

# СВЯЗЬ ГЕНА UMOD С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Рузибакиева М.Р.<sup>1</sup>, Арипова Т.У.<sup>1</sup>, Юлдашев У.К.<sup>2</sup>, Касимов А.Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Республиканский научный центр иммунологии МЗ РУз,

<sup>2</sup>- РНЦЭМП МЗ РУз

## THE UMOD GENE LINK WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND CHRONIC RENAL DISEASE IN UZBEK POPULATION

Ruzibakieva M.R.<sup>1</sup>, Aripova T.U.<sup>1</sup>, Yuldasev U.K.<sup>2</sup>, Kasimov A.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>-The Republican Scientific Center of Immunology MOH Uz, <sup>2</sup>- The Republican Scientific Center of Emergency Medical Care MOH Uz

Уромодулин – это белок, секретируемый в мочу, образуется исключительно клетками, расположенными в толстом сегменте восходящей части петли Генле [1]. Существует ряд исследований по изучению роли уромодулина в физиологии почек, но до сих пор этот вопрос остаётся открытым. Уромодулин участвует в поддержании баланса воды и электролитов, связан с участием почек в поддержании неспецифических факторов резистентности и, предположительно, препятствует возникновению мочевых инфекций и образованию в почках конкрементов [2,3]. Огромный интерес для учёных всего мира вызвало обнаружение генетических мутаций при врожденных заболеваниях почек с генетически детерминированным доминантным путем наследования, получивших название заболевания почек, ассоциированные с уромодулином (uromodulin-associated kidney diseases, UAKDs), которые проявляются тубулоинтерстициальным фиброзом, нарушением концентрационной функции, гиперурикемией, подагрой и прогрессирующей почечной недостаточностью. В полногеномных исследованиях по изучению ассоциаций различных заболеваний с определенными SNPs (Single nucleotide polymorphism) была выявлена явная связь вариантов гена *UMOD*, с предрасположенностью к хронической болезни почек (ХБП) и артериальной гипертензии (АГ) – двум комплексным про-

явлениям, представляющим собой основные проблемы всемирного здравоохранения [3,4].

Целью нашего исследования являлось изучить возможные ассоциации rs4293393 с хроническим гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью в узбекской популяции.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в Республиканском научном центре МЗ РУз в период с 2010 по 2016 г.г. Набор пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, осуществлялся на базе РСЦХ им.акад. В.В.Вахидова. Всего при изучении характера распределения генов *UMOD*- rs4293393 нами было обследовано 332 человека, узбекской национальности. При отборе лиц для настоящего исследования учитывалась их национальная принадлежность в трех поколениях. Из них 154 человек были с диагнозом хронический гломерулонефрит, осложненный ХПН терминальной стадии, находящиеся на хронодиализе. Контрольную группу составили 178 практически здоровых лиц. В группе больных были 31 женщина и 123 мужчин, средний возраст составил  $33.14 \pm 10.72$ . В группе контроля было 95 женщин и 83 мужчин, средний возраст составил  $40.69 \pm 10.62$ .

Выделение ДНК проводили при помощи метода спиртово-солевой обработки по S. Miller et al (1988).

Изучение характера распределения полиморфизм гена *UMOD*- rs4293393 проводили при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Амплификацию гена *UMOD*- rs4293393 проводили на амплификаторе Rotor Gene 6000, используя праймеры (Integrated DNA Technologies UK, Ltd., London, UK) для полиморфизма *UMOD*-rs4293393 5'-GTC AGG TCC AGT GAT GTC C-3'(Forward) и 5'-GGC AGA AGC CAG TAT CTG AA-3'.

Для оценки полученных результатов проведена статистическая обработка данных, в которой использовался пакет программ Arlequin 3.5.2.2, Excel 2007, SISA и ряд формул для подсчета OR (Odds Ratio)-показателя относительного риска,  $\chi^2$ -показатель достоверности по Пирсону, 95% CI-доверительный интервал. Об ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к развитию хронической почечной недостаточности при хроническом гломерулонефрите судили по величине отношения шансов (OR) [9] – показателю, отражающему, во сколько раз вероятность оказаться в группе «случай» (больные с ХПН) отличается от вероятности оказаться в группе «контроль» (здоровые) для носителя изучаемого генотипа (аллеля):  $OR=(A/B)/(C/D)$ , где А и В – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный аллель или генотип, соответственно; D и С – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный аллель или генотип, соответственно.  $OR>1$  рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с исследуемым генотипом или аллелем (фактор риска) и  $OR<1$  – как отрицательную ассоциацию (фактор устойчивости).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена *UMOD*- rs4293393 в группах больных ХГН и в контроле установлено статистически значимое снижение частоты встречаемости С аллеля у больных, по сравнению с контрольной группой (12,99% и 25,84% соответственно;  $OR = 0,4282$ ; 95% CI =  $0,285>0,4282>0,644$ ;  $\chi^2=17,135$ ). В тоже время Т аллель исследуемого полиморфизма встречался чаще по сравнению с контрольной группой (87,01% и 74,16% соответственно;  $OR = 0,335$ ; 95% CI =  $1,552>2,335>3,512$ ;  $\chi^2=17,135$ ).

