита показали, что Wnt-б-катениновый сигнал [17,18,19,20] и другие сигнальные молекулы играют важную роль в развитии РА посредством воздействия на процессы эндохондрального окостенения, включая влияние на мутации определённых генов и апоптоз хондроцитов. Также в некоторых исследованиях показано, что моделирование продукции костных морфогенетических белков является важным фактором не только в ремоделировании костной ткани, но и в индукции остеоартроза, связанного с травматическим повреждением хряща [17, 21].

Многочисленные данные, полученные в ходе экспериментов на животных и в исследованиях человека, подтверждают анаболическую роль Wnt сигнального пути в нарастании и поддержании

костной массы (рисунок 1), опосредованную усилением дифференциации/активности остеобластов с сопутствующим подавлением дифференциации/активности остеокластов [22, 23]. Остеобласты производят белок остеопротегрин (OPG), рецептор активатор белка NF-kB (RANK) и лиганд (RANKL). RANKL связывается со своим рецептором RANK и усиливает дифференциацию/активность остеокластов. В свою очередь OPG также является рецептором для RANKL, который конкурентно ингибирует RANKL-RANK взаимодействие, и поэтому соотношение OPG:RANKL определяет результирующий эффект на остеокласты [24].

В многочисленных исследованиях было показано, что воздействие Dkk1 на кости было опосредовано ингибированием Wnt сигнального пути, которое непосредственно нарушало образование новой костной ткани и ограничивало экспрессию OPG, тем самым сдвигая OPG:RANKL соотношение в пользу резорбции кости. Эти данные подтверждают концепцию, что DKK1 ингибирует формирование костей и усиливает резорбцию кости [25].

Продукт гена DKK1 играет одну из ключевых ролей в процессах, связанных с развитием и поддержанием гомеостаза костной ткани. DKK1 принимает участие в LRP5-опосредованном сигнальном пути, что важно для поддержания костной массы. В результате мутаций гена DKK1 возможно возникновение генетических синдромов, связанных с нарушением метаболизма кости. Кроме того, DKK1 участвует в процессах, связанных с возникновением и развитием эрозивного артрита. DKK1 также играет роль в адипогенезе, хондрогенезе, пролиферации желудочно-кишечного эпителия, потере костной ткани, ассоциированной с ревматизмом. Повышенные уровни DKK1 в сыворотке ассоциированы с раком предстательной железы, а повышенные уровни DKK1 и RANKL в плазме костного мозга и периферической крови пациентов, страдающих множественной миеломой, ассоциированы с присутствием локальных повреждений костной ткани [26, 27].

Критерии отбора однонуклеотидных полиморфизмов

Предварительно были проведены исследования региона генома, несущего ген DKK1 на наличие всех возможных однонуклеотидных полиморфизмов. Далее проводился отбор полиморфизмов с MAF (minor allele frequency) не менее 0,1 (то есть с частотой 10% на 1000 человек). Для оставшихся полиморфизмов проводили анализ на сцепление и полиморфизмы с показателями неравновесного сцепления равными или более 0,8 были отобраны в качестве кандидатов.

В результате были отобраны следующие полиморфизмы гена DKK1: rs1528877, rs2241529, rs1569198, rs11001560, rs1569199.

Все вышеперечисленные операции были проведены под руководством Грегори Лившица на базе Тель-Авивского университета, Тель-Авив, Израиль.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с диагнозом ревматоидный артрит. Выборка состояла из 216 пациентов, которые находились на стационарном лечении в Городском ревматологическом центре г. Алматы.

Диагноз пациентам был установлен согласно критериям ACR/EULAR (2010). Все обследуемые подписали информированное согласие на проведение анкетирования и взятие венозной крови из кубитальной вены.

Средний возраст больных составил 50,11 лет (25-63 года). Среди обследованных 84,9% были женщины, 15,02% - мужчины, 98% пациентов были лица казахской национальности.

