



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 2800/102 (2017.08); G01N 2800/52 (2017.08); G01N 33/50 (2017.08); C12Q 1/6804 (2017.08); C12Q 1/6827 (2017.08); C12Q 1/6844 (2017.08); C12Q 1/6858 (2017.08); C12Q 2565/125 (2017.08); C12Q 2600/118 (2017.08); C12Q 2600/156 (2017.08)

(21)(22) Заявка: 2017101782, 19.01.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
19.01.2017Дата регистрации:  
05.03.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.01.2017

(45) Опубликовано: 05.03.2018 Бюл. № 7

Адрес для переписки:

672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Читинская  
медицинская академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Мироманов Александр Михайлович (RU),  
Забелло Трофим Васильевич (RU),  
Мироманова Наталья Анатольевна (RU),  
Страмбовская Наталья Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования Читинская государственная  
медицинская академия Министерства  
здравоохранения российской федерации (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2600860 C2, 27.10.2016. RU  
2249210 C2, 27.03.2005. LAKATOS P.L. et al.  
Interaction between seroreactivity to microbial  
antigens and genetics in Crohn's disease: is there  
a role for defensins? Tissue Antigens. 2008 Jun;  
71(6): 552-559. Epub 2008 Apr 7. ПЕТРОВ А.  
А. и др. Генетический полиморфизм CD14,  
TNF $\alpha$  и FCGR2A у больных гриппом А  
H1N1 в (см. прод.)

## (54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО КОКСАРТРОЗА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к травматологии, ортопедии и ревматологии, и предназначено для прогнозирования развития идиопатического коксартроза. У пациента выделяют ДНК, выявляют SNP генов FCGR2A His166Arg, DEFB1 G52A и G20A, IL4 C589T. При выявлении двух и

более сочетаний носительства мутантных генотипов -166Arg/Arg FCGR2A; -52A/A DEFB1; -20A/A DEFB1; -589T/T IL4 прогнозируют высокую вероятность развития идиопатического коксартроза. Изобретение обеспечивает повышение точности прогноза развития идиопатического коксартроза. 1 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

Забайкальском крае. Медицинская иммунология: Официальный журнал Санкт-Петербургского регионального отделения Российской Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. 2011; 13(1): 83-86.

RU 2 646 456 C1

RU 2 646 456 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G01N 33/50* (2006.01)  
*C12Q 1/68* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*G01N 2800/102* (2017.08); *G01N 2800/52* (2017.08); *G01N 33/50* (2017.08); *C12Q 1/6804* (2017.08); *C12Q 1/6827* (2017.08); *C12Q 1/6844* (2017.08); *C12Q 1/6858* (2017.08); *C12Q 2565/125* (2017.08); *C12Q 2600/118* (2017.08); *C12Q 2600/156* (2017.08)

(21)(22) Application: **2017101782, 19.01.2017**(24) Effective date for property rights:  
**19.01.2017**Registration date:  
**05.03.2018**

Priority:

(22) Date of filing: **19.01.2017**(45) Date of publication: **05.03.2018** Bull. № 7

Mail address:

**672000, g. Chita, ul. Gorkogo, 39a, Chitinskaya  
meditsinskaya akademiya, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Miromanov Aleksandr Mikhajlovich (RU),  
Zabello Trofim Vasilevich (RU),  
Miromanova Natalya Anatolevna (RU),  
Strambovskaya Natalya Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya Chitinskaya gosudarstvennaya  
meditsinskaya akademiya Ministerstva  
zdravookhraneniya rossijskoj federatsii (RU)****(54) METHOD FOR PREDICTION OF SELF-EXISTING COXARTHROSIS DEVELOPMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: DNA is isolated from the patient, the SNP of FCGR2A His166Arg, DEFB1 G52A and G20A, IL4 C589T genes is detected. When two or more combinations of possessed mutant genotypes -166Arg/Arg FCGR2A; -52A/A DEFB1; -20A/ADEFB1;

-589T/T IL4 are detected, a high probability of self-existing coxarthrosis is predicted.

