

და ქ.თბილისის ჯანმრთელ დონორთა და თრომბოზით დაავადებული პაციენტების ჯგუფებში. კვლევის აქტუალობას განსაზღვრავს შესასწავლი გენების პროდუქტთა ურთიერთდამოკიდებულება თრომბოზის დროს ვარფარინით მკურნალობის პროცესში (ვარფარინი, როგორც ანტიკოაგულანტი იწვევს VKORC1 გენის პროდუქტის - სისხლის შედელების ერთ-ერთი ფაქტორის, ინაქტივაციას; CYP2C9 გენის ცილოვანი პროდუქტი მონაწილეობს ვარფარინის მეტაბოლიზმში). სისხლის სინჯების გენოტიპირების შესწავლა გენთა ალელების მიხედვით ხორციელდებოდა ერთნუკლეოტიდიანი პოლიმორფიზმის განმსაზღვრელი ტუბ-სკანერის გამოყენებით (ESE Quant Tube Scanner).

სამეგრელოს რეგიონის თრომბოზებით დაავადებული პაციენტების ჯგუფში VKORC1 გენის შესწავლამ გამოავლინა ველური ტიპის ჰომოზიგოტები 90%-ში; ჰეტეროზიგოტები - 10%-ში; მუტანტური ჰომოზიგოტები საერთოდ არ გამოვლინდა. ქ.თბილისში თრომბოზებით დაავადებული პაციენტების შესწავლილ ჯგუფში, ისევე როგორც სამეგრელოს რეგიონში, სჭარბობდნენ ველური ტიპის ჰომოზიგოტები. მუტანტური ჰეტეროზიგოტები ამ შემთხვევაშიც არ აღრიცხულა. ქ.თბილისის ჯანმრთელი დონორების ჯგუფში გენოტიპების გა-

ნაწილება არ განსხვავდებოდა სამეგრელოს რეგიონის ჯანმრთელი დონორების მაჩვენებლებისაგან.

სამეგრელოს რეგიონში, თრომბოზებით დაავადებული პაციენტების ჯგუფში CYP2C9 გენის ალელთა სისშირის შესწავლისას ველური გენის მიხედვით ჰომოზიგოტები და ჰეტეროზიგოტები თითქმის თანაბარი სისშირით აღირიცხებოდა; მუტანტური ჰომოზიგოტები არ გამოვლენილა. თბილისის რეგიონის პაციენტებში ველური ტიპის ჰომოზიგოტების, ჰეტეროზიგოტების და მუტანტური ჰომოზიგოტების სისშირემ, შესაბამისად, შეადგინა 70%, 20% და 10%. CYP2C9 გენის ალელების თანაფარდობა ქ. თბილისისა და სამეგრელოს რეგიონის ჯანმრთელ დონორებში არ განსხვავდებოდა. მუტანტური ჰომოზიგოტები არც ერთ რეგიონში არ აღრიცხულა. VKORC1 და/ან CYP2C9 გენების პოლიმორფიზმი წარმოადგენილია კლინიკური დოზირების მთელ რიგ ალგორითმებსა და პერსპექტიულ კლინიკურ გამოკვლევებში. გამოვლენილია გენოტიპთა მნიშვნელოვანი ვარიაცია ორივე რეგიონის შესწავლილ ჯანმრთელ დონორთა და თრომბოზიან პაციენტებში, რაც მიუთითებს გენოტიპის გამოკვლევის აუცილებლობაზე როგორც მკურნალობის პროცესში, ისე თრომბოზის პრევენციისათვის.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ 4 И 7 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

Сизова Л.М., Коваль Т.И., Кайдашев И.П., Ильченко В.И., Дубинская Г.М.

*Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Вирус гепатита С (ВГС) по сей день является одной из основных причин хронических заболеваний печени (EASL, 2015). В мире насчитывается 130-150 млн. больных хроническим гепатитом С (ХГС), ежегодно от сочетанных с ХГС заболеваний печени умирает около 500 тыс. (WHO, 2015); в ближайшие 20 лет прогнозируется дальнейшее увеличение смертности [10].