Таблица 1 – Клиническая характеристика исследуемых групп, n (%)

Характеристика	Всего (n=216)
Мужчины, кол.	33 (15,02%)
Женщины, кол.	183 (84,9%)
Средний возраст, годы	50,11

Больным было проведено полное физическое обследование, собраны анамнез заболевания и жизни. Данные анамнеза и клинического осмотра заносили в формализованную историю болезни. Оценивали состояние костно-суставной системы и нарушение их функции, возможные контрактуры, деформации. Также проводили оценку активности заболевания по индексу DAS 28, на основании СОЭ, визуальной аналоговой шкалы, числа болезненных и припухших суставов.

Выделение геномной ДНК

Геномную ДНК выделяли из 50 мкл периферической крови с использованием набора «MagMax-96 DNA Multi-Sample Kit» (Applied Biosystems, США) и автоматической станции для выделения ДНК MagMax Express 96 (Applied Biosystems, США), методика с использованием магнитных твердых носителей. Выделение проводили согласно рекомендациям производителя. Определение концентрации ДНК в образцах производили на приборе «NanoDrop» (Thermo Scientific, США). Для контроля образцы выделенной ДНК визуализировались электрофорезом в агарозном геле.

Реал-тайм ПЦР

В данном исследовании анализу подвергались следующие однонуклеотидные полиморфизмы гена DKK1: rs1528877, rs2241529, rs1569198, rs11001560, rs1569199.

Для детекции полиморфизмов гена Dkk1 (rs1569198, rs1528877, rs11001560, rs1569199, rs2241529) использовали флуоресцентно-меченные олигонуклеотиды по технологии TaqMan. В качестве матрицы использовалось 5–10 нг геномной ДНК. Стандартные олигонуклеотиды и олигонуклеотиды, несущие 6-карбоксихлорофлуоресцеин (FAM), карбокси-х-родамин (ROX) были синтезированы в Национальном центре биотехнологий (Астана).

Выявление аллельных вариантов исследуемого гена с использованием ПЦР в режиме «реального времени» проводили с использованием термоциклера RotorGene (Qiagen, Германия) в 25 мкл реакционной смеси.

Детекцию полиморфизма rs1569198 гена Dkk1 проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95°C, далее 50 циклов: 10 с при 94°C, 40 с при 60,0°C с регистрацией уровня флуоресценции FAM и ROX.

Детекцию полиморфизма rs1528877 гена Dkk1 проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95°C, далее 50 циклов: 10 с при 94°C, 40 с при 58,0°C с регистрацией уровня флуоресценции FAM и ROX.

Детекцию полиморфизма rs11001560 гена Dkk1 проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95°C, далее 50 циклов: 10 с при 94°C, 40 с при 56,0°C с регистрацией уровня флуоресценции FAM и ROX.

Детекцию полиморфизма rs1569199 гена Dkk1 проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95°C, далее 50 циклов: 10 с при 94°C, 40 с при 56,0°C с регистрацией уровня флуоресценции FAM и ROX.

Детекцию полиморфизма rs2241529 гена Dkk1 проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95°C, далее 50 циклов: 10 с при 94°C, 40 с при 56,0°C с регистрацией уровня флуоресценции FAM и ROX.

Результаты и обсуждение

Полный анализ клинических и генетических данных был проведен для 70 образцов. На основании жалоб, анамнеза и лабораторных данных пациентов выявлена активность заболевания по DAS 28 соответствующая II и III степени в соотношении 3:1. У 67,4% обнаружен ревматоидный фактор, у 49,11% - АЦЦП. По иммунологическим исследованиям были получены следующие результаты (таблица 2):

Таблица 2 – иммунологические исследования.

Иммунологические исследования	Обследованные (n=70)
АЦЦП + РФ+	22 (31,4%)
АЦЦП - РФ+	7 (10%)
АЦЦП + РФ-	6 (8,6%)
АЦЦП - РФ-	6 (8,6%)
АЦЦП необсл РФ+	15 (21,4%)
АЦЦП необсл РФ-	12 (17,1%)
АЦЦП + РФ необсл	1 (1,4%)
АЦЦП - РФ необсл	1 (1,4%)

Из этого следует, что 8,6% пациентов относятся к «Серонегативному» варианту РА.

