© В. М. Скрипник, Д. С. Аветіков, І. В. Бойко

УДК 617. 51/. 53-003. 9-084

В. М. Скрипник, Д. С. Аветіков, І. В. Бойко

ГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО УТВОРЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Дана робота є фрагментом теми «Оптимізація консервативного та хірургічного лікування хворих, що мають дефекти та деформації тканин щелепно-лицевої ділянки», №державної реєстрації 0110U004629.

Вступ. За останні роки спостерігається зростання різних видів ушкоджень шкіри, і перш за все це утворення патологічних рубцевозмінених тканин після оперативних втручань [1].

Одним із сучасних підходів до ранньої діагностики патологічних змін шкіри є пошук генетичних детермінант розвитку структурних змін компонентів екстрацелюлярного матриксу, а саме еластину [2].

На сьогодні багатьма дослідженнями підтверджено, що в результаті порушення, внутрішньогенних делецій або точкових мутацій в гені еластину, розвиваються такі захворювання, як суправальвулярний аортальний стеноз, субарахноідальні аневризми [4, 5].

Метою роботи було визначити роль поліморфізма гена еластина в механізмі виникнення патологічних рубців.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 38 пацієнтів віком від 18 до 65 років, що знаходилися на стаціонарному і амбулаторному лікуванні після планових хірургічних втручань з 2008 року по 2012 рік. За анамнестичними даними та клінічними спостереженнями хворі були розподілені на групи: хворі з наявністю патологічних рубців (n=18), та група порівняння (n=20). Згідно класифікації Резникової А. Є., 1999 [3]. до патологічних рубців відносили гіпертрофічні та келоїдні рубці.

Наявність поліморфізму гену еластину визначалася у g28197A>G гену еластину. Дослідження проводилося на базі науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

Результати досліджень та їх обговорення. Розподіл частот генотипів та алелей поліморфізму g28197A>G гену еластину (ELN) в основній групі хворих наведено в **таблиці 1.**

Наявність «дикого типу» генотипу спостерігали у 33,3% хворих основної групи, частота гетерозиготного генотипу складала 38,9%, а гомозиготний генотип за мутантною алеллю зустрічався у 27,8% хворих даної групи. Частоти алелей A і G складали 52,8% та 47,2%, а носіями алелей (співвідношення кількості осіб з даною алеллю до загальної кількості осіб в групі) A і G були 72,2% та 61,1% осіб, відповідно.

Таблиця 1

Розподіл частот генотипів і алелей поліморфізму g28197A>G гену ELN серед хворих основної групи та групи порівняння, % (n)

Генотип, алель	Основна група (n=18)	Група порівняння (n=20)
AA	33,3 (6)	65,0 (13)
AG	38,9 (7)	30,0 (30)
GG	27,8 (5)	5,0 (1)
A	52,8 (19/36)	80,0 (32/40)
G	47,2 (17/36)	20,0 (8/40)

Таблиця 2

Внутрішньогруповий аналіз розподілу частот генотипів і алелей поліморфізму g28197A>G гена ELN

Показник	Основна група (n=18)	Група порівняння (n=20)
χ^2-Пірсона з поправкою Ієйтса, df=1	0,5736	0,0068
Значення G статистики (G)	1,10426	0,004
Число ступенів свободи для G (V)	1,92	0,59
Критичний рівень значення G для p=0,05 (Xa²(v))	5,87	2,55
Частота алелі (p)	0,528	0,8
Частота алелі (q)	0,472	0,2
Нормоване відхилення Hobs від Hex (коефіцієнт інбридингу популяції) (F)	0,2198	2
Адекватне врахування рідкісних алелей (показник μ)	1,998	0,0625
Частка рідкісних алелей (h)	0,001	1,8
χ^2-Пірсона з поправкою Ієйтса, df=1Ё	0,5736	0,1

Внутрішньогруповий розподіл частот генотипів поліморфізму g28197A>G гену еластину в основній групі хворих відповідав теоретично очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (згідно значенням χ^2-Пірсона з поправкою Ієйтца и G статистики) (**табл. 2**).

Спостерігався нерівномірний розподіл алелей, так як показник адекватного врахування рідкісних алелей менше двох ($\mu<2$), на що також вказував показник частки рідкісних алелей ($h>0$).