EFFECT: increased accuracy of self-existing coxarthrosis development prediction.

1 tbl, 5 ex

**C 1**  
**2 6 4 6 4 5 6**  
**R U**

**R U**  
**2 6 4 6 4 5 6**  
**C 1**

Изобретение относится к медицине, а именно к травматологии и ортопедии и ревматологии, и может быть использовано для прогнозирования развития идиопатического коксартроза.

5 Коксартроз является наиболее распространенным заболеванием суставов в настоящее время [1, 2]. Остеоартроз тазобедренного сустава в 60% случаев приводит к снижению работоспособности, в 11,5% - к инвалидности и почти в 80% необходимости проведения первичной артропластики сустава. Почти 200000 тотального эндопротезирования тазобедренного сустава проводится ежегодно в США. Все это свидетельствует о высокой медицинской и социальной значимости данного заболевания, которое не только  
10 значительно ухудшает качество жизни больного, но и приводит к большим социально-экономическим затратам [3].

Таким образом, предвидение (predictive) возможного развития данного заболевания является важным аспектом современной медицины [4].

Известен «Способ прогнозирования риска возникновения остеоартроза у лиц с гипермобильностью суставов» [5], основанный на определении объема движений в суставах кистей с помощью 9 тестов и выявлении из анамнеза жизни возраст дебюта суставных болей с последующим определением наличия симптома «щелкающего» бедра. При наличии у лиц с гипермобильностью суставов дебюта суставных болей в возрасте до 38 лет и четырех и более выполненных тестов на объем движений в суставах  
20 кистей риск возникновения остеоартроза составляет 100%, у лиц с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, наличием двух и более выполненных тестов на объем движений в суставах кистей риск возникновения остеоартроза составляет 69,6%, у лиц с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, выполнением менее двух тестов на объем движений в  
25 суставах кистей и наличием симптома «щелкающего» бедра риск возникновения остеоартроза составляет 25%, у лиц с гипермобильностью суставов, дебютом суставных болей в возрасте 38 лет и более, выполнением менее двух тестов на объем движений в суставах кистей при отсутствии симптома «щелкающего» бедра риск возникновения остеоартроза составляет 0%.

30 Данный способ недостаточно объективен, так как, во-первых, встречаемость данного синдрома в популяции составляет немногим более 10% [6]; во-вторых, используемые параметры являются субъективными и не учитывается молекулярно-генетическая составляющая патогенеза развития остеоартроза [7].

Известен «Способ ультразвуковой диагностики ранних стадий остеоартроза тазобедренного сустава» [8], основанный на ультразвуковом определении плотности передненаружного участка суставной губы вертлужной впадины, и при плотности 24-28 условных единиц диагностируют первую стадию заболевания, при плотности 29-32 условных единиц диагностируют первую стадию заболевания, а при отсутствии патологии в суставе плотность губы вертлужной впадины в изучаемом участке  
40 составляет 20-23 условных единиц.

Однако в известном способе диагностика заболеваний тазобедренного сустава с применением методики ультразвукового сканирования не является предиктивной, а подтверждает лишь уже развившиеся дегенеративно-дистрофические процессы в суставе, к тому же не учитывается один из наиболее важных патогенетических факторов развития  
45 остеоартроза - генетическая предрасположенность [7].

Известен «Способ прогнозирования предрасположенности к развитию и тяжести течения деформирующего артроза коленного сустава у взрослых» [9], основанный на определении наличия генотипа, гомозиготного по функционально неполноценному

аллелю t, гена рецептора 1,25-дигидроксивитамина D3 (VDR) и расчете коэффициента соотношения шансов (OR), показывающего, во сколько раз выше вероятность возникновения тяжелой формы дегенеративно-дистрофического поражения коленного сустава у пациентов с неблагоприятным генотипом.