В результате исследований полиморфизмов гена DDK1 было обнаружено следующее процентное соотношение генотипов и аллелей:

Таблица 3 - процентное соотношение генотипов и аллелей rs1528877

Генотипы	Аллели
Дикий тип - 15 обр (17,2%)	A – 35%
Гетерозигота - 31 обр (35,6%)	G – 65%
Мутант - 41 (47%)	

Таблица 4 - процентное соотношение генотипов и аллелей rs2241529

Генотипы	Аллели
Дикий тип - 61 обр (88,4%)	A – 92%
Гетерозигота - 5 обр (7,24%)	G – 8%
Мутант - 3 обр (4,35%)	

Таблица 5 - процентное соотношение генотипов и аллелей rs1569198

Генотипы	Аллели
Дикий тип - 34 обр (40%)	A – 51,8%
Гетерозигота – 20 обр (23,5%)	G – 48,2%
Мутант - 31 (36,5%)	

Таблица 6 - процентное соотношение генотипов и аллелей rs11001560

Генотипы	Аллели
Дикий тип - 19 обр (22,35%)	C – 45%
Гетерозигота - 39 обр (45,9%)	T – 55%
Мутант - 27 (31,8%)	

Таблица 7 - процентное соотношение генотипов и аллелей rs1569199

Генотипы	Аллели
Дикий тип - 20 обр (23,8%)	T – 53%
Гетерозигота - 49 обр (58,3%)	C – 47%
Мутант - 15 (17,86%)	

Так как большинство исследований проводятся в выборках лиц европейского происхождения, исследование выборки собранной на территории Казахстана имеет значимый интерес. Поскольку существуют различия в генетических ассоциациях между азиатами и европейцами как в HLA-DRB1, так и не MHC регионах [14,15] важно исследовать не MHC варианты восприимчивости РА в Казахской популяции в целях дальнейшего расширения понимания генетического вклада в патогенез РА, и более подробного изучения транс-демографических различий.

Данные исследования были проведены в рамках внутривузовского проекта Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова по изучению дегенерации сустава на базе лаборатории «Центр коллективного пользования» НИИ фундаментальной и прикладной медицины им.Б.А. Атчабарова и являлись заделом для проекта по омикс исследованию ревматоидного артрита.

Выводы

Полученные данные являются предварительными и являются заделом для дальнейшего более подробного исследования взаимосвязи полиморфизмов гена DDK1 с возникновением и развитием ревматоидного артрита. Объем выборки будет увеличен до 1200 человек и также аналогичные исследования будут проведены на контрольной группе с целью расчёта отношения шансов и выяснения возможных ассоциаций рассмотренных выше однонуклеотидных полиморфизмов. Также планируется рассмотрение гена DDK1 в качестве терапевтической мишени для использования в диагностике и предотвращения ревматоидного артрита.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Smirnov, AV &Seisenbaev, ASH. 2007. Roentgenological diagnostics of rheumatic diseases. Zdravoochranenie Kazkhstan, Almaty.

[2] Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum. 2008;58(1):15-25.