Известно, что врожденная иммунная система играет определяющую роль в первичной защите организма от патогенов, распознавание которых зависит от семейства рецепторов Toll-like (Toll-like receptors - TLRs). В последние годы возрос интерес к изучению TLRs и особенностей их функционирования при инфекционных заболеваниях. С дефектами TLRs связывают более вы-

сокую восприимчивость к определенным инфекциям, тяжелое течение и риск летального исхода [2-4]. С точки зрения изучения ХГС особый интерес представляют гены TLR4 и TLR7. TLR4 взаимодействует с протеиновой оболочкой вирусов и распознает вирусные структурные белки; лигандом гена TLR7 является одноцепочечная РНК [3,9]. В научной литературе обсуждается роль полиморфизма Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 и Gln11Leu (rs179008) гена TLR7 в патогенезе и развитии осложнений при ХГС, а также эффективность его лечения [5-8,11-14]. Однако, данные о распространенности этих полиморфизмов среди больных ХГС немногочисленны [6-8,11,13].

Учитывая значимую роль определенного генетического фона и изменений иммунологического статуса в развитии хронических заболеваний, определение генети-

ческих маркеров, ассоциированных с развитием ХГС, является актуальной научно-практической задачей, решение которой в дальнейшем позволит прогнозировать тяжесть течения и исход данной патологии.

Целью исследования явилось изучение распространенности полиморфизмов Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 и Gln11Leu (rs179008) гена TLR7 у больных хроническим гепатитом С в целом и с учетом гендерного распределения.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели проведено исследование с использованием методики «случай-контроль», в которое было включено 125 больных ХГС, находившихся на лечении в Полтавской областной клинической инфекционной больнице. Среди них 48 (38,4%) женщин и 77 (61,6%) мужчин, возраст - от 20 до 63 лет (средний – 40,78±0,86). Группу популяционного контроля для изучения распространенности полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 составили 90 практически здоровых жителей Полтавской области: женщин – 40 (44,4%), мужчин – 50 (55,6%), для Gln11Leu гена TLR7 – 85: женщин – 38 (44,7%), мужчин – 47 (55,3%). Диагноз ХГС устанавливался согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ X) и международной классификации болезней печени (Лос-Анджелес, 1994).

Полиморфный участок Asp299Gly гена TLR4 генотипировали методом ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров, амплификация проведена на амплификаторе «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), полиморфный участок Gln11Leu гена TLR7 - методом ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров, амплификатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Распределение наблюдаемых частот аллелей и генотипов исследуемых генов оценивали на предмет соответствия равновесию Харди-Вайнберга (HWE) с использованием критерия χ^2 , расчет проводили на онлайн-калькуляторах, доступных по ссылкам http://gen-exp.ru/calculator_or.php, <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>, при $p > 0,05$ равновесие статистически достоверное [15].

Статистическая обработка результатов исследования проведена посредством программы SPSS 17.0 (США) методами вариационной статистики, принятыми в медицине. Сравнение частот генотипов и аллелей проводили с помощью точного теста Фишера (F). Количественную оценку связи между двумя рядами бинарных признаков проводили при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Риск развития заболевания рассчитывали как отношение шансов (OR) с указанием 95% доверительного интервала [95% CI] и z-статистики, где величина 95% CI характери-

зует степень доказательности данных, а значение p (z) указывает на вероятность отклонения нулевой гипотезы (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) [1]. OR=1 рассматривали как отсутствие, OR>1 – как положительную (повышенный риск развития патологии), OR<1 – как отрицательную (пониженный риск развития патологии) ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием. Нулевыми гипотезами являлись соответствие HWE и отсутствие ассоциаций (OR=1). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, при p в интервале от 0,05 до $\leq 0,1$ отмечали тенденцию к достоверности.

Результаты и их обсуждение. В результате молекулярно-генетического обследования 125 больных ХГС и 175 здоровых выявлены как «дикие» - Asp299Asp, Gln11Gln, так и «мутантные» генотипы – Asp299Gly, Gln11Leu, Leu11Leu исследуемых генов. Гомозиготный генотип Gly299Gly гена TLR4 не определялся, что соответствует данным научной литературы о его низкой частоте в популяции [2,6,8,12]. Распределение генотипов всех изученных полиморфизмов соответствовало HWE как среди больных ХГС, так и у здоровых (таблица 1).

