

исследования проводили с использованием программы R (<http://www.r-project.org/>) для Windows с помощью дополнительных пакетов для анализа генетических данных «SNPassoc» (версия 1.9-2). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что для носителей генотипов T/C и C/C по локусу *LZTFL1* rs10490770 повышен риск летального исхода (OR=3,2, 95% CI 1,3-9,0, p=0,016).

При использовании рецессивной модели наследования для генетического маркера *ACE2* rs2285666 показано, что у носителей гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного A/A, риск летального исхода существенно выше по сравнению с носителями референсного генотипа G/G (OR=2,9, 95% CI 1,1-7,6, p=0,03).

По результатам анализа аллельных комбинаций локусов *LZTFL1* rs10490770 и *ACE2* rs2285666 установлено, что частота комбинации C-A (общая частота 6,1%) была значительно выше в группе пациентов с летальным исходом коронавирусной инфекции (17,1%) по сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом заболевания (5,0%), OR (95% CI): 6,1 (1,7-21,5), p=0,005.

Выводы. Установлен ряд генетических маркеров повышенного риска летального исхода при COVID-19:

- 1) для генотипов T/C и C/C локуса *LZTFL1* rs10490770;
- 2) для генотипа G/A и A/A генетического маркера *ACE2* rs2285666;
- 3) для носителей аллельной комбинации C-A по локусам *LZTFL1* rs10490770 и *ACE2* rs2285666.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский, И.В. Генетические факторы человека, связанные с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания COVID-19 (Опубликовано: Здравоохранение. HEALTHCARE. 2022; 4: 20-30)
- 2.COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. Nature. 2021;10.1038/s41586-021-03767-x. doi:10.1038/s41586-021-03767-x.

ВИРУСНАЯ ДНК/РНК И ГЕНЫ ПРИ РАКЕ ПЕЧЕНИ И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Кузнецов О. Е.¹, Горчакова О. В.²

¹Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В структуре онкологической заболеваемости рак толстого кишечника (РТК) и рак печени (РП) занимают одно из ведущих мест. Беларусь входит в группу стран с не высокими уровнями онкозаболеваемости, но за последнее десятилетие заболеваемость РТК увеличилась в три раза, а около 35%

случаев РП диагностируется на III и IV стадиях [1]. Основные методы определения молекулярно-биологических маркеров в онкологии основаны на двух подходах: оценка изменений на геномном (наличие мутантного гена) или на белковом уровнях (экспрессия мутантного белка).

Цель. Установить варианты генетических ассоциаций генов и вирусной ДНК/РНК при РП и РТК.

Методы исследования. Исследованы образцы ткани и крови лиц с установленным РТК и РП (n=130, женщин 40,8%). Возраст: $61,8 \pm 13,7$ лет. Выполнено 520 исследований (ДНК/РНК вирусов, генов BRCA1/2, hMSH2). Выделение и детекция ДНК/РНК (ПЦР) из образцов проводилось согласно инструкциям производителя: Qiagen, Германия, ДНК/РНК-Сорб, Россия, Pronto, Израиль. Для детекции изменений в гене hMSH2 использован оригинальный набор реагентов на основе отечественных праймеров [2, 3]. Амплификация выполнена на амплификаторе «RotorGene» (Германия). Контроль: 80 образцов крови здоровых лиц. Статистическая обработка: пакет программ SPSS.