- [3] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 15;380(9859):2095-128.
- [4] Scott DL, Shiple M, Dawson A, Edwards S, Symmons DP, Woolf AD. The clinical management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: strategies for improving clinical effectiveness. *Br J Rheumatol*. 1998 May;37(5):546-54.
- [5] Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al., Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014; 20;506(7488):376-81.
- [6] Livshits G, Deng HW, Nguyen TV, Yakovenko K, Recker RR, Eisman JA. Genetics of bone mineral density: evidence for a major pleiotropic effect from an intercontinental study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(6):914-23.
- [7] Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(2):109-18.
- [8] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007; 7;447(7145):661-78.
- [9] Julia A, Ballina J, Cañete JD, Balsa A, Tornero-Molina J, Naranjo A, et al., Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in the Spanish population: KLF12 as a risk locus for rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2275-86.
- [10] Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al., Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet*. 2010;42(6):508-14.
- [11] Jiang L, Yin J, Ye L, Yang J, Hemani G, Liu AJ, et al., Novel risk loci for rheumatoid arthritis in Han Chinese and congruence with risk variants in Europeans. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1121-32.
- [12] Stahl EA, Wegmann D, Trynka G, Gutierrez-Achury J, Do R, Voight BF, et al., Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012; 44(5):483-9.
- [13] Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):141-53.
- [14] Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, et al., A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet*. 2010;42(6):515-9.
- [15] Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al., Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156-63.
- [16] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 15;380(9859):2095-128.
- [17] Ralston SH (2002) Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87: pp. 2460-2466.
- [18] Hill, TP, Später, D, Taketo, MM, Birchmeier, W, Hartmann, C (2005) Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Dev Cell* 8: pp. 727-738.
- [19] Baron, R, Rawadi, G (2007) Targeting the Wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology* 148: pp. 2635-2643.
- [20] Glass, DA, Bialek, P, Ahn, JD, Starbuck, M, Patel, MS, Clevers, H, Taketo, MM, Long, F, McMahon, AP, Lang, RA, Karsenty, G (2005) Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 8: pp. 751-764.
- [21] Dell'Accio F., De Bari C., MF El Tawil N. et al. Activation of WNT and BMP signaling in adult human articular cartilage following mechanical injury.// *Arthritis Res Ther.*- 2006.-№8(5).-R139.
- [22] Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling.//*Nat Med.*- 2007.- №13(2).-p.156-163.
- [23] Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt proteins in arthritis. //*Nat ClinPractRheumatol.*- 2008.-№4(9).-p.473-480
- [24] Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt proteins in arthritis. //*Nat ClinPractRheumatol.*- 2008.-№4(9).-p.473-480
- [25] Качиева З.С., Габдулина Г.Х. Молекулярно-генетические механизмы биологии остеоартрита. // *Вестник КазНМУ*. 2015. №3, стр. 150-154.
- [26] Gong Y, Slee RB, Fukui N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development.//*Cell.*- 2001.-№107.-p.513-523.
- [27] Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. //*Endocrinology.*- 2007.-№148.-p.2635-2643

REFERENCES

- [1] Smirnov, AV & Seisenbaev, ASH. 2007. Roentgenological diagnostics of rheumatic diseases. *Zdravoochranenie Kazkhstan, Almaty*.
- [2] Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):15-25.
- [3] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 15;380(9859):2095-128.
- [4] Scott DL, Shiple M, Dawson A, Edwards S, Symmons DP, Woolf AD. The clinical management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: strategies for improving clinical effectiveness. *Br J Rheumatol*. 1998 May;37(5):546-54.
- [5] Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al., Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014; 20;506(7488):376-81.
- [6] Livshits G, Deng HW, Nguyen TV, Yakovenko K, Recker RR, Eisman JA. Genetics of bone mineral density: evidence for a major pleiotropic effect from an intercontinental study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(6):914-23.
- [7] Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(2):109-18.