5 Однако генетические исследования (мета-анализ) носительства различных полиморфизмов гена VDR, в том числе и полиморфизма Taq I, в европеоидной и азиатской расах, проведенные Lee Y.H. и соавт. (2009) у 3372 пациентов, не выявили статистически значимой ассоциации с предрасположенностью к остеоартрозу [10].

10 Описан способ прогнозирования предрасположенности к развитию посттравматического остеоартроза коленного сустава [11], основанный на проведении генотипирования полиморфизма rs2276109(A-82G) гена MMP-12, и при выявлении генотипа GG диагностируют генетическую предрасположенность к развитию посттравматического остеоартроза коленного сустава.

15 Однако, во-первых, данный способ отражает возможное прогнозирование только посттравматических остеоартрозов, составляющих по данным разных авторов - 9-25% от всех гонартрозов, на которые приходится лишь 34% в структуре заболеваний суставов [12]; во-вторых, доказано, что любое повреждение сустава впоследствии всегда приводит к развитию деструктивного процесса [13], что само по себе предполагает возможное развитие артроза в будущем и необходимость проведения профилактических  
20 мероприятий по его предупреждению, а в-третьих, не совсем специфичный, поскольку при его использовании учитывается только лишь один генетический полиморфизм матриксной металлопротеиназы 12, участвующей во многих патологических процессах макроорганизма: - ангиогенезе и воспалении, как предиктор сужения коронарных артерий при сердечной недостаточности и диабете [14]; - в онкопатологии, как маркер  
25 риска развития новообразований [15]; - при заболеваниях легких [16]; - инфекционной патологии [17], что не совсем точно отражает многокомпонентный механизм развития остеоартроза, в том числе и посттравматической этиологии [13].

Для повышения точности прогноза развития коксартроза в венозной крови больных при поступлении определяют SNP гена FCGR2A(His166Arg), SNP гена DEFB1(G52A),  
30 SNP гена DEFB1(G20A) и SNP гена IL4(C589T), и при выявлении различных сочетаний носительства их мутантных генотипов (-166Arg/Arg гена FCGR2A; -52A/A гена DEFB1; -20A/A гена DEFB1; -589T/T гена IL4) прогнозируют развитие идиопатического коксартроза.

Способ выполняют следующим образом.

35 У пациента осуществляют забор 5,0 мл крови из локтевой вены в цитратную пробирку и выполняют молекулярно-генетический анализ образцов ДНК. Для исследования выбирают точковую мутацию FCGR2A в позиции 166 (His>Arg), мутацию DEFB1 в позиции 52 (G>A), мутацию DEFB1 в позиции 20 (G>A) и мутацию IL4 в позиции 589 (C>T). Амплификацию фрагмента исследуемых генов проводят в термоцикле (модель  
40 Ре «Бис» - M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе используют стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализацию продуктов амплификации выполняют с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете [18].

45 Полученные данные трактуют следующим образом. При выявлении любого сочетания носительства их мутантных генотипов (-166Arg/Arg гена FCGR2A; -52A/A гена DEFB1; -20A/A гена DEFB1; -589T/T гена IL4) прогнозируют высокую вероятность развития идиопатического коксартроза, а отсутствие сочетания носительства данных генотипов

либо наличие одного из вышеуказанных мутантных генотипов свидетельствует о низкой предрасположенности к данному заболеванию.

Обнаружено, что FCGR2A (CD32) входит в группу рецепторов для Fc - конца иммуноглобулинов класса G. Данный рецептор локализован на моноцитах, гранулоцитах, эозинофилах, макрофагах и В-лимфоцитах и способствует взаимодействию с иммуноглобулинами и как следствие, к развитию ответной реакции в виде активации макрофагов, сопровождаемой синтезом цитокинов и других биологически активных молекул. Работ по изучению влияния полиморфизма гена FCGR2A(His166Arg) на развитие остеоартрозов авторами не выявлено, однако отмечено, что сочетанное носительство генотипа -166Arg/Arg гена FCGR2A с генотипом -159C/C гена CD14 у пациентов с гриппом АН1N1 приводило к молниеносному течению и летальному исходу [19].

В последнее время большое внимание уделяется изучению факторов врожденного иммунитета, в частности противомикробным пептидам, к которым относятся дефенсины.  $\beta$ -дефенсины обладают широким спектром противобактериальной, противовирусной и противогрибковой активности, участвуют в хемотаксисе, в индукции адаптивного иммунитета, в созревании дендритных клеток и пр.  $\beta$ -дефенсин 1 кодируется геном DEFB1, который локализуется на коротком плече хромосомы 8 в локусе 8p22-23 в кластере  $\beta$ -дефенсинов. Полиморфизм гена DEFB1 может быть ассоциирован с выраженностью продукции  $\beta$ -дефенсина 1 на уровне слизистых оболочек, поэтому данным полиморфизмом можно объяснить различную восприимчивость к заболеваниям инфекционного генеза [20]. Установлено, что полиморфные маркеры DEFB1 (-20G/A, -44C/G, -52G/A) ассоциированы с широким спектром заболеваний (ВИЧ-1-инфекцией, сепсисом, инфекцией, вызванной *C. albicans*, *P. aeruginosa* и др.). Таким образом, можно сделать предположение, что полиморфные маркеры могут быть связаны со сниженными (неполноценными) реакциями врожденного иммунитета за счет дефектов в генах, что приводит к снижению экспрессии дефенсинов и тем самым способствует уменьшению защиты на уровне слизистых оболочек и развитию патологии [21].

Показано, что наличие гомозиготного генотипа -589T/T гена IL4 сопровождается сниженной продукцией цитокина IL-4, что в свою очередь способствует длительному сохранению повышенного содержания провоспалительных цитокинов и, соответственно, прогрессированию воспаления, что неумолимо приводит к деструктивным процессам в тканях [22].

Согласно исследованиям последних лет ведущая роль в развитии заболеваний отводится наследственным факторам. Генетически запрограммированный повышенный или пониженный синтез белков сказывается на способности иммунной системы человека реагировать на развитии целого ряда иммунопатологических процессов [23, 24], в том числе и развитие остеоартрозов [25]. Вследствие вышесказанного выявление ассоциации той или иной патологии с определенным генотипом в конечном итоге может дать возможность для создания базы данных, позволяющей сделать долгосрочный индивидуальный прогноз для конкретного лица и провести необходимые терапевтические мероприятия для предотвращения развития осложнений заболевания или снижения тяжести его протекания [18].

Способ прогнозирования развития коксартроза иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Пациент И., 58 лет, госпитализирован на плановое оперативное лечение с диагнозом: Идиопатический правосторонний коксартроз III ст., НФС II ст. Коксалгия. (МКБ-10 - M16.1). Сопутствующий: Атеросклероз аорты, мозговых артерий.

Симптоматическая гипертензия. При поступлении пациенту произведено исследование SNP гена FCGR2A(His166Arg), SNP гена DEFB1(G52A), SNP гена DEFB1(G20A) и SNP гена IL4(C589T). Установлено, что пациент является носителем генотипа -166Arg/Arg гена FCGR2A, генотипа -52G/A гена DEFB1, генотипа -20G/G гена DEFB1 и генотипа -589T/T гена IL4, что подтверждает доводы авторов о влиянии сочетания исследуемых мутантных гомозигот на развитие коксартроза.

Пример 2. Пациент Д., 38 лет, госпитализирован на плановое оперативное лечение с диагнозом: Идиопатический двусторонний коксартроз III-IV ст., НФС III ст. Коксалгия больше слева. (МКБ-10 - M16.1). В первые сутки пациенту произведено исследование SNP гена FCGR2A(His166Arg), SNP гена DEFB1(G52A), SNP гена DEFB1(G20A) и SNP гена IL4(C589T). Установлено, что пациент является носителем 3 мутантных гомозигот исследуемых генов - генотипа -166Arg/Arg гена FCGR2A, генотипа -52A/A гена DEFB1, генотипа -20G/A гена DEFB1 и генотипа -589T/T гена IL4, что может свидетельствовать о влиянии мутантных гомозигот на более раннее и быстро прогрессирующее течение данного заболевания.

