

ПОИСК МАРКЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Хотько Е.А., Таганович А.Д., Шабает Г.В., Кадушкин А.Г.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Предыдущие исследования генетической ассоциации с развитием заболевания выявили несколько локусов в генах интерлейкинов, которые участвуют в патогенезе ХОБЛ. Однако вовлеченность ряда интерлейкинов в развитие патологического процесса обусловлена не только их избыточным или недостаточным синтезом, но и самими причинами, приводящими к аномальной экспрессии белков. Среди таких причин выделяют изменения в структуре генов тех молекул, которые отвечают за регуляцию транскрипции и наработку иРНК интерлейкинов. В частности, к таким молекулам относятся рецепторы стероидных гормонов, например, эстрогеновый рецептор α (ESR- α).

Ген эстрогенового рецептора 1 (ESR1) локализован в 6 хромосоме и имеет восемь экзонов. Ряд исследователей предполагают, что однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в области первого интрона ESR1, включая замену Т/С на уровне $_397$ п.н. (PvuII), изменяют биологические функции рецептора ESR- α [1]. Возможный механизм, характерный для данного полиморфизма, включает как изменение структуры сайтов связывания факторов транскрипции, так и усиление альтернативного сплайсинга иРНК ESR1[2].

Цель. Данное исследование направлено на оценку взаимосвязи между локусом PvuII гена ESR1 и вероятностью развития хронической обструктивной болезни легких.

Материалы и методы исследования. 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. Во избежание повреждений ДНК не допускалось размораживание аликвот более трех раз.

Для поиска однонуклеотидных замен использовали TaqMan-зонды, отжиг которых проводили в ходе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Олигонуклеотидные зонды, меченые различными флюорофорами позволяли одновременно детектировать как мутантную, так и дикую аллели.

Для статистической обработки результатов ПЦР использовали классические непараметрические методы. При этом анализ данных проводили с помощью пакета программ SPSS 23.0, Microsoft Excel и онлайн программы «Ген-эксперт». Для оценки репрезентативности сформированных контрольной и опытной групп использовали уравнение Харди-Вайнберга («Ген-эксперт», Microsoft Excel). При этом высчитывали критерия χ^2 и уровень статистической значимости $>0,05$. Отсутствие значимых различий между исследуемой группой и популяционным распределением генотипов свидетельствовало репрезентативности выборки. Для сравнение контрольной и опытной групп рассчитывали χ^2 , показатель отношения шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Полученные различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$ в случае, если ДИ не включал 1.

Результаты и обсуждение. На первом этапе было проведено сравнение наблюдаемых и ожидаемых частот встречаемости генотипов полиморфизма RvuII гена ESR1. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты оценки репрезентативности исследуемых выборок

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%		
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 полиморфизма RvuII гена ESR1 в обследуемой выборке с частотами в группе здоровых лиц. Также была определена рисковая значимость этого полиморфного локуса как генетического маркера для оценки предрасположенности к ХОБЛ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди лиц, страдающих ХОБЛ, 41,0% являются носителями T, в то время как среди

здоровых лиц аллель Т встречается с частотой 64,2% случаев ($\chi^2=10,2$, $p=0,001$). При этом определено, что носительство генотипа с двумя аллелями Т (ТТ) снижает вероятность развития ХОБЛ в 2,6 раза по сравнению с гомозиготным носительством генотипа СС (ОШ=0,19, 95%ДИ=0,05–0,7) (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты сравнения частоты встречаемости генотипов полиморфного локуса RvuII гена ESR1 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Носительство генотипа	Пациенты с ХОБЛ, % (n)	Здоровые лица, % (n)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
С/С, С/Т	59,0 (56)	35,8 (34)	10,2	0,002	2,58	1,43-4,63
Т/Т	41,0 (39)	64,2 (61)			0,19	0,05-0,7

Выводы. Носительство генотипа ТТ полиморфного варианта RvuII гена эстрогенового рецептора 1-го типа ассоциировано с пониженной вероятностью возникновения ХОБЛ в 2,6 раза, в то время как носительство генотипов, содержащих аллель С, наоборот, повышает риск развития этой патологии. Таким образом, полиморфизм RvuII гена ESR1 может быть использован в качестве генетического маркера для оценки предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Association of estrogen receptor 1 (ESR1) gene (rs2234693) polymorphism, ESR1 promoter methylation status, and serum heavy metals concentration, with breast cancer: A study on Iranian women population / P. Mirzaeyan, [et al.] // Meta Gene. – 2020. – Vol. 26, №100802. – P.1–6.
2. Estrogen Receptor 1 Gene (ESR1) rs2234693 Polymorphism and Breast Cancer Risk in Saudi Women / R. J. A-Amri, [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2020. – Vol. 21, №11. – P. 8516–8525.

ПАТОГЕНЕЗ ГИПОАЛЬБУМИНЕМИИ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

Якубцевич Р.Э.¹, Белявский Н.В.¹, Калашникова Е. А.¹, Кузьмич А.А.¹,
Сак Е.Ю.¹, Кашиц П.Ф.²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно,
²УЗ «Лидская центральная районная больница», г. Лида, Республика Беларусь

Актуальность. Сепсис – один из наиболее распространенных клинических синдромов в отделении анестезиологии и реанимации с высоким риском летального исхода. Помимо иммунологических нарушений, снижения эффективности тканевой микроциркуляции и развития органной дисфункции, у