

## Полиморфные варианты гена *ADAMTS5* – новые маркеры гипермобильности суставов

Ахиярова К.Э.<sup>1</sup>, Хусаинова Р.И.<sup>1,2</sup>, Ялаев Б.И.<sup>2</sup>, Тюрин А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», Уфа

<sup>1</sup>Россия, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

<sup>2</sup>Россия, 450054, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, 71

Гипермобильность суставов (ГМС) – часто встречающийся фенотип, который может быть как самостоятельным клиническим синдромом, так и проявлением заболеваний соединительной ткани. Патогенез ГМС изучен недостаточно. ГМС может являться предрасполагающим фактором развития патологии опорно-двигательного аппарата, поэтому необходимо выявление ее молекулярных маркеров для профилактики формирования ассоциированных нарушений.

**Цель исследования** – поиск ассоциации пяти полиморфных вариантов гена *ADAMTS5* с ГМС и дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

**Материал и методы.** Выполнено одномоментное скрининговое исследование лиц молодого возраста ( $n=181$ , средний возраст –  $21,86\pm 0,22$  года). Проведен поиск ассоциаций полиморфных вариантов локусов *rs226794*, *rs9978597*, *rs2830585*, *rs229077*, *rs229069* гена *ADAMTS5* с ГМС, недифференцированной ДСТ и их сочетаниями. ГМС определяли по шкале Beighton, ДСТ – количественным методом. Исследование полиморфных вариантов осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для сравнения качественных признаков использовали точный критерий Фишера с поправкой Йетса для таблиц сопряженности  $2\times 2$ . Силу ассоциаций оценивали посредством отношения шансов (ОШ), различия считали значимыми при  $p<0,05$ , поправку на множественность сравнений проводили методом Бенджамини–Хохберга (метод контроля ожидаемой доли ложных отклонений гипотез – false discovery rate, FDR).

**Результаты и обсуждение.** ГМС была выявлена у 128 (70,7%), признаки ДСТ – у 129 (71,3%) пациентов, в том числе у 115 (63,5%) – в сочетании с ГМС. Обнаружены ассоциации аллеля Т и генотипа ТТ локуса *rs9978597* с наличием ГМС (ОШ 5,00 и 7,81 соответственно), ДСТ (ОШ 3,13 и 3,96) и их сочетания (ОШ 6,33 и 10,23). Также была найдена ассоциация генотипа GG локуса *rs226794* с изолированной ГМС (ОШ 3,87).

**Заключение.** Генотип GG локуса *rs226794* гена *ADAMTS5* является маркером изолированной ГМС, аллель Т локуса *rs9978597* – маркером как изолированных ГМС и ДСТ, так и их сочетания.

**Ключевые слова:** гипермобильность суставов; дисплазия соединительной ткани; *ADAMTS5*; соединительная ткань.

**Контакты:** Карина Эриковна Ахиярова; [licidadesu@gmail.com](mailto:licidadesu@gmail.com)

**Для ссылки:** Ахиярова КЭ, Хусаинова РИ, Ялаев БИ, Тюрин АВ. Полиморфные варианты гена *ADAMTS5* – новые маркеры гипермобильности суставов. Современная ревматология. 2023;17(1):45–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-45-50

### *Polymorphic Variants of the ADAMTS5 Gene as New Markers of Joint Hypermobility*

*Akhiiarova K.E.<sup>1</sup>, Khusainova R.I.<sup>1,2</sup>, Yalaev B.I.<sup>2</sup>, Tyurin A.V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; <sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa

<sup>1</sup>3, Lenina Street, Ufa 450008, Republic of Bashkortostan, Russia; <sup>2</sup>71, Octyabrya Prospect, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan, Russia

Joint hypermobility (JH) is a common phenotype that can be both an independent clinical syndrome and a manifestation of connective tissue diseases. The pathogenesis of JH is not well understood. JH may be a predisposing factor in the development of musculoskeletal system pathology, so it is necessary to identify its molecular markers to prevent the formation of associated disorders.

**Objective:** to search for associations of five polymorphic variants of the *ADAMTS5* gene with JH and connective tissue dysplasia (CTD).

