

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D (VDR FokI) В РАЗВИТИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У РУССКИХ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2019 г. С. В. Беляева*, Д. С. Сташкевич

*E-mail: shshvetlana@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия

Поступила: 27.02.2019. Принята: 14.03.2019

Впервые проведен анализ гена рецептора витамина D у больных туберкулезом легких представителей русской популяции Челябинской области. Установлено, что частота встречаемости редкого аллеля FokI(f) у больных не отличается от контрольной. У больных с очаговой формой не обнаружен генотип FokI(f/f).

Ключевые слова: туберкулез легких, полиморфизм генов, рецептор витамина D, FokI

DOI: 10.31857/S102872210006435-3

Адрес: 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129. ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», биологический факультет, кафедра микробиологии, иммунологии и общей биологии, Беляева Светлана Валерьевна. Тел.: 8 908 052 18 66 (моб.).

E-mail: shshvetlana@yandex.ru

Авторы:

Беляева С. В., к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии, Челябинск, Россия;

Сташкевич Д. С., к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии, Челябинск, Россия.

Туберкулез является одной из самых актуальных проблем мирового здравоохранения [1]. До появления антибиотиков больных направляли на гелиотерапию, которая способствует выработке витамина D в организме. Современные эпидемиологические и лабораторные исследования также свидетельствуют о том, что недостаточность витамина D коррелирует с повышенной восприимчивостью к туберкулезу [2]. Витамин D оказывает плейотропное действие через рецептор витамина D (VDR), который присутствует на большинстве клеток и участвует в активации врожденного иммунитета против внутриклеточных паразитов, особенно микобактерий. Поэтому полиморфизмы гена VDR активно исследуют для поиска ассоциации с развитием туберкулеза легких в различных популяциях [1, 3, 4]. SNP полиморфизм гена VDR FokI(F/f) расположен в экзоне 2 на длинном плече 12 хромосомы и влияет

на качество связи витамина и рецептора. Полиморфизмы данного гена кодируют продукты с разной биологической активностью. С аллель (или F) кодирует образование более короткого продукта (424 аминокислоты) VDR, который характеризуется большей активностью (в 1,7 раза) по сравнению с более длинным (427 аминокислоты) продуктом, который кодирует рецессивный аллель T (или f). Исследования показали, что полиморфизм FokI(f) связан с риском развития туберкулеза у населения Восточной Азии среди разных этнических групп, а в Южной Индии генотип FokI(F/F) увеличивает риск развития туберкулеза у пациентов мужского пола [3, 4].

Цель исследования. Оценить особенности частоты встречаемости полиморфизма гена VDR (FokI) у больных и здоровых лиц, с целью выделения маркеров потенциального риска развития активного туберкулеза легких и его клинических форм.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ

Исследуемую группу составили 86 больных туберкулезом легких – пациенты ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», и 85 здоровых доноров ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови». Группы относились к русской популяции Челябинской области. Популяционная

принадлежность определялась по данным генеалогического анамнеза до третьего поколения (согласно рекомендациям 8-го Международного Симпозиума в 1980 г., Лос-Анджелес, США). Группы больных и контроля имели одинаковый социально-экономический статус (социально-адаптированные слои населения). Сравнение иммуногенетических показателей проводили в группах больных с различной степенью поражения органа-мишени согласно российской клинической классификации (Российская клиническая классификация, Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 № 109): с инфильтративной, очаговой и фиброзно-кавернозной формами туберкулеза легких. Генотипирование гена VDR (FokI) осуществляли методом ПДРФ (праймеры производства НПК «Синтол», Москва; рестриктаза FokI ООО «СибЭнзим», Новосибирск), с последующей детекцией методом электрофореза в 3% агарозном геле. Для статистической обработки использовались стандартные генетические методы с применением пакета прикладных программ «Statistica 8.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении сравнительного анализа распределения аллелей и генотипов гена VDR между группами больных и контрольной достоверные различия не были обнаружены.

Учитывая данные литературы, что существуют гендерные различия в частоте встречаемости туберкулеза (у мужчин встречается в 3 раза чаще) [1], мы провели сравнительный анализ распределения полиморфизма гена VDR с учетом половых особенностей. У мужчин больных туберкулезом была повышена частота встречаемости гетерозиготного генотипа FokI(F/f) по сравнению с контрольной группой на уровне тенденции (57% и 41%, соответственно, $p=0,090$).