Пример 3. Резидент из группы контроля - В., 62 лет, имеющийся диагноз: ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Атеросклероз аорты, мозговых артерий. Симптоматическая гипертензия. Каких-либо симптомов и синдромов поражения суставов не выявлено. При исследовании у данного человека SNP гена FCGR2A (His166Arg), SNP гена DEFB1(G52A), SNP гена DEFB1(G20A) и SNP гена IL4(C589T), зафиксировано носительство только 1 мутантной гомозиготы исследуемых генов - генотип -20A/A гена DEFB1. Данный факт свидетельствует о низкой предрасположенности к развитию коксартроза.

Пример 4. Резидент из группы контроля - М., 60 лет, имеющийся диагноз: ИБС. Прогрессирующая стенокардия напряжения II ф. кл. H2A. Атеросклероз аорты, мозговых артерий. Симптоматическая гипертензия. Каких-либо симптомов и синдромов поражения суставов не зарегистрировано. При исследовании у данного человека SNP гена FCGR2A(His166Arg), SNP гена DEFB1(G52A), SNP гена DEFB1(G20A) и SNP гена IL4(C589T) - носительства мутантных гомозигот изучаемых генов не выявлено.

Пример 5. В качестве объекта исследования использованы образцы периферической крови 100 неродственных пациентов с идиопатическим остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии, русской национальности, проживающие на территории Забайкальского края и получившие высокотехнологичную медицинскую помощь (тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава) в травматологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Чита-2». Контрольная группа была представлена 100 пациентами аналогичного возраста, национальности и ареала проживания. Критерии исключения - другие виды остеоартрозов (посттравматические, ревматоидные, подагрические и пр.), острые и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, остеопороз. Распределение носительства генотипов исследуемых полиморфизмов представлено в таблице. Зафиксировано, что все исследуемые генотипы имели статистическую значимость различий между группой пациентов с идиопатическими коксартрозами и группой контроля: - генотип -166Arg/Arg гена FCGR2A ( $\chi^2$  - 99,2,  $p < 0,0001$ , OR - 255,2); - генотип -52A/A гена DEFB1 ( $\chi^2$  - 58,7,  $p < 0,0001$ , OR - 11,2); - генотип -20A/A гена DEFB1 - ( $\chi^2$  - 42,2,  $p < 0,0001$ , OR - 8,3); - генотип -589T/T гена IL4 ( $\chi^2$  - 49,7,  $p < 0,0001$ , OR - 25,2) (табл.).

При детальном персонифицированном анализе состава выявленных полиморфизмов в группе с коксартрозами отмечено, что при одновременном носительстве 3 и 4

мутантных гомозигот исследуемых полиморфизмов, отмечается более раннее развитие заболевания (до 40 лет) и его быстрое прогрессирование, в то время как у лиц контрольной группы носительство 2 и более мутантных гомозигот изучаемых SNP генов не выявлено.

5 Следовательно, выявление генотипа -166Arg/Arg гена FCGR2A, генотипа -52A/A гена DEFB1, генотипа -20A/A гена DEFB1 и генотипа -589T/T гена IL4 у резидентов позволяет прогнозировать развитие идиопатического коксартроза, что санкционирует возможность проведения превентивных профилактических мероприятий и предотвращения развития данного социально значимого заболевания.

10 Источники информации

1. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2015 году : сборник / под ред. С.П. Миронова. - М. : Телер, 2016. - 145 с.

2. Osteoarthritis of the knee and hip. Part I : etiology and pathogenesis as a basis for  
15 pharmacotherapy / AleemAdatia, K.D. Rainsford, Walter F. Kean // Journal of Pharmacy and Pharmacology. - 2012. - №5. - P. 617-625.

3. Osteoarthritis I : epidemiological risk factors and historical / Buchanan WW, Kean WF // Inflammopharmacology. - 2002. - № 10. - P. 5-21, The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain / Hunter DJ // MedClin North Am. - 2009. - №93. - P. 83-100.

4. Правительство РФ. Об утверждении стратегии развития медицинской науки в  
20 Российской Федерации на период до 2025 года : распоряжение №2580-р от 28.12.2012 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс, 2012. - Режим доступа : www.consultant.ru (дата обращения: 27 июля 2015).

5. Патент №2558990, РФ, МПК А61В 5/11, А61В 5/103. Способ прогнозирования  
25 риска возникновения остеоартроза у лиц с гипермобильностью суставов / Н.В. Коншу, И.А. Викторова ; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия». №2014132991 ; заявл. 11.08.2014 ; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 22. - 9 с.

6. Поворознюк В.В. К вопросу о синдроме гипермобильности суставов [Электронный  
30 ресурс] / В.В. Поворознюк, Е.И. Подлианова // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2012. - №1(05). - Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/30448>. - Дата обращения : 14.12.2016.

7. Chapman K. Genetic factors in OA pathogenesis / K. Chapman, A.M. Valdes // Bone. - 2012. - Vol. 51. - P. 258-264.

8. Патент №2321350, РФ, МПК А61В 8/00. Способ ультразвуковой диагностики  
35 ранних стадий остеоартроза тазобедренного сустава / Н.В. Сазонова, Е.А. Волокитина, Л.В. Мальцева; заявитель и патентообладатель ФГУ «РНЦ «ВТО имени акад. Г.А. Илизарова». - №2006137731 ; заявл. 25.10.2006 ; опубл. 10.04.2008, бюл. № 10. - 8 с.

9. Патент №2249210, РФ, МПК G01N 33/48, C12Q 1/68. Способ прогнозирования  
40 предрасположенности к развитию и тяжести течения деформирующего артроза коленного сустава у взрослых / Н.Н. Корнилов и [др.] ; заявитель и патентообладатель ГУН «Российский НИИ травматологии и ортопедии им. РР. Вредена». №2003104858 ; заявл. 17.02.2003 ; опубл. 20.08.2004, бюл. №9. - 6 с.

10. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Vitamin D receptor TaqI, BsmI and ApaI  
45 polymorphisms and osteoarthritis susceptibility : A metaanalysis // Joint Bone Spine. - 2009. Vol. 76. - P. 156-161.

11. Патент №2600860, РФ, МПК G01N 33/50, C12Q 1/68. Способ прогнозирования предрасположенности к развитию посттравматического остеоартроза коленного сустава

/ В.В. Внуков и [др.] ; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». № 2014153254 ; заявл. 25.12.2014 ; опубл. 27.10.2016, бюл. №30. - 11 с.

12. Макушин В.Д. Лечение посттравматического гонартроза / В.Д. Макушин, О.К. Чегуров // Гений ортопедии. - 2008. - №1. - С. 27-32.

5 13. Ортопедия : национальное руководство / под ред. С.П. Миронова, Г.П. Котельникова. - ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 840 с.

14. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease / S. Jormsjo, S. Ye, J. Moritz et al. // Circ. Res. - 2000. - Vol. 86. - P. 998-1003.

10 15. Genetic polymorphisms in the matrix metalloproteinase 12 gene (MMP12) and breast cancer risk and survival: the Shanghai Breast Cancer Study / A. Shin, Q. Cai, X.-O. Shu et al. // Breast Cancer Res. - 2005. - Vol. 7, No. 4. - R506-512.

16. Genetic variation in TIMP1 but not MMPs predict excess FEV1 decline in two general population based cohorts / C.C. Van Diemen, D.S. Postma, M. Siedlin-ski et al. // Respiratory  
15 Res. - 2011. - Vol. 12:57. - P. 1-8.