**Material and methods.** A one-stage screening study of young people ( $n=181$ , mean age  $21.86\pm 0.22$  years) was performed. We searched for associations of polymorphic variants of the *rs226794*, *rs9978597*, *rs2830585*, *rs229077*, *rs229069* loci of the *ADAMTS5* gene with JH, undifferentiated CTD, and their combinations. JH was determined by the Beighton scale, CTD – by a quantitative method. The study of polymorphic variants was carried out using real-time polymerase chain reaction. To compare qualitative features, Fisher's exact test with Yates's correction for  $2\times 2$  contingency tables was used. The strength of associations was assessed using the odds ratio (OR), differences were considered significant at  $p<0.05$ , the correction for multiple comparisons was performed using the Benjamini–Hochberg method (false discovery rate, FDR).

**Results and discussion.** JH was detected in 128 (70.7%), signs of CTD – in 129 (71.3%) patients, including 115 (63.5%) patients in combination with JH. We found associations of the T allele and the TT genotype of the *rs9978597* locus with the presence of JH (OR 5.00 and 7.81, respectively), CTD (OR 3.13 and 3.96), or their combinations (OR 6.33 and 10.23). An association of the GG genotype of the *rs226794* locus with isolated JH was also found (OR 3.87).

**Conclusion.** The GG genotype of the rs226794 locus of the ADAMTS5 gene is a marker of isolated JH, the T allele of the rs9978597 locus is a marker of both isolated JH and CTD, and their combination.

**Keywords:** joint hypermobility; connective tissue dysplasia; ADAMTS5; connective tissue.

**Contact:** Karina Erikovna Akhilarova; [licidesu@gmail.com](mailto:licidesu@gmail.com)

**For reference:** Akhilarova KE, Khusainova RI, Yalaev BI, Tyurin AV. Polymorphic Variants of the ADAMTS5 Gene as New Markers of Joint Hypermobility. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):45–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-45-50

Гипермобильность суставов (ГМС) – это способность к совершению движений в суставах с амплитудой, превосходящей физиологические нормы [1]. Распространенность ее в популяциях, по разным данным, варьируется от 0,6 до 31,0% [2]. Ведущую роль в патогенезе ГМС играет нарушение структурных и функциональных характеристик соединительной ткани. С одной стороны, ГМС может рассматриваться как фенотип недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), с другой – как гипермобильный вариант синдрома Элерса–Данло или клиническое проявление других наследственных нарушений соединительной ткани. Если симптомы ГМС не соответствуют критериям моногенных форм, то говорят о расстройстве гипермобильного спектра. Молекулярно-генетические механизмы формирования как моногенных, так и многофакторных вариантов ГМС окончательно не установлены. По данным литературы, причинами ГМС могут быть дефекты в генах, кодирующих коллаген I, III и V типов [3] или дефицит тенасцина (TNXB) [4]. Представляют интерес гены, не только кодирующие синтез элементов внеклеточного матрикса, но и участвующие в его деградации, в частности ген фермента агреканызы 5 (ADAMTS5), который расщепляет агрекан – основной протеогликан суставного хряща и соединительной ткани [5]. ADAMTS относится к семейству металлоэндопептидаз цинка, которые участвуют в различных биологических процессах: ремоделировании внеклеточного матрикса, процессинге проколлагена, воспалении, миграции клеток [6]. ADAMTS5, кодирующий фермент агреканызу 5, расположен на длинном плече хромосомы 21. У людей ADAMTS5 является основным ферментом, который приводит к деградации протеогликанов. Сверхэкспрессия ADAMTS5 является ключевым фактором риска развития дегенеративных заболеваний суставов, в частности остеоартрита (ОА) и дегенерации межпозвоночных дисков [7, 8]. С учетом биологической функции ADAMTS5 является высоко вероятным геном-кандидатом патологии соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата, однако значимость его в патогенезе ГМС и ДСТ окончательно не установлена.

**Цель исследования** – поиск ассоциаций полиморфных вариантов rs226794, rs9978597, rs2830585, rs229077, rs229069 гена ADAMTS5 с ГМС в изолированной форме и в сочетании с недифференцированной ДСТ.