При сравнительном анализе генотипов и аллелей полиморфного локуса Asp299Gly гена TLR4 установлены статистически значимые различия между больными ХГС и здоровыми (таблица 2).

Согласно представленным в таблице 2 данным, гетерозиготный генотип Asp299Gly достоверно чаще выявлялся у больных ХГС. Так, «дикий» генотип гена TLR4 наблюдался у 84,8% обследованных, «мутантный» - у 15,2%, что достоверно отличалось от здоровых, среди которых гомо- и гетерозиготные генотипы TLR4 выявлялись с частотой 96,7% и 3,3% соответственно, то есть частота полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 среди больных ХГС в 4,6 раза превышала аналогичный показатель популяционного контроля ($p=0,005$). Полученные данные подтверждены корреляционным анализом, согласно которому между генотипом Asp299Gly и ХГС существует достоверная прямая корреляционная связь ($r=0,193$, $p=0,004$). При расчете показателя OR установлено, что ХГС развивается в 5,2 раза чаще у лиц с генотипом Asp299Gly гена TLR4, OR=5,19 [95% CI 1,48-18,14], $p=0,009$. Результаты сравнительного анализа частот аллелей согласуются с данными изучения частот генотипов: нормальный (299Asp) и полиморфноизмененный (299Gly) аллели гена TLR4 у больных ХГС встречались в 92,4% и 7,6% случаев, у здоровых - 98,3% и 1,7% соответственно, из чего следует, что аллель 299Gly у больных ХГС определялся в 4,5 раза чаще, чем у здоровых ($p=0,007$; $r=0,133$, $p=0,006$). По данным расчета показателя OR наличие аллеля 299Gly гена TLR4 в 4,9 раза повышает риск развития ХГС, OR=4,85 [95% CI 1,41-16,65], $p=0,012$.

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей генов TLR4 и TLR7 у больных ХГС и здоровых

Ген, полиморфизм	Выборка	Генотип	N.O	N.E	HWE, χ^2 d. f.=1	Частота аллеля	H_{obs} , H_{exp}	D
TLR4 (Asp299Gly)	ХГС, n=125	Asp/Asp (AA)	106	106,72	0,85 (p=0,36)	A=0,924 G=0,076	0,152 0,140	0,086
		Asp/Gly (AG)	19	17,56				
		Gly/Gly (GG)	0	0,72				
	Здоровые, n=90	Asp/Asp (AA)	87	87,03	0,03 (p=0,87)	A=0,980 G=0,017	0,033 0,033	0,0
		Asp/Gly (AG)	3	2,95				
		Gly/Gly (GG)	0	0,03				
TLR7 (Gln11Leu)	ХГС, n=125	Gln/Gln (AA)	102	101,25	0,56 (p=0,46)	A=0,900 T=0,100	0,168 0,180	-0,067
		Gln/Leu (AT)	21	22,50				
		Leu/Leu (TT)	2	1,25				
	Здоровые, n=85	Gln/Gln (AA)	63	61,84	1,01 (p=0,32)	A=0,853 T=0,147	0,224 0,251	-0,107
		Gln/Leu (AT)	19	21,32				
		Leu/Leu (TT)	3	1,84				

примечание: N.O и N.E. - наблюдаемая и ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при HWE; d. f. - число степеней свободы; H_{obs} и H_{exp} - наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность, соответственно; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей гена TLR4, абс. (%)

Генотипы и аллели TLR4	ХГС, n=125	Здоровые, n=90	p (F)	OR [95% CI]	p (z)
Asp299Asp	106 (84,8)	87* (96,7)	0,005	0,19 [0,05-0,67]	0,009
Asp299Gly	19* (15,2)	3 (3,3)		5,19 [1,48-18,14]	
299Asp	231 (92,4)	177* (98,3)	0,006	0,20 [0,06-0,70]	0,012
299Gly	19* (7,6)	3 (1,7)		4,85 [1,41-16,65]	

