

Г.В. Шабает

**ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ ГЕНОВ В ОЦЕНКЕ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, ассист. Е.А. Хотько

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

G.V. Shabaev

**POLYMORPHIC GENE LOCUS IN THE ASSESSMENT
OF PREDISPOSITION TO CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Tutor: assistant E.A. Khotko

Department of Biological Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой полигенное заболевание, на риск развития которого могут оказывать влияние генетические факторы. В данной работе рассматриваются однонуклеотидный полиморфизм, расположенный в гене ESR1, как потенциальный маркер оценки риска развития ХОБЛ. Определены генотипы полиморфного локуса PvuII, которые ассоциированы со сниженной вероятностью развития ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм генов.

Resume. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a polygenic disease, the risk of which may be influenced by genetic factors. In this study, a single nucleotide polymorphism located in the ESR1 gene is considered as a potential marker for assessing the risk of COPD development. The genotypes associated with a reduced likelihood of developing COPD of the PvuII polymorphic locus were identified.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, gene polymorphism.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – тяжелая и постоянно прогрессирующая патология легочной ткани, для которой характерно развитие неконтролируемого воспалительного ответа. Поиск причин такого чрезмерного воспаления приводит к пониманию, что синтез провоспалительных белков находится под контролем большого числа транскрипционных факторов, например, стероидных гормонов. При этом эстрогены оказывают провоспалительное действие, в то время как андрогены, обладают противовоспалительной активностью [3]. Эффект женских половых гормонов опосредован связыванием с эстрогеновыми рецепторами 1 и 2 типа, которые кодируются разными генами [2]. Однако строение самого эстрогенового рецептора и его синтез значительно изменяются в ходе появления однонуклеотидных замен в соответствующем гене. Так, полиморфизм PvuII картированы в области интрона 1 гена ER- α (1 типа) [1]. Было обнаружено, что PvuII коррелирует с развитием рака легких и туберкулезом легких [1].

Цель: изучить носительство генотипов полиморфизма PvuII эстрогенового рецептора 1 типа у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезни легких, и оценить связь этого полиморфного локуса с развитием заболевания.

Задачи:

1. Определить репрезентативность исследуемых выборок согласно уравнению

Харди-Вайнберга.

2. Провести сравнительный анализ носительства гомо- и гетерозиготных генотипов полиморфизма RvuII у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей.

3. Оценить связь полиморфного локуса RvuII с развитием хронической обструктивной болезни легких и определить генотипы, влияющие на вероятность развития патологии.

Материалы и методы. В ходе работы были использованы инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Объектом исследования являлись 95 пациентов с установленным диагнозом «хроническая обструктивная болезнь легких», а также 95 клинически здоровых лиц, которые составили группу контроля. При формировании опытной и контрольной групп были использованы ряд критериев включения и исключения. Так, в опытную группу вошли пациенты, которые не имели других бронхолегочных заболеваний, смогли выполнить дыхательный маневр при проведении спирометрии и имели установленный диагноз ХОБЛ. Из контрольной группы были исключены лица с нормальным уровнем ОФВ1 и нормальной величиной отношения ОФВ1/ФЖЕЛ, которые не имели заболеваний бронхолегочной системы, в том числе, инфекционных, острых воспалительных заболеваний и других хронических патологий. Все участники исследования были проинформированы об этапах проводимого исследования и предварительно дали письменное согласие на участие.

В качестве материала для исследования была использована ДНК, выделенная из клеток венозной крови. Выделение генетического материала проводили с помощью коммерческого набора NucleoSpin Blood (производство Германия) согласно методике, рекомендованной производителем. Образцы ДНК хранились при минус 20°C в виде аликвот. Не допускалось размораживание аликвот более трех раз.

Статистические методы исследования включали в себя использование классических методов непараметрической статистики: оценка репрезентативности согласно уравнению Харди-Вайнберга (критерий χ^2 и критерий значимости p), сравнение частоты носительства генотипов в исследуемых группах (точный критерий Фишера и критерий значимости p), оценка связи генотипа с вероятностью развития ХОБЛ (параметр отношения шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ)).

Результаты и их обсуждение. На первом этапе была проведена проверка распределения частот генотипов полиморфизма RvuII гена ESR1 на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с целью определения репрезентативности исследуемых выборок (таблицы 1, 2).