Частота гомозиготного генотипу AA гену ELN в групі порівняння склала 65%, гетерозиготний генотип AG зустрічався з частотою 30%, частота мутантного генотипу GG – 5,0% (**табл. 1**). Алель A зустрічалась у 80,0%, а алель G у 20,0% хворих даної групи. Носійство A алелі визначено в 81,5% осіб, а T алелі – у 65,8%.

Розподіл частот генотипів поліморфізму g28197A>G гену еластину серед хворих групи порівняння відповідав теоретично очікуваному згідно із законом Харді-Вайнберга ($\chi^2=0{,}0068$, df=1).

При аналізі нормованого відхилення гетерозиготності, що спостерігається (Hobs) від очікуваної (Hex) – коефіцієнт інбридингу популяції (F) – склав менше 0, що відображає наявність незначної недостатності гетерозигот. Адекватність врахування рідкісних алелей в групі порівняння достатня та відповідає нерівномірному розподілу алелей ($\mu<2$).

При порівнянні частот генотипів AA, AG та GG між хворими основної групи та групи порівняння було виявлено тенденцію до відмінності. Рівень значущості, що отриманий точним тестом Фішера складав >0,05 та <0,1 (p= 0,062).

Аналіз алельних частот показав, що алель G достовірно частіше зустрічалась в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців ($\chi^2=5{,}19$, p=0,023). Виявлено достовірну залежність між наявністю поліморфної алелі G та підвищеним ризиком утворення патологічних рубців (ВШ= 3,58, 95% ДІ= 1,3-9,87, p= 0,023). Розглядаючи отримані результати можливо припустити, що наявність у хворого алелі G поліморфізму g28197A>G в гені ELN є одним із факторів розвитку схильності до утворення патологічних рубців в процесі рубцювання ран.

Висновок. Таким чином, внаслідок накопичення дефектних волокон тропоеластину, при наявності мутантної алелі G в гені ELN, відбувається порушення рівноваги в структурі ЕЦМ, що є одним із факторів розвитку патологічних рубців.

Перспективи подальших досліджень. Визначення даного поліморфізму є перспективним для проведення профілактичних заходів вже на ранніх стадіях загоєння післяопераційних ран з метою попередження виникнення патологічних рубців.

Література

1. Аветіков Д. С. Особливості будови та біомеханічних властивостей сполучнотканинних структур голови / Д. С. Аветіков // Вісник морфології. – 2010. – №16(3). – С. 721-726.
2. Скрипник В. М. Поліморфізм G28197A>G гену еластину визначає схильність до утворення патологічних рубців / В. М. Скрипник, І. П. Кайдашев, О. А. Шликова, Д. С. Аветіков // Проблеми екології і медицини. – 2012. – Т. 16, №5-6. – С. 61-64.
3. Резникова А. Е. Клинико-морфологические особенности лечения, профилактики рубцов лица и шеи у детей : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук : спец. 14. 00. 27 «Хирургия» / А. Е. Резникова. – М., 1999. – 26 с.
4. Cho Michael H. Analysis of Exonic Elastin Variants in Severe, Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Michael H. Cho, Dawn M. Ciulla, Barbara J. Klanderman [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 40(6). – P. 751–755.
5. Curran M. E. The elastin gene is disrupted by a translocation causing supravalvular aortic stenosis / M. E. Curran, D. L. Atkinson, A. K. Ewart [et al.] // *Cell.* – 1993. – Vol. 73. – P. 159-168]

УДК 617. 51/. 53-003. 9-084

ГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО УТВОРЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ

Скрипник В. М., Аветіков Д. С., Бойко І. В.

Резюме. Аналіз алельних частот показав, що алель G достовірно частіше зустрічалась в групі хворих, що схильні до утворення патологічних рубців ($\chi^2=5{,}19$, p=0,023). Виявлено достовірну залежність між наявністю поліморфного алеля G та підвищеним ризиком утворення патологічних рубців (ВШ= 3,58, 95% ДІ= 1,3-9,87, p= 0,023). Розглядаючи отримані результати можливо припустити, що наявність у хворого мутантної алелі G при місенс мутації g28197A>G в гені ELN є одним із факторів розвитку схильності до утворення патологічних рубців в процесі рубцювання ран.