примечание: * - статистически значимые различия; p (F) - точный тест Фишера, p (z) - z-статистика

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей гена TLR7, абс. (%)

Генотипы и аллели	ХГС, n=125	Здоровые, n=85	p (F)	OR [95% CI]	p (z)
Gln11Gln	102 (81,6)	63 (74,1)	0,231	1,54 [0,79-3,00]	0,196
Gln11Leu+Leu11Leu	23 (18,4)	22 (25,9)		0,64 [0,33-1,25]	
Gln11Leu	21 (16,8)	19 (22,4)	0,371	0,70 [0,35-1,40]	0,315
Leu11Leu	2 (1,6)	3 (3,5)	0,396	0,44 [0,07-2,71]	0,380
11Gln	225 (90,0)	145 (85,3)	0,167	1,55 [0,85-2,80]	0,146
11Leu	25 (10,0)	25 (14,7)		0,64 [0,35-1,16]	

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфного локуса Gln11Leu гена TLR7 статистически значимых различий между больными ХГС и здоровыми не выявил (таблица 3).

Как следует из данных таблицы 3, расчет точного теста Фишера и OR статистически значимой разницы

между наличием «дикого» и «мутантных» генотипов и аллели 11Leu гена TLR7 у больных ХГС и здоровых не выявил. В целом, полиморфноизмененные генотипы Gln11Leu+Leu11Leu гена TLR7 регистрировались у 18,4% больных ХГС и 25,9% здоровых, из них гетерозиготный генотип Gln11Leu определялся у 16,8% и 22,4%, гомозиготный Leu11Leu – у 1,6% и 3,5%, со-

ответственно. Корреляционный анализ связи между ХГС и наличием полиморфизма гена TLR7 не выявил.

Анализ распространенности генотипов и аллелей гена TLR4 гендерных различий не выявил: у мужчин с ХГС частота генотипа Asp299Gly составила 16,9%, у женщин – 12,5%, в группе популяционного контроля – 2,0% и 5,0%, соответственно. Однако наблюдалось преобладание в 8,5 раз «мутантного» генотипа Asp299Gly среди мужчин с ХГС в сравнении со здоровыми ($p=0,008$; $r=0,232$, $p=0,009$). При расчете показателя OR выявлено, что наличие полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 в 10 раз повышает риск развития ХГС у мужчин ($OR=9,95$ [95% CI 1,25-78,69], $p=0,029$). У женщин статистически достоверной разницы по данному признаку не выявлено.

Изучение гендерных особенностей распределения «мутантных» генотипов Gln11Leu и Leu11Leu гена TLR7 показало, что у мужчин с ХГС данные генотипы определялись с частотой 13,0%, у здоровых – 14,9%, среди женщин – 27,1% и 39,5%, соответственно, что оказалось статистически недостоверным. Гомозиготный генотип Leu11Leu выявлялся только у обследованных женщин (с ХГС – 4,2%, здоровые – 7,9%). Отмечено также преобладание полиморфноизмененных генотипов TLR7 среди женщин, что можно объяснить X-хромосомной локализацией данного гена. Так, генотипы Gln11Leu+Leu11Leu гена TLR7 у женщин с ХГС выявлялись в 2,1 раза чаще, чем у мужчин (27,1% против 13,0%), с тенденцией к достоверности согласно расчета точного теста Фишера ($p=0,059$), показателя OR ($OR=2,48$ [95% CI 0,99-6,24], $p=0,052$) и статистически значимо по результатам корреляционного анализа ($r=0,177$, $p=0,048$). Частота аллеля 11Leu TLR7 у женщин составила 15,6%, у мужчин – 6,5% ($p=0,028$; $OR=2,66$ [95% CI 1,14-6,20], $p=0,022$), с прямой корреляционной связью ($r=0,148$, $p=0,019$). В группе популяционного контроля «мутантные» генотипы гена TLR7 также регистрировались преимущественно у женщин – 39,5% (мужчины – 14,9%, $p=0,013$; $OR=3,72$ [95% CI 1,32-10,47], $p=0,012$), что подтверждалось корреляционным анализом ($r=0,279$, $p=0,010$), аллель 11Leu – 23,7% и 7,4%, соответственно ($p=0,004$; $OR=3,85$ [95% CI 1,51-9,81], $p=0,005$), коэффициент корреляции - $r=0,228$, $p=0,003$.