**Материал и методы.** Проведено одномоментное исследование, в которое включен 181 обследованный, в том числе 22 (12,2%) мужчины и 159 (87,8%) женщин, средний возраст – 21,86±0,22 года. По этническому составу преобладали представители тюркской языковой ветви – татары (n=48, 27,1%) и башкиры (n=44, 24,9%). В данную группу вошли также русские (n=22, 12,4%), метисы (n=52, 29,4%; межэтнические браки среди трех самых многочисленных популяций региона) и представители малых этнических групп (n=11, 6,2%).

У всех участников исследования оценивалось наличие признаков ГМС и ДСТ. ГМС определялась по шкале Beighton (1998) двумя обученными и независимыми исследователями. Шкала Beighton представляет собой тест, включающий 5 проб, за каждую из которых может присуждаться 1 балл, тест считался положительным при сумме баллов ≥4.

#### Шкала Beighton

1. Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава V пальца в обе стороны.
2. Пассивное сгибание I пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
3. Переразгибание локтевого сустава >10°.
4. Переразгибание коленного сустава >10°.
5. Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

Фенотипические проявления ДСТ оценивались количественным методом по модифицированной таблице Т.И. Кадуриной. [9]. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (протокол №10 от 15.12.2021). Всем обследованным в доступной форме был разъяснен ход испытания, получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

**Критериями не включения** являлись: травмы позвоночника и конечностей, моногенные формы ГМС (синдромы Элерса–Данло и Марфана, несовершенный остеогенез), иммуновоспалительная патология соединительной ткани, инфекционные заболевания, отказ от участия в исследовании.

У всех включенных в исследование в стерильных условиях брали биоматериал – 10 мл венозной крови из локтевой вены. Выделение ДНК осуществлялось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции по С.С. Mathew (1984). Анализировали полиморфные варианты ADAMTS5 с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением конкурентной аллель-специфичной технологии Kasp<sup>tm</sup> на аппаратной платформе QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США) с функцией регистрации продуктов реакции в режиме реального времени. Основные характеристики исследованных локусов представлены в табл. 1.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов Microsoft Excel 2021 (Microsoft, США), Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки сравнивались посредством точного критерия Фишера с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2x2. Силу ассоциаций оценивали с помощью отношения шансов (ОШ), различия считали значимыми при p<0,05, поправку на множественность сравнений осуществляли методом Бенджамини–Хохберга (метод контроля ожидаемой доли ложных отклонений гипотез – false discovery rate, FDR).

Таблица 1. Характеристики исследуемых локусов гена *ADAMTS5*  
Table 1. Characteristics of the studied loci of the *ADAMTS5* gene

№ Локус	Обозначение	$H_{pred}$	$H_{obs}$	$HW_{pval}$	MAF	Функциональная значимость
1. rs226794	g. 28302355 A>G (Leu692Pro)	0,340	0,301	0,268	0,217	Миссенс-мутация
2. rs9978597	g. 28305212 G>T (Arg614His)	0,256	0,199	0,028	0,151	Миссенс-мутация
3. rs2830585	g. 28290683 C>T	0,219	0,206	0,683	0,125	Сайт связывания микроРНК
4. rs229077	g. 28294143 T>C	0,489	0,518	0,037	0,415	Сайт связывания микроРНК
5. rs229069	g. 28295339 G>C	0,403	0,471	0,079	0,279	Сайт связывания микроРНК

**Примечание.**  $H_{pred}$  – ожидаемая гетерозиготность;  $H_{obs}$  – наблюдаемая гетерозиготность;  $HW_{pval}$  – показатель  $\chi^2$  для оценки соответствия равновесию Харди–Вайнберга (поддерживалось при  $p > 0,05$ ); MAF – частота минорного аллеля.

**Результаты.** ГМС была выявлена у 128 (70,7%), ДСТ у 129 (71,3%) пациентов, в том числе у 115 (63,5%) в сочетании с ГМС.

При анализе частот аллелей исследованных полиморфных вариантов равновесие Харди–Вайнберга поддерживалось для локусов rs226794, rs2830585, rs229069. Наблюдался дефицит гетерозигот по локусу rs9978597 и гомозигот по локусу rs229077 в общей выборке, при рассмотрении отдельно контрольной группы здоровых индивидов по данным локусам распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга, что может свидетельствовать о вероятной ассоциации данных локусов с патологическим состоянием (табл. 2).