Далее был проведен анализ генотипов *UMOD*- rs4293393, при котором было выявлено значимое различие в частоте встречаемости СС генотипа, данный генотип встречался с большей частотой у здоровых лиц, по сравнению с группой больных с ХГН и (11,24% и 2,6% соответственно;  $OR = 0,211$ ; 95% CI =  $0,07>0,211>0,631$ ;  $\chi^2=9,188$ ;  $p=0,002$ ). При анализе гетерозиготного генотипа СТ чаще отмечена встречаемость данного генотипа у больных с ХГН по сравнению с контрольной группой (20,78% и 29,21% соответственно;  $OR = 0,636$ ; 95% CI =  $0,383>0,636>1,054$ ;  $\chi^2=3,108$ ;  $p=0,07$ ). Как уже описано выше, было обнаружено значимое повышение в частоте встречаемости аллеля Т, исследуемого полиморфизма *UMOD*- rs4293393 в группе больных, так и при генотипическом анализе гомозиготного ТТ генотипа было отмечено повышение. Так, ТТ генотип *UMOD*- rs4293393 встречался в группе больных и в контрольной группе со следующими показателями 76,62% и 59,55% соответственно;  $OR = 2,226$ ; 95% CI =  $1,38 >2,226>3,592$ ;  $\chi^2=10,965$ ;  $p=0,001$ . Таким образом, выявлен высокий уровень достоверности в частоте встречаемости аллеля Т и генотипа ТТ в группе больных ХГН по сравнению с контрольной группой.

Как известно, на сегодняшний день выявлено более 40 мутаций в гене *UMOD*, являющихся причиной уромодулин-ассоциированных болезней почек. Большинство из этих мутаций влияют на продукцию уромодулина. Эти мутации меняют структуру белка, предотвращая его высвобождение из клеток почек. Избыточное накопление уромодулина может вызвать апоптоз клеток в почках, вызывая их повреждение [5].

Исходя из проведенного нами исследования, мы можем предположить, что исследуемый нами *UMOD*- rs4293393, его аллельный вариант Т и генотип ТТ вносит значительный вклад в предрасположенность к заболеванию и является существенным фактором прогноза у больных хроническим гломерулонефритом с хронической почечной недостаточностью.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O.: The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 80: 338–347, 2011

2. Serum Uromodulin and Mortality Risk in Patients Undergoing Coronary Angiography Graciela E. Delgado, Marcus E. Kleber, Hubert Scharnagl, Bernhard K. Krämer, Winfried März, Jürgen E. Scherberich J Am Soc Nephrol. 2017 Jul; 28(7): 2201–2210.
3. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, et al. Association of Variants at *UMOD* with Chronic Kidney Disease and Kidney Stones—Role of Age and Comorbid Diseases. McCarthy MI, ed. *PLoS Genetics*. 2010;6(7):e1001039.
4. Bailie C, Kilner J, Maxwell AP, McKnight AJ. Development of next generation sequencing panel for *UMOD* and association with kidney disease. Shimosawa T, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178321. doi:10.1371/journal.pone.0178321.
5. Köttgen A, Hwang S-J, Larson MG, et al. Uromodulin Levels Associate with a Common *UMOD* Variant and Risk for Incident CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2010;21(2):337-344. doi:10.1681/ASN.2009070725.

## СТАБИЛЬНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ ОБСТРУКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А., Реброва С.А., Асатиани Н.З.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

### STABILITY OF FIXED AIRFLOW LIMITATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA: A RETROSPECTIVE STUDY.

Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko AA., Rebrova S.A., Asatiani N.Z.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

**В**ведение: Бронхиальная астма (БА) в целом характеризуется обратимым нарушением бронхиальной проходимости [1]. Однако у части больных формируется фиксированная обструкция (ФО), которая определяется как отсутствие нормализации соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ < 0.70) после ингаляции бронхолитика [2-4]. В последние годы эту форму болезни рекомендовано выделять в качестве отдельного фенотипа [1]. По данным публикаций последних лет, ФО чаще выявляется при более тяжелой астме [5-6], у мужчин [5], при наличии анамнеза курения [5]. Целью настоящего исследования явилась оценка стабильности этой формы болезни по результатам длительного ретроспективного наблюдения.

Материалы и методы: обследованы 24 амбулаторных пациента с астмой легкого течения, 51

пациент со среднетяжелой БА и 48 больных тяжелой астмой по определению ERS/ATS (2014) в возрасте 18-82 лет без сопутствующей ХОБЛ, длительно (более 1 года) наблюдавшихся на кафедре пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Пациентам выполнялись спирометрия (Vitalograph 2120) с бронхолитической пробой. Атопический статус оценивался по результатам кожных проб или уровню специфических IgE в сыворотке крови к распространенным ингаляционным аллергенам. FeNO измерялся на газоанализаторе Logan 4100. Контроль астмы и качество жизни оценивались по русскоязычным версиям вопросника ACQ-5 и SGRQ, соответственно. При использовании медицинской документации (амбулаторных карт, выписных справок из стационаров, результатов ранее выполненного спирометрического обследования