- [8] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007; 7;447(7145):661-78.
- [9] Julia A, Ballina J, Cañete JD, Balsa A, Tornero-Molina J, Naranjo A, et al., Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in the Spanish population: KLF12 as a risk locus for rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2275-86.
- [10] Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al., Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet*. 2010;42(6):508-14.
- [11] Jiang L, Yin J, Ye L, Yang J, Hemani G, Liu AJ, et al., Novel risk loci for rheumatoid arthritis in Han Chinese and congruence with risk variants in Europeans. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1121-32.
- [12] Stahl EA, Wegmann D, Trynka G, Gutierrez-Achury J, Do R, Voight BF, et al., Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012 ;44(5):483-9.
- [13] Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):141-53.
- [14] Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, et al., A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet*. 2010;42(6):515-9.
- [15] Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al., Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156-63.
- [16] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 15;380(9859):2095-128.
- [17] Ralston SH (2002) Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87: pp. 2460-2466.
- [18] Hill, TP, Später, D, Taketo, MM, Birchmeier, W, Hartmann, C (2005) Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Dev Cell* 8: pp. 727-738.
- [19] Baron, R, Rawadi, G (2007) Targeting the Wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology* 148: pp. 2635-2643.
- [20] Glass, DA, Bialek, P, Ahn, JD, Starbuck, M, Patel, MS, Clevers, H, Taketo, MM, Long, F, McMahon, AP, Lang, RA, Karsenty, G (2005) Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 8: pp. 751-764.
- [21] Dell'Accio F., De Bari C., MF El Tawil N. et al. Activation of WNT and BMP signaling in adult human articular cartilage following mechanical injury.// *Arthritis Res Ther*.- 2006.-№8(5).-R139.
- [22] Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling.//*Nat Med*.- 2007.-№13(2).-p.156-163.
- [23] Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt proteins in arthritis. //*Nat ClinPractRheumatol*.- 2008.-№4(9).-p.473-480
- [24] Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt proteins in arthritis. //*Nat ClinPractRheumatol*.- 2008.-№4(9).-p.473-480
- [25] Качиева З.С., Габдулина Г.Х. Молекулярно-генетические механизмы биологии остеоартрита. // *Вестник КазНМУ*. 2015. №3, стр. 150-154.
- [26] Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development.//*Cell*.- 2001.-№107.-p.513-523.
- [27] Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. //*Endocrinology*.- 2007.-№148.-p.2635-2643

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ ДАМУЫНДА НАУҚАСТАРДЫҢ БУЫНДАРЫНЫҢ ДКК1 ГЕНДІК ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ТӨЗУ РӨЛІ

З.С. Качиева, Г.Х. Габдулина

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық университеті;
аль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы қаласы,

Түйін сөздер: ревматоидты артрит, wnt сигнал беру жолдары, ДКК1, OPG, RANKL, буын нашарлауы.

Аннотация. Ревматоидты артрит (РА) – прогрессивті зақымданған дәнекер тінінің жүйелі созылмалы ауруы, негізінен перифериялық (синовиалдық) эрозиялық және деструктивті полиартрит буындарының түрі. 35-55 жыл – РА барлық елдерде және барлық жастағы климаттық аймақтар, нәсілдік және этникалық топтардың, көбінесе еңбекке қабілетті жастағы ересек халқының 0.5-2% қозғайтын жазылған адамның ең көп таралған аутоиммунды ауруы болып табылады. РА молекулярлық механизмдері, өте күрделі және нашар зерттелген болып табылады. Остеобласт тінінің қалыпты сүйек қалыптастыруы бойынша сүйек реабсорбция балансында буын орналасқан. РА кезінде бастапқы механизмді ДКК1 гендік өнімнің, оның тежелуі арқылы WNT сигнал беру жолдарының патогенезі тартылған басты тетіктердің бірі. Бұл зерттеу, ДКК1 генінің геномдық аймақ үшін тұратын кем дегенде 0,1 MAF бар SNPs (кәмелетке толмаған аллель жиілігі) таңдауды жүзеге асырылады. Әрі қарай, кандидаттар тең немесе 0,8-ден артық көрсеткіштері бар полиморфизмдерге байланысты тепе-теңдікке іріктелді.

Бұл мақалада пилоттық зерттеу нәтижелерін ревматоидтық артриттің пайда болуына және дамуына байланысты полиморфизмдер rs1528877, rs2241529, rs1569198, rs11001560 және rs1569199 ДКК1 генінің ықтималды бірлестігін ұсынады.