Ключові слова: поліморфізм, ген еластину, патологічні рубці.

УДК 617. 51/. 53-003. 9-084

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СКЛОННОСТИ К ОБРАЗОВАНИЮ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ

Скрыпник В. М., Аветиков Д. С., Бойко И. В.

Резюме. Анализ аллельных частот показал, что аллель G достоверно чаще встречалась в группе больных, склонных к образованию патологических рубцов ($\chi2$= 5,19, p= 0,023). Выявлено достоверную зависимость между наличием полиморфного аллеля G и повышенным риском образования патологических

рубцов (ВШ = 3,58, 95 % ДИ = 1,3-9,87, p = 0,023). Рассматривая полученные результаты возможно предположить, что наличие у больного аллели G полиморфизма g28197A > G в гене ELN является одним из факторов развития склонности к образованию патологических рубцов в процессе рубцевания ран.

Ключевые слова: полиморфизм, гена эластина, патологические рубцы.

UDC 617. 51/. 53-003. 9-084

Genetic Reasoning to the Fomation of Pathological Scars

Skrypnyk V. M., Avetikov D. S., Boyko I. V.

Abstract. Breaking the skin leads to scarring. Regulation of the process depends on many factors. Factors due to the depth and area of damage, for a period of wound healing process, the cause of the traumatic agent, decreased immunity, endocrinopathy, anemia, impaired associative microflora, reducing microcirculation and local hemodynamics.

Many authors have focused on the notion of “a tendency to form”, but did not cover the fundamental determination of this term.

Abnormal scars were divided into three groups: a real keloid, false keloid and hypertrophic scar. This keloid occurs for no apparent reason, which gives reason to think about the predisposition to develop it for individuals. Unreal keloid can occur at any pre-damaged area of the body and on the site of the former scar with the transition to healthy skin.

We have justified the term’ tendency to pathological scarring with clinical, morphological and genetic point of view.

The aim of the work was to develop an optimal method of preventing postoperative pathological scarring in patients who are prone to their formation.

The object of the study: 18 patients who were treated after the planned interventions are prone to abnormal scarring.

To determine the elastin gene polymorphism in exon 20 g28197 A > G we carried out the selection of genomic DNA from venous blood of the subjects with a set of «DNA -express- blood.»

Elastin is a major component of the extracellular matrix (ECM) of the skin. Any structural, hereditary or acquired defects and or metabolism in ECM can cause cell and tissue changes that lead to the development or progression of the disease. To determine the role of genetic factors in the process of pathological scarring wounds studied polymorphism g28197A > G in exon 20 of the gene elastin in groups of patients who are prone to the formation of pathological scars that are functionally active in the areas of the face and neck, and not prone to the formation of pathological scars.

Analysis of allele frequencies showed that the G allele was significantly more common in patients who are prone to abnormal scarring. We found a significant relationship between the presence of the polymorphic allele G and an increased risk of abnormal scarring.

The study involved 38 patients aged 18 to 65 who were in inpatient and outpatient treatment after elective surgical interventions for various diseases, primary surgical treatment of wounds in different topographic and anatomic sites of the head and neck. According to the anamnesis and clinical observations of the process of scarring wounds patients were divided into groups: patients with the presence of pathological scars (study group (n = 18)), which are often situated in functionally active areas of face and neck, and patients with no pathological scarring (comparison group (n = 20)). Analysis of allele frequencies showed that the G allele was significantly more common in patients who are prone to the formation of pathological scars ($\chi 2$ = 5,19, p = 0,023). A reliable correlation between the presence of polymorphic allele G and increased risk of formation of pathological scars (HS = 3. 58, 95 % CI = 1,3-9,87, p = 0. 023). Considering these results may suggest that the presence of the patient’s mutant allele G at misens mutations g28197A > G in the gene ELN is a factor of susceptibility to the formation of pathological scars in the process of scarring wounds.

Key words: polymorphism, gene elastin, abnormal scars.

Рецензент – проф. Соколов В. М.

Стаття надійшла 27. 01. 2014 р.