Выводы:

1. У больных ХГС полиморфноизмененный генотип Asp299Gly гена TLR4 выявлялся в 15,2%, аллель 299Gly – в 7,6%, что в 4,5-4,6 раза превышает их частоты в группе популяционного контроля (3,3% и 1,7%, соответственно, $p<0,01$).
2. Наличие в геноме полиморфизма гена TLR4 можно рассматривать в качестве предиктора развития ХГС, факторами повышенного риска являются генотип Asp299Gly и аллель 299Gly ($OR=5,19$, $p<0,01$ и

$OR=4,85$, $p<0,05$, соответственно).

3. Полиморфноизмененные генотипы Gln11Leu и Leu11Leu гена TLR7 регистрировались у 18,4% больных ХГС, из них гетерозиготный генотип Gln11Leu определялся у 16,8%, гомозиготный Leu11Leu – у 1,6%, без статистической разницы с популяционным контролем (25,9%, 22,4%, 3,5%, соответственно, $p>0,05$).
4. «Мутантные» генотипы гена TLR7 достоверно чаще определялись у больных ХГС (27,1%) и у здоровых (39,5%) женщин в сравнении с мужчинами (13,0% и 14,9%, соответственно, $p<0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Грижбовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. Экология человека 2008; 5: 57-60
2. Дубинская Г.М., Прийменко Н.О., Кайдашев И.П. и др. Роль полиморфизма генов TLR-2, TLR-3, TLR-4 при гриппе. Gergian medical news 2014; 7-8(232-233): 51-55.
3. Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В и др. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье» 2012; 2: 147-152.
4. Титов Л.П. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология. Белорус. мед. журнал 2008; 3: 28-35.
5. Agúndez J.A., García-Martin E., Maestro M.L., et al. Polymorphism of the TLR4 gene reduces the risk of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. Oncology. 2012; 82(1): 35-40.
6. Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Al-Zoghaibi F., et al. Toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients. BioMed Research International. [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Nov 12]; [about 9 p.]. Available from: <http://www.researchgate.net>
7. Ascar E., Ramadori G., Mihm S. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection. J Med Virol. 2010; 82(11): 1859-1868.
8. de Souza Pires-Neto O., de Sá K.S.G., Santana B.B., et al. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses. Mediators of Inflammation [Internet]. 2015 Aug [cited 2015 Nov 12]; 9: [about 7 p.]. Available from: <http://www.researchgate.net>
9. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat. Immunol. 2010; 11(5): 373-384.
10. Messina J.P., Humphreys I., Flaxman A., et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology 2015; 61(1): 77-87.
11. Nieto J.C., Sánchez E., Román E., et al. Cytokine production in patients with cirrhosis and TLR4 polymorphisms. World J. Gastroenterol. 2014; 20(46): 17516-17524.
12. Perić M., Bošnjak Z., Šarkanj B. et al. Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 in chronically infected hepatitis C patients from north-east Croatia. Arch Virol. 2015; 160: 297-304.

13. Schott E., Witt H., Neumann K., et al. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection. *J. Hepatol.* 2007; 47: 203–211.
14. Taghavi SA., Damangir H., Kamali Sarvestani E., et al. Relation between C.32 A>T polymorphism in TLR7 and response to treatment in chronic HCV-infection. *Armaghan Danesh.* 2009; 14(2): 105-116.
15. Wigginton J.E., Cutler D.J., Abecasis G.R. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 887-893

SUMMARY

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS TOLL-LIKE RECEPTOR 4 AND 7 IN THE CHRONIC HEPATITIS C AND GENDER FEATURES OF THEIR DISTRIBUTION

**Sizova L., Koval T., Kaidashev I.,
Ichenko V., Dubinskaya G.**

State Higher School of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

The aim of the study was to investigate the prevalence of polymorphisms Asp299Gly (rs4986790) TLR4 gene and Gln11Leu (rs179008) TLR7 gene in patients with chronic hepatitis C in general and in gender distribution. To achieve this goal the study using the methods of "case-control", which included 125 patients with chronic hepatitis C who were treated in the Poltava Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases. The group of population control for the study of the prevalence of polymorphisms Asp299Gly TLR4 gene included 90 healthy residents of the Poltava region, for Gln11Leu gene TLR7 - 85. Gender groups were equivalent. The study found that in patients with chronic hepatitis C genotype Asp299Gly TLR4 gene was detected in 15.2%, allele 299Gly - in 7.6%, which is 4.5-4.6 times higher than their rate in control group (3.3% and 1.7%, respectively, $p < 0.01$). The presence of polymorphism of the TLR4 gene in the genome can be considered as a predictor of development of chronic hepatitis C, factors of increased risk are the Asp299Gly genotype and the allele 299Gly (OR=5.19, $p < 0.01$ and OR=4.85, $p < 0.05$ respectively).

Polymorphic genotypes Gln11Leu and Leu11Leu of the TLR7 gene recorded in 18.4% of patients with chronic hepatitis C, among them Gln11Leu heterozygous genotype was detected in 16.8%, homozygous Leu11Leu - at 1.6%, with no statistical difference from the population control (25.9%, 22.4%, 3.5%, respectively, $p > 0.05$). "Mutant" genotypes of the TLR7 gene were determined significantly more often in women with chronic hepatitis C (27.1%) and in healthy people (39.5%) comparing to men (13.0% and 14.9%, respectively, $p < 0.05$).

Keywords: gene, genotype, polymorphism, chronic hepatitis C, the gender distribution.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ 4 И 7 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

**Сизова Л.М., Коваль Т.И., Кайдашев И.П.,
Ильченко В.И., Дубинская Г.М.**

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Целью исследования явилось изучение распространенности полиморфизмов Asp299Gly (rs4986790) гена TLR4 и Gln11Leu (rs179008) гена TLR7 у больных хроническим гепетитом С в целом и с учетом гендерного распределения.

Для достижения поставленной цели проведено исследование с использованием методики «случай-контроль», в которое было включено 125 больных хроническим гепетитом С (ХГС), находившихся на лечении в Полтавской областной клинической инфекционной больнице. Группу популяционного контроля для изучения распространенности полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 составили 90 практически здоровых жителей Полтавской области, для Gln11Leu гена TLR7 – 85. По гендерному признаку группы были равноценными. В результате исследования выявлено, что у больных ХГС полиморфноизмененный генотип Asp299Gly гена TLR4 выявлялся в 15,2%, аллель 299Gly – в 7,6%, что в 4,5-4,6 раза превышает их частоты в группе популяционного контроля (3,3% и 1,7%, соответственно, $p < 0,01$). Наличие в геноме полиморфизма гена TLR4 можно рассматривать в качестве предиктора развития ХГС, факторами повышенного риска являются генотип Asp299Gly и аллель 299Gly (OR=5,19, $p < 0,01$ и OR=4,85, $p < 0,05$, соответственно).

Полиморфноизмененные генотипы Gln11Leu и Leu11Leu гена TLR7 регистрировались у 18,4% больных ХГС, из них гетерозиготный генотип Gln11Leu определялся у 16,8%, гомозиготный Leu11Leu – у 1,6%, без статистической разницы с популяционным контролем (25,9%, 22,4%, 3,5%, соответственно, $p > 0,05$). «Мутантные» генотипы гена TLR7 достоверно чаще определялись у женщин с ХГС (27,1%) и у здоровых (39,5%) в сравнении с мужчинами (13,0% и 14,9%, соответственно, $p < 0,05$).