При проведении сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов в исследуемых группах выявлена ассоциация генотипа GG локуса rs226794 и наличия ГМС в изолированной форме ( $p=0,003$ ;  $p^*=0,046$ ; ОШ 3,87; 95% ДИ 1,64–9,07). Ассоциация аллеля G у пациентов с изолированной ГМС ( $p=0,029$ ;  $p^*=0,46$ ) и генотипа GG в группе сочетанной патологии ( $p=0,039$ ;  $p^*=0,546$ ) не сохранила уровень значимости после проверки на множественность сравнений. Распределение частот аллелей у больных с ДСТ и без нее было сопоставимым. Таким образом, генотип GG локуса rs226794 является маркером изолированной ГМС, при включении в группу признака «ДСТ» ассоциация слабеет.

Наибольшее число ассоциаций было выявлено для локуса rs9978597. В группе ГМС отмечалась более высокая частота аллеля T (90%) и генотипа TT (83,5%) по сравнению с контролем ( $p=4,0 \times 10^{-6}$ ;  $p^*=5,9 \times 10^{-5}$ ; ОШ 5,0; 95% ДИ 2,49–10,03 и  $p=4,0 \times 10^{-6}$ ;  $p^*=5,6 \times 10^{-5}$ ; ОШ 7,81; 95% ДИ 3,16–19,28 соот-

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов исследованных локусов гена *ADAMTS5*  
Table 2. Distribution of allele and genotype frequencies of the studied loci of the *ADAMTS5* gene

Группа	n	Частоты аллелей, %		Частоты генотипов, %		
		G	T	GG	GT	TT
<b><i>ADAMTS5</i> rs226794</b>						
		G	A	GG	GA	AA
ГМС+	111	81,5 $p=0,029$ $p^*=0,46$	18,5	70,3 $p=0,003$ $p^*=0,046$	22,5	7,2
ГМС-	52	67,2	32,8	37,9	58,6	3,5
ДСТ+	106	79,2	20,8	66,1	26,4	7,5
ДСТ-	34	76,5	23,5	55,9	41,2	2,9
ГМС- ДСТ-	23	69,6	30,4	43,5	52,2	4,3
ГМС+ ДСТ+	100	80,5	19,5	69,0 $p=0,039$ $p^*=0,546$	23,0	8,0
ГМС+ ДСТ-	11	90,9	09,1	81,8	18,2	0
<b><i>ADAMTS5</i> rs9978597</b>						
		G	T	GG	GT	TT
ГМС+	115	10,0	90,0 $p=4,0 \times 10^{-6}$ $p^*=5,9 \times 10^{-5}$	3,5	13,0	83,5 $p=4,0 \times 10^{-6}$ $p^*=5,6 \times 10^{-5}$
ГМС-	28	52,6	47,4	10,7	50,0	39,3
ДСТ+	109	11,0	89,0 $p=0,0013$ $p^*=0,02$	3,6	14,7	81,7 $p=0,0017$ $p^*=0,02$
ДСТ-	34	27,9	72,1	8,8	38,3	52,9
ГМС- ДСТ-	23	41,3	58,7	13,0	56,5	30,5
ГМС+ ДСТ+	104	11,1	88,9 $p=6,8 \times 10^{-8}$ $p^*=9,52 \times 10^{-7}$	3,8	14,4	81,7 $p=2,0 \times 10^{-6}$ $p^*=2,8 \times 10^{-5}$
ГМС+ ДСТ-	11	0	100	0	0	100

ветственно). Аллель T (89%) и генотип TT (81,7%) также чаще встречались в группе пациентов с изолированной ДСТ

Группа	n	Частоты аллелей, %		Частоты генотипов, %		
		С	Т	СС	СТ	ТТ
<b>ADAMTS5 rs2830585</b>						
ГМС+	111	86,0	14,0	75,7	20,7	3,6
ГМС-	29	89,7	10,3	79,3	20,7	0
ДСТ+	106	87,3	12,7	77,4	19,8	2,8
ДСТ-	34	85,3	14,7	73,6	23,5	2,9
ГМС- ДСТ-	23	89,1	10,9	78,3	21,7	0
ГМС+ ДСТ+	100	87,0	13,0	77,0	20,0	3,0
ГМС+ ДСТ-	11	77,3	22,7	63,6	27,3	9,1

Группа	n	Частоты аллелей, %		Частоты генотипов, %		
		С	Т	СС	СТ	ТТ
<b>ADAMTS5 rs229077</b>						
ГМС+	117	59,9	40,1	34,5	50,9 p=0,014 p*=0,21	14,7
ГМС-	28	53,6	46,4	14,3	78,6	7,1
ДСТ+	110	57,7	42,3	32,7	50,0 p=0,038 p*=0,57	19
ДСТ-	34	61,8	38,2	23,5	76,5	0
ГМС- ДСТ-	23	58,7	41,3	17,4	82,6	0
ГМС+ ДСТ+	105	59,0	41,0	34,3	49,5	16,2
ГМС+ ДСТ-	11	68,2	31,8	36,4	63,6	0

Группа	n	Частоты аллелей, %		Частоты генотипов, %		
		С	G	СС	CG	GG
<b>ADAMTS5 rs229069</b>						
ГМС+	115	70,4	29,6	44,3	52,2	3,5
ГМС-	28	78,6	21,4	64,3	28,6	7,1
ДСТ+	108	72,0	28,0	47,7	48,6	3,7
ДСТ-	49	72,1	27,9	50,0	44,1	5,9
ГМС- ДСТ-	23	76,1	23,9	60,9	30,4	8,7
ГМС+ ДСТ+	104	71,2	28,8	46,2	50,0	3,8
ГМС+ ДСТ-	11	63,6	36,4	27,3	72,7	0

**Примечание.** ГМС (+/-) – наличие/отсутствие гипермобильности суставов; ДСТ (+/-) – наличие/отсутствие дисплазии соединительной ткани; p\* – значение после поправки Бенджамин–Хохберга.

(p=0,0013; p\*=0,02; ОШ 3,13; 95% ДИ 1,59–6,18 и p=0,0017; p\*=0,02; ОШ 3,96; 95% ДИ 1,73–9,07 соответственно). Генотип ТТ значимо ассоциировался с повышенным риском наличия ГМС в сочетании с ДСТ (p=2,0×10<sup>-6</sup>; p\*=2,8×10<sup>-5</sup>; ОШ 10,23; 95% ДИ 3,70–28,30), как и аллель Т (p=6,8×10<sup>-8</sup>; p\*=9,52×10<sup>-7</sup>; ОШ 6,33; 95% ДИ 3,06–13,12), что позволяет считать локус rs9978597 маркером как изолированной, так и сочетанной патологии. Сравнительный анализ распределения частот ал-

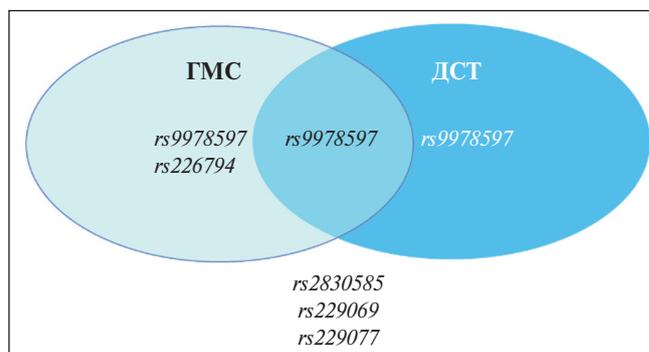
лелей и генотипов локусов rs2830585, rs229069 и rs229077 не выявил ассоциаций с исследуемыми клиническими фенотипами. Схематично выявленные ассоциации представлены на рисунке.

**Обсуждение.** Предыдущие исследования полиморфных вариантов гена *ADAMTS5* проводились в основном при патологии суставов, также связанной с дисфункцией соединительной ткани и хряща, – ОА. Есть по крайней мере пять работ, отталкивающихся от сведений биоинформатического прогнозирования патогенной роли данного локуса в риске развития ОА, однако поиск ассоциаций как на мышиных моделях, так и у пациентов с ОА не продемонстрировал убедительных доказательств наличия значимых ассоциаций. Миссенс-варианты rs226794 и rs9978597 гена *ADAMTS5* прогнозируются как неблагоприятные для функции белка *ADAMTS5* с использованием базы данных SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) [10]. Испанские авторы изучали влияние локуса rs226794 на развитие ОА различных локализаций и получили противоречивые результаты. Была выявлена тенденция к снижению риска формирования тяжелого ОА коленных суставов у носителей аллеля Т в выборке из 554 пациентов испанской национальности (p=0,06; ОШ 0,68), однако при увеличении объема выборки не получено статистически значимых различий. Это может быть связано с тем, что в расширенную выборку также вошли больные из Греции и Великобритании, что увеличило ее гетерогенность [11]. В 2013 г. при обследовании 420 пациентов из Китая с ОА различной локализации не обнаружено статистически значимых ассоциаций для локуса rs226794 [12], как и в исследовании с участием 300 больных с ОА коленного сустава в китайской популяции [13]. Метаанализ, в который вошли 2866 азиатов, подтвердил отсутствие ассоциации локуса rs226794 и ОА коленного сустава [14]. В другой публикации авторы также не выявили ассоциаций аллелей и генотипов локуса rs226794 и патологии ахиллова сухожилия у 424 европеоидов из Южной Африки и Австралии [15]. При изучении дегенерации межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника у 368 пациентов из Шри-Ланки было обнаружено, что минорный аллель А локуса rs226794 ассоциирован с увеличением тяжести заболевания [16], что противоречит полученным нами данным. Проведенный в 2018 г. метаанализ 8 исследований 10 когорт не выявил ассоциаций локуса rs226794 гена *ADAMTS5* с риском развития дегенера-

тивных заболеваний опорно-двигательного аппарата [17]. Нами обнаружена связь генотипа GG локуса rs226794 с наличием изолированной ГМС, что говорит о потенциальной вовлеченности этого полиморфизма в патологические процессы соединительной ткани.

При изучении распределения аллелей и генотипов локуса rs2830585 в нашем исследовании не наблюдалось ассоциаций ни с ГМС, ни с ДСТ, ни с их сочетанием. В уже упомянутой работе J. Gu и соавт. [12] было показано, что носители аллеля Т и генотипа ТТ локуса rs2830585 имели более низкий риск наличия как ОА в целом, так и ОА фасеточных суставов шейного отдела позвоночника, что в общем виде согласуется с полученными нами результатами. Однако китайскими авторами была обнаружена ассоциация генотипа ТТ локуса rs2830585 с двукратным увеличением риска ОА, аллель Т увеличивал риск ОА на 39% [13], что противоречит нашим данным. При обследовании европейцев с ОА не установлено ассоциаций для локуса rs2830585 в небольшой (n=80) когорте пациентов [18]. В метаанализе азиатской популяции отмечалась выраженная гетерогенность результатов для локуса rs2830585. Как показал анализ подгрупп по этнической принадлежности, локус rs2830585 не был связан с риском развития дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата в общей популяции, но в значительной степени ассоциировался с этими болезнями у жителей Азии (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,18–1,68; p=0,0001) [17].

Данные о вкладе локусов rs229077, rs229069 и rs9978597 в развитие патологии опорно-двигательного аппарата ограничены. Изменение последовательности сайта связывания микроРНК в мРНК таргетного гена влияет на уровень экспрессии гена двумя путями: снижает ингибирование трансляции белка из-за нарушения сродства к микроРНК и одновременно повышает сродство к другим микроРНК при условии, что сайт связывания стал к ним комплементарен [19]. В исследовании, включавшем 310 пациентов с ОА коленного сустава, была выявлена ассоциация аллеля G локуса rs229077 с риском развития этого заболевания [20]. По данным биоинформатического прогнозирования, аллель G повышает сродство к микроРНК miR-3912-3p, роль которой в биологии соединительной ткани остается неизвестной. В то же время при диком варианте аллеля А к данному сайту связывания более высокое сродство имеют miR-105-5p, miR-4719, miR-5700, miR-586 и miR-7853-5p, что говорит о явно более выраженном ингибировании активности гена



*Анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена ADAMTS5 с ГМС и ДСТ в изолированном и сочетанном вариантах. Локусы, ассоциированные с изолированными фенотипами, находятся внутри фигур, с комбинированными — на пересечении, при отсутствии ассоциаций — за контурами фигур*  
*Analysis of associations of polymorphic variants of the ADAMTS5 gene with JH and CTD in isolated and combined variants. Loci associated with isolated phenotypes are located inside the figures, with combined ones — at the intersection, in the absence of associations — behind the contours of the figures*

при данном варианте за счет привлечения большего количества микроРНК. Неизвестно, каким образом полиморфизм влияет на активность связывания микроРНК, поскольку родственные микроРНК предсказаны только для аллелей G и C. Также не идентифицированы потенциальные микроРНК, обладающие сродством к полиморфному варианту rs9978597 [21]. Ранее нами был проведен поиск ассоциаций аллеля C локуса rs229069 с развитием ОА у 356 женщин из Республики Башкортостан и была выявлена ассоциация с ОА в общей выборке [22]. Исходя из этих данных, описанные полиморфные варианты гена ADAMTS5 являются маркерами патологии опорно-двигательного аппарата, однако необходимо дальнейшее их исследование с формированием более гомогенных групп сравнения по типу и фенотипу заболевания, а также этническим параметрам когорты. Полученные нами ассоциации могут быть обусловлены близостью генофонда татар и башкир (основная часть исследованной когорты) и населения Азии.

**Заключение.** Как показали результаты проведенного исследования, локус rs226794 гена ADAMTS5 является маркером изолированной ГМС, локус rs9978597 — маркером как изолированных ГМС и ДСТ, так и их сочетания у пациентов смешанной этнической принадлежности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Man Ther.* 2007 Nov;12(4):298-309. doi: 10.1016/j.math.2007.05.001. Epub 2007 Jul 20.
2. Demes JS, McNair B, Taylor MRG. Use of complementary therapies for chronic pain management in patients with reported Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility spectrum disorders. *Am J Med Genet A.* 2020 Nov; 182(11):2611-23. doi: 10.1002/ajmg.a.61837. Epub 2020 Sep 10.
3. Syx D, Symoens S, Steyaert W, et al. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type, Is Linked to Chromosome 8p22-8p21.1 in an Extended Belgian Family. *Dis Markers.* 2015;2015:828970. doi: 10.1155/2015/828970. Epub 2015 Oct 4.
4. Ryman D, Ritelli M, Zoppi N, et al. Clinical and Molecular Characterization of Classical-Like Ehlers-Danlos Syndrome Due to a Novel TNXB Variant. *Genes (Basel).* 2019 Oct 25;10(11):843. doi: 10.3390/genes10110843.
5. Itoh Y. Metalloproteinases: potential therapeutic targets for rheumatoid arthritis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(3): 216-22. doi: 10.2174/1871530315666150316122335.
6. Jiang L, Lin J, Zhao S, et al. ADAMTS5 in Osteoarthritis: Biological Functions, Regulatory Network, and Potential Targeting Therapies. *Front Mol Biosci.* 2021 Aug 9;8:703110. doi: 10.3389/fmolb.2021.703110. eCollection 2021.
7. Malfait AM, Liu RQ, Ijiri K, et al. Inhibition of ADAM-TS4 and ADAM-TS5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage. *J Biol Chem.* 2002 Jun 21;277(25):22201-8. doi: 10.1074/jbc.M200431200. Epub 2002 Apr 15.
8. Santamaria S. ADAMTS-5: A difficult teenager turning 20. *Int J Exp Pathol.* 2020 Feb; 101(1-2):4-20. doi: 10.1111/iep.12344. Epub 2020 Mar 27.
9. Кадурин ГИ, Гнусаев СФ. Наследственные и многофакторные нарушения

- соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015;10(1):1-35. [Kadurina TI, Gnusaev SF. Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children diagnostic algorithms. Management tactics. Draft of Russian recommendations. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2015; 10(1):1-35. (In Russ.)]. 10. <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>
11. Rodriguez-Lopez J, Mustafa Z, Pombo-Suarez M, et al. Genetic variation including nonsynonymous polymorphisms of a major aggrecanase, ADAMTS-5, in susceptibility to osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb; 58(2):435-41. doi: 10.1002/art.23201.
12. Gu J, Rong J, Guan F, et al. Association of ADAMTS5 gene polymorphisms with osteoarthritis in Chinese Han population: a community-based case-control study. *Rheumatol Int*. 2013 Nov;33(11):2893-7. doi: 10.1007/s00296-012-2506-1. Epub 2012 Sep 9.
13. Zhou X, Jiang L, Zhang Y, et al. Genetic variation of aggrecanase-2 (ADAMTS5) in susceptibility to osteoarthritis. *Braz J Med Biol Res*. 2019 Jan 10;52(2):e8109. doi: 10.1590/1414-431X20188109.
14. Kao CC, Hsu HE, Chen YC, et al. The Decisive Case-Control Study Elaborates the Null Association between ADAMTS5 rs226794 and Osteoarthritis in Asians: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 28;12(12):1916. doi: 10.3390/genes12121916.
15. El Khoury L, Posthumus M, Collins M, et al. Polymorphic variation within the ADAMTS2, ADAMTS14, ADAMTS5, ADAM12 and TIMP2 genes and the risk of Achilles tendon pathology: a genetic association study. *J Sci Med Sport*. 2013 Nov;16(6):493-8. doi: 10.1016/j.jsams.2013.02.006. Epub 2013 Mar 11.
16. Perera RS, Dissanayake PH, Senarath U, et al. Single Nucleotide Variants of Candidate Genes in Aggrecan Metabolic Pathway Are Associated with Lumbar Disc Degeneration and Modic Changes. *PLoS One*. 2017 Jan 12; 12(1):e0169835. doi: 10.1371/journal.pone.0169835. eCollection 2017.
17. Huo JZ, Ji XH, Su ZY, et al. Association of ADAMTS4 and ADAMTS5 polymorphisms with musculoskeletal degenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018 Nov 30;38(6):BSR20181619. doi: 10.1042/BSR20181619. Print 2018 Dec 21.
18. Canbek U, Imerci A, Kara M, et al. Polymorphisms in ADAMTS4 and ADAMTS5 are not linked to susceptibility to knee osteoarthritis in the Turkish population. *Genet Mol Res*. 2016 Aug 19;15(3). doi: 10.4238/gmr.15038264.
19. Creamer KM, Partridge JF. RITS-connecting transcription, RNA interference, and heterochromatin assembly in fission yeast. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2011 Sep-Oct;2(5): 632-46. doi: 10.1002/wrna.80. Epub 2011 Mar 23.
20. Weng K, Luo M, Dong D. Elucidation of the Mechanism by Which a ADAMTS5 Gene MicroRNA-Binding Site Single Nucleotide Polymorphism Affects the Risk of Osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2020 Aug; 24(8):467-77. doi: 10.1089/gtmb.2020.0067. Epub 2020 Jul 17.
21. [https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/~miRTarBase/miRTarBase\\_2022](https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/~miRTarBase/miRTarBase_2022)
22. Tyurin A, Shapovalova D, Gantseva H, et al. Association between miRNA Target Sites and Incidence of Primary Osteoarthritis in Women from Volga-Ural Region of Russia: A Case-Control Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul 6;11(7):1222. doi: 10.3390/diagnostics11071222.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
03.11.2022/27.12.2022/10.01.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнялась в рамках программы деятельности Евразийского научно-образовательного центра мирового уровня за счет средств субсидии в области науки из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых-аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса – НОЦ-ГМУ-2021).

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was carried out within the framework of the program of activities of the world-class Eurasian Scientific and Educational Center and was financed from the budget of the Republic of Bashkortostan by subsidy in the field of science for state support of young postgraduate students (competition code – REC-GMU-2021).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ахиярова К.Э. <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>  
Хусаинова Р.И. <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>  
Ялаев Б.И. <https://orcid.org/0000-0003-4337-1736>  
Тюрин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>