Широкий диапазон клинических форм туберкулеза свидетельствует о том, что разные наборы генов участвуют в патогенезе различных клинических форм [1]. Поэтому на следующем этапе исследования мы провели сравнение распределения аллелей и генотипов гена VDR у больных с инфильтративной, очаговой и фиброзно-кавернозной формами туберкулеза легких. Было обнаружено, что у больных с распространенной инфильтративной формой туберкулеза на уровне тенденции снижена частота гетерозиготного генотипа FokI(F/f) по сравнению с очаговой формой (46% и 69% соответственно, $p=0,095$). Кроме того, у больных с очаговой формой не встречался

редкий генотип FokI(f/f). Данные различия достоверны в сравнении с инфильтративной формой ($p=0,047$), у больных с которой данный генотип встречался с наибольшей частотой.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы туберкулез стал характеризоваться высокой полирезистентностью возбудителя болезни к противотуберкулезным препаратам. Поэтому приоритетным направлением исследований является поиск дополнительных лекарственных средств, таких, как витамин D, уровень эффективности которого при туберкулезе зависит от полиморфизма VDR [2, 4].

В результате нашего исследования установлено, что у русских Челябинской области частота редкого аллеля FokI(f) соответствует европеоидной (36%), однако различия по частоте встречаемости аллелей и генотипов гена VDR между группами больных и контрольной не достигали статистической значимости. В то же время для больных с различной степенью поражения органа-мишени и тяжестью были характерны достоверные различия: у больных с очаговой формой не обнаружен генотип FokI(f/f). Вероятно, отсутствие данного генотипа обеспечивает более благоприятное течение заболевания, а его носительство является причиной распространения процесса. Учитывая данные о способности витамина D стимулировать дифференцировку лимфоцитов и врожденные иммунные механизмы макрофагов, а также ослаблять развитие аутоиммунитета, в настоящее время рассматривают возможность исправления дисфункций VDR при хронических инфекционных заболеваниях [2], поэтому возникает необходимость проведения дальнейших молекулярно-генетических исследований ассоциаций полиморфных вариантов гена VDR с развитием активных форм туберкулеза легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Беляева С. В., Сташкевич Д. С. Роль полиморфизмов гена TNFA в формировании различных вариантов воспалительного ответа при туберкулезе легких у русских Челябинской области. Российский иммунологический журнал. 2014, 8(17), 3, 775–778. [Beliaeva S. V., Stashkevich D. S. The role of TNFA gene polymorphisms in the formation of different variants of the inflammatory response in pulmonary tuberculosis in Russians of Chelyabinsk region. Russian Journal of Immunology. 2014, 8(17), 3, 775–778].
2. Беляева И. В., Николаев А. В., Чурилов Л. П., Яблонский П. К. Кателицидины, витамин D и туберку-

- лез. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013, 11, 3, 3–18. [Belyaeva I. V., Nikolaev A. V., Churilov L. P., Yablonskiy P. K. Cathelicidins, vitamin d and tuberculosis. Vestnik SPBGU. 2013, 11, 3, 3–18].
3. Cao Y, Wang X, Cao Z, Cheng X. Vitamin D receptor gene FokI polymorphisms and tuberculosis susceptibility: ametaanalysis. Archives of Medical Science. 2016, 12, 1118–34.
4. Harishankar M., Selvaraj P. and Bethunaickan P. Influence of Genetic Polymorphism Towards Pulmonary Tuberculosis Susceptibility. Frontiers in Medicine (Lausanne). 2018; 5, 213.

ROLE OF GENE POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR (VDR FokI) IN THE DEVELOPMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN RUSSIAN CHELYABINSK REGION

© 2019 S. V. Belyaeva*, D. S. Stashkevich

*E-mail: shshvetlana@yandex.ru
Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Received: 27.02.2019. Accepted: 14.03.2019

For the first time the analysis of the VDR gene in Russian patients with pulmonary tuberculosis living in Chelyabinsk region has been carried out. It is established that the frequency of occurrence of allele FokI(f) in patients does not differ from the control. A genotype FokI(f/f) was not found in patients with a focal form.

Key words: pulmonary tuberculosis, genes polymorphism, vitamin D receptor, FokI

Authors:

Belyaeva S. V., ✉ PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia. **E-mail:** shshvetlana@yandex.ru;

Stashkevich D. S., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia.