ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ STAT4, PTPN22, VEGF, TGF-B, PDCD1 И PD-L1 У ДЕТЕЙ С ПОЛИКИСТОЗОМ ПОЧЕК

Белькевич Анна Геннадьевна[1], Сукало Александр Васильевич[1], Козыро Инна Александровна[1], Никитченко Наталья Васильевна[2], Гончарова Роза Иосифовна[2]

Белорусский государственный медицинский университет»[1], 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»[2], 220072, г. Минск, ул. Академическая, 27

E-mail: belka99@mail.ru

Ключевые слова: полиморфизм; гены; дети; поликистоз почек; ассоциация

Введение. В последние годы отмечается увеличение не только общего количества заболеваний органов мочевой системы, но и наследственных нефропатий. Прогрессирующее течение и необходимость пожизненной терапии обуславливает социальную значимость и актуальность изучения молекулярно-генетической природы данной патологии. Важным моментом является обнаружение не только генов, приводящих к заболеваниям, но и тех, которые предрасполагают к их развитию.

Цель исследования. *Изучить ассоциации полиморфизмов генов STAT4, PTPN22, VEGF, TGF-B, PDCD1 и PD-L1* с развитием поликистоза почек и определить генотипы и аллели, влияющие на предрасположенность или устойчивость к возникновению данного заболевания.

Материалы и методы. В группу исследования включены пациенты педиатрического отделения №1 (для нефрологических больных) Республиканского Центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии с диагнозом поликистоз почек (n = 25), в группу контроля — условно здоровые дети (n = 416). Выделение геномной ДНК из образцов периферической цельной крови проведено стандартным фенол-хлороформным методом. Полиморфные варианты генов *STAT4* (rs7574865 и rs3821236), *PDCD1* (rs11568821), *PD-L1* (rs2297136), *PTPN22* (rs2476601), *VEGF* (rs699947 и rs2010963) и *TGFB* (rs1800469) определялись с помощью метода ПЦР-ПДРФ и ПЦР-РВ согласно протоколам, разработанным в лаборатории молекулярных основ стабильности генома Института генетики и цитологии НАН Беларуси. *Анализ качественных данных* (частоты генотипов и гаплотипов, анализ ассоциаций) проведен при помощи программного пакета SNPassoc для R v4.0.6. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Влияние каждого исследуемого полиморфного локуса на вероятность развития поликистоза определяли на основе показателя отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (CI).

Результаты. и обсуждение. Статистически значимых различий по среднему возрасту между исследуемой группой и группой контроля не выявлено ($p > 0,05$). Распределение частот аллелей среди всей выборки подчинялось закону Харди-Вайнберга. Частоты минорных аллелей для всех изученных полиморфизмов близки по значениям частот в европейских популяциях, отображенным в базе данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP.

При анализе частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных локусов генов *PTPN22* rs2476601, *TGFB* rs1800469, *PDCD1* rs11568821, *VEGF* rs699947 и rs2010963 ассоциаций с поликистозом почек выявлено не было.

При генотипировании полиморфных локусов rs7574865 и rs3821236 гена *STAT4* в группе пациентов с поликистозом почек по сравнению с контролем наблюдались значимые различия частот генотипов и аллелей. При анализе локуса rs7574865 по доминантной модели показано, что рисковым генотипами являются GT + TT и гетерозиготный генотип GT в подгруппе пациентов-мальчиков (OR = 5,62, 95%CI 1,53–20,67, p = 0,003 и OR = 3,3, 95%CI 1,07–10,17, p = 0,032, соответственно). Аллель T демонстрирует повышенный уровень встречаемости у пациентов мужского пола.

Изучение локуса rs3821236 по овердоминантной модели выявило рисковые генотипы — GA + AA (OR = 2,29, 95%CI 1,01–5,17, p = 0,049), что более выражено в подгруппе мальчиков, для которых рисковыми генотипами являются GA + AA и гетерозиготный генотип GA (OR = 4,70, 95%CI 1,43–15,43, p = 0,006 и OR = 4,27, 95%CI 1,38–13,19, p = 0,009, соответственно). Также анализ показал статистически значимую связь по минорному аллелю A для пациентов мужского пола (OR = 2,5, 95%CI 1,14–5,48, p = 0,026).

Выводы. Риск развития поликистоза почек у мальчиков ассоциирован с геном *STAT4,* а именно с наличием генотипов GT + TT, гетерозиготного генотипа GT и минорного аллеля T полиморфного локуса rs7574865 и генотипов GA + AA, гетерозиготного генотипа GA и минорного аллеля A полиморфного локуса rs3821236.