

ВЛИЯНИЕ НАЛИЧИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ТОЛЛ-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 4 НА РАЗВИТИЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

Полякова Е. А.¹, Мательский Н. А.¹, Горбич Ю. Л.²,
Горбич О. А.³, Вертелко В. Р.¹, Солнцева А. В.¹

¹Республиканский научно-практический центр
детской онкологии, гематологии и иммунологии,

²Комитет по здравоохранению Мингорисполкома,

³3-я городская клиническая больница им. Е.В.Клумова города Минска

Актуальность. Сепсис представляет собой комплексный патофизиологический процесс, возникающий в ответ на инфекцию и характеризующийся системной воспалительной реакцией, приводящей к органной дисфункции. Согласно Третьему международному консенсусу (Sepsis-3), в настоящее время сепсис определяется как «дисфункция органов, вызванная неконтролируемой реакцией организма на инфекцию», что подчёркивает решающую роль врождённого и адаптивного иммунного ответа в развитии клинического синдрома. Тяжелое течение сепсиса, характеризующееся развитием септического шока и полиорганной недостаточности, представляет собой серьезную клиническую проблему, требующую неотложной интенсивной терапии.

В последние годы все больше внимания уделяется значению генетической предрасположенности в развитии сепсиса и его исходов. Толл-подобный рецептор 4 (от англ. toll-like рецептор 4, *TLR4*), играющий ключевую роль в распознавании липополисахарида, компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий, является одним из наиболее изученных генов-кандидатов в контексте восприимчивости к сепсису. Генетические изменения в гене *TLR4* могут влиять на экспрессию и функциональную активность рецептора, модулировать интенсивность воспалительного ответа и, как следствие, определять тяжесть течения инфекции. Согласно исследованиям, проведенным в данной области определенные генетические варианты *TLR4* связаны с повышенным риском развития тяжелого течения сепсиса.

Цель. Определить влияние полиморфизмов гена *TLR4*: rs11536889, rs4986790, rs4986791 на развитие тяжелого течения сепсиса.

Методы исследования. В качестве материала для исследования были использованы образцы ДНК (n=148), выделенной из периферической крови и буккального эпителия пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Определение полиморфизмов проводили посредством капиллярного секвенирования по Сэнгеру. Статистический анализ для категориальных переменных был

выполнен с использованием четырёхпольных таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 , отношением шансов и отношением рисков. Значимыми считали различия с уровнем $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Таким образом, генетические полиморфизмы в гене *TLR4* были изучены у 148 пациентов с сепсисом, из которых у 75 (50,6%) был септический шок. 16 пациентов имели две и более госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации по поводу развития нового эпизода сепсиса и были расценены как новый случай.

Согласно полученным данным установлено, что полиморфизм rs11536889 в некодирующей части гена *TLR 4* был ассоциирован с развитием септического шока ($\chi^2=4,9$; $p=0,027$; ОШ=2,4 (1,1-5,3); ОР=1,49 (1,1-2,1)).

Поскольку данный аллельный вариант находится в некодирующей области гена *TLR4*, он не должен непосредственно изменять конформацию белка. Тем не менее, полиморфизмы в интронах и/или UTR (нетранслируемых участках) могут оказывать влияние на процессы транскрипции и трансляции. По литературным данным описана биологическая значимость генетического варианта rs11536889 в некодирующей части гена *TLR4*. Фундаментальные исследования демонстрируют, что данный полиморфизм регулирует экспрессию *TLR4* и оказывает влияние на ответ к липополисахариду клеточной стенки бактерий, вероятно путем связывания с микроРНК в посттранскрипционной регуляции [1]. Данные указывают на то, что генетическая вариация rs11536889 может оказывать влияние на развитие системного воспаления. Кроме того, Miedema K.G. et al. описывают, что полиморфизм rs11536889 ассоциирован с повышенным риском развития нейтропении, вызванной химиотерапией, у детей с онкогематологической патологией [2].

Так же нами была установлена взаимосвязь полиморфизмов rs4986790, rs4986791, расположенных в кодирующей части гена *TLR4* с развитием повторного эпизода сепсиса с тяжелым течением, требующего госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии ($\chi^2=4,7$; $p=0,03$; ОШ=3,3 (1,1-10,4); ОР=2,8 (1,1-6,8). (рисунок 1,2).

Исследователями в данной области описано потенциальное влияние аллельных вариантов rs4986790, rs4986791 на частоту и течение инфекционных заболеваний, в частности, септического шока. Что, вероятно, связано с гипореактивностью эндотоксина, выделяемого бактериями [3].

Выводы. Определение полиморфизмов в гене *TLR4* у пациентов онкогематологического профиля, которым планируется проведение высокодозной химиотерапии и/или перед трансплантацией гемопоэтических клеток может позволить идентифицировать группы повышенного риска и стратифицировать пациентов для более агрессивной и персонализированной терапии. Таким образом, изучение полиморфизмов в гене *TLR4* представляет собой актуальное и перспективное направление исследований в области сепсиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. A single nucleotide polymorphism in 3'-untranslated region contributes to the regulation of Toll-like receptor 4 translation / K. Sato [et al.] // J. Biol Chem. – 2012. – Vol. 287. – P. 25163–25172.
2. Association of polymorphisms in the TLR4 gene with the risk of developing neutropenia in children with leukemia / K G Miedema [et al.] // Leukemia. – 2011. – Vol.6 – DOI: 10.1038/leu.2011.27
3. The regulatory toll-like receptor 4 genetic polymorphism rs11536889 is associated with renal, coagulation and hepatic organ failure in sepsis patients / A. Mansur [et al.] // J. Transl Med. – 2014. – Vol.12, №177. DOI: – 2014 Jun 21;12:177. doi: 10.1186/1479-5876-12-177.

ОПТИМИЗАЦИЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В УСЛОВИЯХ ЦИФРОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ НА КАФЕДРЕ ОБЩЕЙ ХИМИИ УЧРЕЖДЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ «БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Прохорова Т. В.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. Цифровая трансформация образовательного процесса представляет собой системное внедрение информационных технологий в организацию и реализацию учебной деятельности, что обеспечивает расширение возможностей взаимодействия между преподавателем и студентом. Цифровая трансформация процессов является глобальной тенденцией [1, 2]. В медицинских вузах цифровизация приобретает особое значение в связи с необходимостью оперативного доступа к актуальной научной информации, повышением требований к практико-ориентированности обучения и интеграции в международное образовательное пространство. Использование электронных учебно-методических комплексов (далее – ЭУМК), автоматизированных систем контроля знаний, виртуальных лабораторий и специализированных программных продуктов позволяет повысить доступность учебного материала и эффективность образовательного процесса. Однако в условиях интенсивного внедрения цифровых технологий возникает ряд вызовов: обеспечение стабильного интернет-доступа, поддержание информационной безопасности, своевременное обновление контента и развитие цифровых компетенций как у студентов, так и у преподавателей.

Цель. Провести анализ качества ЭУМК по учебным дисциплинам, преподаваемыми на кафедре общей химии Белорусского государственного медицинского университета (далее – БГМУ), в условиях цифровой