Табл. 1. Результаты теста Харди-Вайнберга для здоровых лиц

Генотипы	Здоровые лица	HWE	χ^2	p
C/C	7,4%	4,6%	0,044	0,834(>0,05)
C/T	28,4%	33,9%		
T/T	64,2%	61,5%		

Табл. 2. Результаты теста Харди-Вайнберга для пациентов с ХОБЛ

Генотипы	Пациенты с ХОБЛ	HWE	χ^2	p
C/C	13,7%	13,2	2,44	0,118 (>0,05)
C/T	45,3%	46,2		
T/T	41,0%	40,5		

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ частот генотипов полиморфного локуса RvuII в обследуемой выборке с частотами в группе здоровых лиц. Также была определена рисковая значимость полиморфизма как генетических факторов предрасположенности к ХОБЛ.

Доля носителей генотипа C/C или C/T в выборке пациентов с ХОБЛ составила 59,0%. В то время, как в группе здоровых лиц эта величина была равна 35,8% (рисунок 1).

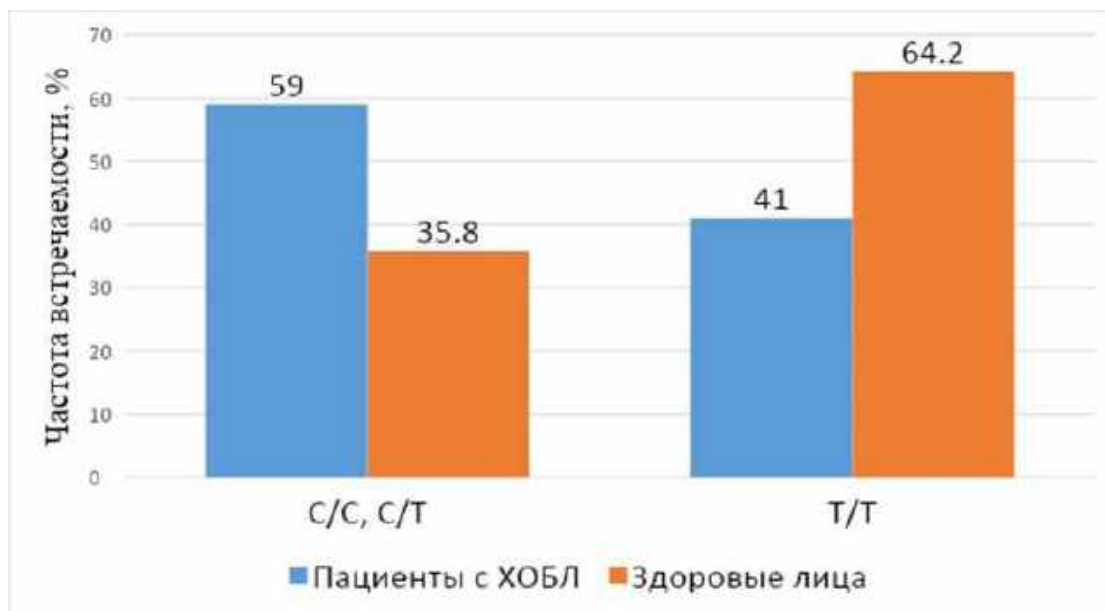


Рис. 1 – Распределение частот генотипов в группах здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ

Рассчитанный показатель ОШ составил 2,58, а его ДИ 1,43-4,63. Данные результаты свидетельствуют о том, что носительство генотипа C/C или C/T полиморфизма RvuII повышает вероятность развития ХОБЛ в 2,58 раза по сравнению с наличием генотипа T/T ($\chi^2=10,2$; $p=0,002$; ОШ= 0,19; ДИ=0,05-0,70).

Выводы:

1. Полиморфный локус RvuII гена ESR1 ассоциирован с развитием хронической обструктивной болезни легких.
2. Носительство генотипа C/C или C/T полиморфизма RvuII повышает вероятность развития ХОБЛ в 2,58.
3. Носительство генотипа T/T сопряжено с низкой вероятностью развития ХОБЛ.

Литература

1. Association of estrogen receptor α gene PvuII and XbaI polymorphisms with non-small cell lung cancer / H.-L. Chang [et al.] // *Oncol Lett.* – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 462–468.
2. Differential estrogen-receptor activation regulates extracellular matrix deposition in human airway smooth muscle remodeling via NF- κ B pathway / N. S. Ambhore [et al.] // *FASEB J.* – 2019. – Vol. 33, № 12. – P. 13935–136950.
3. LoMauro, A. Sex and gender in respiratory physiology / A. LoMauro, A. Aliverti // *Eur. Respir. Rev.* – 2021. – Vol. 30, № 162. – P. 1–16.