17. Мироманова Н.А. Патогенетические особенности гриппа АН1N1 pdm 09 у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03 / Мироманова Наталья Анатольевна. - Чита, 2015. - 42 с.

18. Полиморфизм гена TNF- $\alpha$  (G-308A) у больных с гнойно-воспалительными  
20 осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае [Электронный ресурс] / А.М. Мироманов и [др.] // Забайкальский медицинский вестник. - 2013. - №1. - С. 41-45. - Режим доступа : <http://chitgma.ru/zmv2>.

19. Генетический полиморфизм CD 14, TNF $\alpha$  и FCGR2A у больных гриппом АН1N1  
25 в Забайкальском крае / А.А. Петров и [др.] // Медицинская иммунология. - 2011. - №1. - С. 83-86.

20. The complexity of selection at the major primate beta-defensin locus / C.A. Semple, A. Maxwell, P. Gautier et [al.] // BMC Evol. Biol. - 2005. - Vol. 5(1). - P. 32.

21. Ассоциация полиморфных маркеров, локализованных в 5'-нетранслируемой  
30 области гена  $\beta$ -дефенсина DEFB1, с гипертрофией аденоидных вегетаций / О.А. Свитич и [др.] // Вестник РГМУ. - 2012. - №3. - С. 59-62.

22. Миронова О.Б. Некоторые патогенетические механизмы развития хронического травматического остеомиелита при переломах длинных трубчатых костей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Миронова Ольга Борисовна. - Чита, 2015. - 22 с.

23. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - СПб. : Фолиант,  
35 2008. - 552 с.

24. Маленькая молекула и большая болезнь / А.С. Рудой и [др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2009. - №3(27). - С. 166-172.

25. Забелло Т.В. Генетические аспекты развития остеоартроза / Т.В. Забелло, А.М. Мироманов, Н.А. Мироманова // Фундаментальные исследования. - 2015. - №1. - Ч. 9.  
40 - С. 1970-1976.



Таблица

Значения SNP гена FCGR2A(His166Arg), SNP гена DEFB1(G52A), SNP гена DEFB1(G20A) и SNP гена IL4(C589T) в развитии идиопатического коксартроза ( $\chi^2$ ).

Генотип	Группа контроля (n=100)	Группа с идиопатическим коксартрозом (n=100)	Исход
<b>SNP гена FCGR2A(His166Arg)</b>			
His/His	68 (68%)	10 (10%)*	Благоприятный
His/Arg	32 (32%)	34 (34%)*	Благоприятный
Arg/Arg	-	56 (56%)*	Неблагоприятный
<b>SNP гена DEFB1(G52A)</b>			
G/G	54 (54%)	12 (12%)*	Благоприятный
G/A	35 (35%)	30 (30%)*	Благоприятный
A/A	11 (11%)	58 (58%)*	Неблагоприятный
<b>SNP гена DEFB1(G20A)</b>			
G/G	52 (52%)	19 (19%)*	Благоприятный
G/A	36 (36%)	28 (28%)*	Благоприятный
A/A	12 (12%)	53 (53%)*	Неблагоприятный
<b>SNP гена IL4(C589T)</b>			
C/C	73 (73%)	29 (29%)*	Благоприятный
C/T	25 (25%)	37 (37%)*	Благоприятный
T/T	2 (2%)	34 (34%)*	Неблагоприятный

Примечание: \* - статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля (при  $p < 0,05$ ).

#### (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования развития идиопатического коксартроза, включающий исследование крови, выделение ДНК и определение полиморфизма гена, отличающийся тем, что выявляют SNP гена FCGR2A (His166Arg), SNP гена DEFB1 (G52A), SNP гена DEFB1 (G20A) и SNP гена IL4 (C589T) и при выявлении двух и более различных сочетаний носительства их мутантных генотипов (-166Arg/Arg гена FCGR2A; -52A/A гена DEFB1; -20A/A гена DEFB1; -589T/T гена IL4) прогнозируют высокую вероятность развития идиопатического коксартроза.