Поступила 26.06.2016 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Математика	
<i>Мартынов Н.И., Рамазанова М.А.</i> Краевые задачи обобщенной плоской деформации линейно - упругого тела.....	5
Технические науки	
<i>Алтынбек Ш.Ч., Байконурова А.О.</i> Изучение влияния состава золотосодержащих растворов на сорбцию золота природными и синтетическими ионитами.....	17
Химия	
<i>Гылымхан Н.Т., Жумагалиева Ш.Н., Абилов Ж.А.</i> Возможности использования бентонитовых глин в медицине.....	24
<i>Мальшиев В.П., Зубрина Ю.С., Макашева А.М., Каткеева Г.Л., Кайкенов Д.А.</i> Особая роль и более общее выражение стерического фактора в вероятностной модели измельчения.....	34
<i>Хусанов А.Е., Крамалев С.О., Калдыбаева Б.М., Абильмагжанов А.З.</i> Исследование эмульгирующих свойств продуктов амидирования растительных масел.....	45
Науки о Земле	
<i>Абаканов Т., Садыкова А.Б., Ли А.Н., Степаненко Н.П.</i> Формализованная оценка сейсмopotенциала (M_{max}) земной коры Казахстана по комплексу сейсмогеофизических параметров.....	53
<i>Исламкулов К.М., Мырхалыков Ж.У.</i> Повышение прочности и износостойкости металлорежущих инструментов и литых деталей.....	61
Биология	
<i>Мукушкина Д.Д., Шертай М.Ж., Мирошник Т.Н., Аширбеков Е.Е., Талаева Ш.Ж., Хансеитова А.К., Айтхожина Н.А.</i> Выявление ассоциации полиморфизмов гена <i>ESR1</i> с риском развития рмж среди населения Казахстана.....	67
<i>Байтанаев О. А.</i> Феномен природной очаговости зоонозных инфекций: новая гипотеза.....	74
<i>Рсалиев А.С., Чудинов В.А., Амирханова Н.Т.</i> Устойчивость селекционных материалов ячменя Карабалыкской сельскохозяйственной опытной станции к сетчатой пятнистости и мучнистой росе.....	79
Медицина	
<i>Тургумбаева А. А., Рахимов К.Д., Устенова Г.О.</i> Антимикробные и другие целебные свойства сафлоры (<i>CARTHAMUS TINCTORIUS L.</i>).....	88
<i>Качиева З.С., Габдулина Г.Х.</i> Роль полиморфизмов гена <i>dkk1</i> в развитии деградации сустава у пациентов с ревматоидным артритом.....	93
Аграрные науки	
<i>Кулажанов Т.К.</i> Определение выхода мяса при национальной разделке туши баранины.....	100
Общественные науки	
<i>Абижов М. М.</i> Начало сотрудничества стран России и Китая.....	105
<i>Аюпова З.К., Кусаинов Д.У.</i> К вопросу об особенностях образования в мировой культуре.....	110
<i>Довгань А. В.</i> Смысл как детерминанта религии (на примере христианства).....	119
<i>Кишибекова Г.К., Абдулина Г.А., Жанбырбаева С.М.</i> Факторы повышения конкурентоспособности национальной экономики в условиях глобализации.....	124
<i>Кулбай Б.С.</i> Разработка адаптированной модели управления предприятием текстильной промышленности.....	135
<i>Курманов Н.А., Бактымбет С.С., Бактымбет А.С.</i> Развитие человеческого потенциала в Казахстане и в странах евразийского экономического союза.....	141
<i>Смаилова Ж.П., Таспенова Г.А., Карымсакова Ж.К.</i> Свободно плавающий валютный курс как инструмент денежно-кредитной политики.....	148
<i>Раимбердиев Т.П., Нысанбаева А.М., Носаненко Г.</i> Роль менеджмента в реформировании институтов государственного управления.....	154
<i>Рахимбекова А.Е., Курманов Н.А., Махатова А.Б., Серикбаева Э.А.</i> Развитие фармацевтической отрасли в республике Казахстан как основного рыночного элемента системы здравоохранения.....	161
<i>Татибеков Б. Л., Аман Р.Л.</i> Основные принципы сокращения неформального рынка труда и неформальной занятости на современном этапе.....	171