Результаты и их обсуждение. Встречаемость мутаций генов (BRCA1, BRCA2, hMSH2) среди контроля составила 1,25% для BRCA 1 и 1,25% для hMSH2. Общее количество мутаций в ткани при РТК - 7,98%. При оценке гена hMSH2 в образцах ткани РТК показано: мутации составили 18,05%. При РТК мутации гена BRCA 1 и BRCA 2 в ткани детектированы с частотой 0,77-1,55% (BRCA1 экзон 2,5,11; BRCA2 экзон 11) и только у женщин. Общее количество мутаций в крови при РТК составило 2,04%. Параллельное исследование гена hMSH2 с применением отечественных праймеров показало 100% соответствие результатов. Изменения в гене hMSH2 в ткани при РТК выше, чем в крови, $p < 0,05$. В образцах ткани пациентов с РТК мутации гена BRCA 1/2 детектированы с частотой 0,78-1,55% и только у женщин. Общее количество мутаций при РП составило 6,13% в образцах ткани и 0,85% в образцах крови, $p = 0,004$. Встречаемость изменений в гене hMSH2 – 15,48% в ткани при РП. Детектируемость мутаций гена hMSH2 в крови у лиц с РП – 1,79%. В опухолевой ткани и крови пациентов с диагнозом РП мутации гена BRCA 1/2 детектированы с частотой 0,63% в ткани и 0,21% в крови. При РТК обнаружены вирусы: ВПГ 1/2 – 86,8%, HHV6 – 25%, ВЭБ – 19,1%, ЦМВ – 10,3%, HCV – 4,4%, HBV – 2,94%. При РП выделение вирусов составило: ВПГ 1/2 – 56,1%, ЦМВ – 17,1%, HCV – 17,1%, HHV6 – 24,4%, HBV – 4,9%, ВПЧ – 4,1%, ВЭБ – 2,4%. Удельный вес комбинированного носительства вирусной ДНК/РНК при РП – 11/9,1 %, при РТК – 8/6,6%.

Выводы. Среди здоровых лиц частота мутаций в генах BRCA1 и hMSH2 составила 1,25%. Общее количество мутаций генов BRCA1/2, hMSH2 в образцах крови у лиц с диагнозом РТК - 2,04%, при частоте изменений в гене hMSH2 – 4,17%, что ниже частоты детектируемых мутаций в этих же генах в образцах опухолевой ткани – 7,98%. Факт обнаружения мутаций гена BRCA1/2 и hMSH2 у лиц с РТК одновременно в крови и в образцах тканей, позволяет предположить

наследственную природу опухоли. Анализ генов BRCA среди женщин, показал их зависимость при РТК с экзонами гена hMSH2: мутации гена BRCA 1/2 (экзон 2,5,11 гена BRCA1/2) следует рассматривать как риск развития РТК. Общее количество мутаций при РП составило 6,13% для ткани и 0,85% для крови. Встречаемость мутаций генов BRCA 1/2 среди женщин при РП коррелировала с изменениями в гене hMSH2 (экзон 6,12) и BRCA1 (экзон 5). Мутации в гене hMSH2 при РП в группе 61,4±3,4 года (экзон 6) и группе 61,7±3,07 лет (экзон 12), следует рассматривать как риск развития РП. Установленные ассоциации мутаций генов в крови и ткани опухоли с различными вирусами показали, что наиболее высокий онкогенный потенциал несут в себе ВПЧ, ЦМВ, ВГП 1/2, HHV6, HBV и HCV. Применение набора для детекции гена hMSH2 на основе отечественных праймеров показало высокую информативность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010-2019 гг. / [А. Е. Океанов и др.; под ред. С. Л. Полякова]. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2020. – 298 с.

2. Способ и набор для определения мутаций в гене hMSH2 в образце биологического материала человека: заявка Респ. Беларусь, МПК G01N 33/48 / О. Е. Кузнецов, О. В. Горчакова; заявитель Кузнецов О. Е., Горчакова О. В. – №a20210332; заявл. 29.11.2021 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці.

АКТИВНОСТЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-2 И -9 И СОДЕРЖАНИЕ ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В МИОМЕ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Кухарчик Ю. В., Шульга А. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Миома матки (ММ) представляет собой неоднородную доброкачественную опухоль, которая различается размерами, локализацией, темпами роста, соотношением паренхимы и стромы (фибромиома, лейомиома, фиброма), морфогистогенезом и клиническими проявлениями. Причины и механизмы развития ММ остаются дискуссионными и недостаточно изученными. [2-4].

Матриксные металлопротеиназы-2 и -9 (ММП-2 и ММП-9) представляют собой протеолитические ферменты, расщепляющие белки внеклеточного матрикса, в основном коллаген IV типа. Недавние исследования показывают, что эти протеазы могут быть вовлечены в рост ММ [1, 3].

Цель. Целью настоящего исследования явилась оценка активности ММП-2 и ММП-9, содержания их тканевых ингибиторов (ТИМП-1 и ТИМП-2) в лейомиоме матки и подлежащем миометрии.