რეზიუმე

TLR4 და TLR7 გენების რეცეპტორების გენეტიკური პოლიმორფიზმის როლი ქრონიკული C ჰეპატიტის განვითარებაში და მათი განაწილების გენდერული თავისებურებანი

ლ. სიზოვა, გ. კოვალი, ი. კაიდაშვილი, დ. ილჩენკო, გ. დუბინსკაია

უკრაინის უმაღლესი სასწავლო დაწესებულება "უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია", პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა TLR4 და TLR7 გენების გენეტიკური პოლიმორფიზმის შესწავლა (Asp299Gly - rs4986790 და rs179008) ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფებში მთლიანობაში და გენდერული განაწილების გათვალისწინებით.

ჩატარდა გამოკვლევა მეთოდით "შენტხევეა-კონტროლი", რომელშიც ჩართული იყო ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფები, რომლებიც მკურნალობდნენ პოლტავის სამხარეო კლინიკურ ინფექციურ საავადმყოფოში. TLR4 გენის Asp299Gly გენეტიკური პოლიმორფიზმის გავრცელების შესასწავლად გამოყოფილი საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 90 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა პირმა, ხოლო TLR7

გენის Gln11Leu - 85 ჯანმრთელმა პირმა. გენდერული მიხედვით ყველა ჯგუფი იყო ექვივალენტური.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ქრონიკული C ჰეპატიტით ავადმყოფების 15,2%-ს აღმოაჩნდა TLR4 გენის პოლიმორფულად შეცვლილი Asp299Gly გენოტიპი, ალელი 299Gly - 7,6%, რაც 4,5-4,6 აღმატება მათ სისშირეს საკონტროლო პოპულაციურ ჯგუფში (3,3% და 1,7%, შესაბამისად, $p < 0,01$).

პოლიმორფიზმის გენომში TLR4 გენის არსებობა შეიძლება განიხილოს, როგორც C ჰეპატიტის განვითარების პრედიქტორი. მაღალი რისკის ფაქტორებს წარმოადგენენ გენოტიპი Asp299Gly და ალელი 299Gly (OR=5,19, $p < 0,01$ და OR=4,85, $p < 0,05$, შესაბამისად). TLR7 გენის პოლიმორფულად შეცვლილი Gln11Leu და Leu11Leu დარეგისტრირდა ქრონიკული C ჰეპატიტით 18,4% ავადმყოფებში, მათ შორის ჰეტეროზიგოტური გენოტიპი Gln11Leu განისაზღვრა ავადმყოფების 16,8%-ში. ჰომოზიგოტური Leu11Leu - 1,6%, სტატისტიკური სხვაობის გარეშე პოპულაციურ კონტროლთან (25,9%, 22,4%, 3,5%, შესაბამისად, $p > 0,05$). TLR7 გენის "მუტანტური" გენოტიპები სარწმუნოდ ხშირად აღენიშნებოდა ქრონიკული C ჰეპატიტით დაავადებულ (27,1% და (39,5%) ჯანმრთელ ქალებს, განსხვავებით მამაკაცებისაგან (13,0% и 14,9%, შესაბამისად, $p < 0,05$).

ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА КАК СПОСОБ КОРРЕКЦИИ МОТИВАЦИОННЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Синайко В.М., Коровина Л.Д.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Параноидная шизофрения является одним из прогностически наиболее неблагоприятных психических расстройств, что обусловлено не только хроническим типом течения, но и прогрессированием основных симптомов. Конечные состояния, специфический дефицит значительно снижают качество жизни пациентов даже при относительном затухании симптомов в период ремиссии. В связи с этим, качество жизни и уровень социальной адаптации больных шизофренией по сей день привлекают внимание исследователей. Качество жизни при хроническом заболевании обусловлено не только наличием симптомов, но и качеством компенсаторных возможностей пациента. При длительном приеме поддерживающей терапии, неизбежно развиваются

побочные эффекты лекарственных средств; нередко именно субъективное отношение к ним определяет дальнейшую жизнь больного [1,2,5,8,11].

На современном этапе развития психиатрии концепция биопсихосоциального единства в учении о шизофрении занимает ведущую позицию. Психосоциальная реабилитация больных шизофренией является неотъемлемой частью лечения. Нарушенные системы социального функционирования - основная мишень терапии данного контингента больных. На сегодняшний день разработано и представлено множество комплексных и изолированных методов психореабилитационного лечения. При этом, психообразование, как метод со-