

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ RS3200401 ГЕНУ MALAT1 З РАКОМ НИРКИ В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Рощупкін А.А.

Сумський державний університет

Науковий керівник – Гарбузова В.Ю., доктор біологічних наук,
професор кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології
Сумського державного університету

У людини виявлено близько 20 тис. генів, які кодують білки, що складає не більше 2% її генома. При цьому майже 90% генома активно транскрибується. Відповідно, основна частка транскриптів представлена некодуючими РНК, які регулюють експресію більше 70% генів людини. MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript), також відомий як NEAT2 (noncoding nuclear-enriched abundant transcript 2) відноситься до класу довгих некодуючих РНК. Цей ген був вперше ідентифікований у 2003 році з клітин недрібноклітинного раку легень, де мав високий рівень експресії. З численних публікацій зрозуміло, що MALAT1 є одним з основних генів, що впливають на розвиток різних видів раку.

Мета дослідження. Вивчити зв'язок поліморфізму rs3200401 гену MALAT1 з розвитком раку нирки та виникненням метастазів у хворих в українській популяції.

Задачі дослідження:

1. Встановити частоту алелей поліморфізму rs3200401 гену MALAT1 у практично здорових осіб.
2. Дослідити розподіл генотипів за поліморфізмом rs3200401 гену MALAT1 у хворих на рак нирки.
3. Дослідити кореляцію генотипів поліморфізму rs3200401 гену MALAT1 та розвитку метастазування у хворих на рак нирки в українській популяції.

Методи дослідження:

1. Виділення ДНК з клітин крові.
2. Полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі (англ. Real-time PCR)
3. Статистична обробка даних з використанням програми SPSS Statistics v17.0 та онлайн-ресурсу СНІП'Ка (<https://thething.shinyapps.io/SNPcalc>).

Результати досліджень. Розподіл генотипів за поліморфізмом rs3200401 у хворих з раком нирки та у пацієнтів контрольної групи відповідає рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 1).

Таблиця 1 – Частота алелів та генотипів за поліморфізмом rs3200401 гену MALAT1 у досліджуваній та контрольній групі

	Хворі з раком нирки	Контрольна група
Гомозиготи С/С, n(%)	71(70,3)	59(59)
Гетерозиготи С/Т, n(%)	29(28,7)	32(32)
Гомозиготи Т/Т, n(%)	1(1)	9(9)
С-алель	0,85	0,75
Т-алель	0,15	0,25
χ^2	1,12	2,15
P	>0,05	>0,05

Примітка: n – кількість пацієнтів, χ^2 та P відображають відхилення кожної групи від рівноваги Харді-Вайнберга

Серед хворих на рак нирки (основна група) кількість гомозигот за основним алелем (C/C) становила 71 (70,3%), гетерозигот (C/T) – 29 (28,7%), а гомозигот за рецесивним алелем (T/T) – 1 (1%). У групі клінічно здорових донорів (контрольній групі) розподіл генотипів виявився наступним: гомозигот за домінантним алелем (C/C) – 59 (59%), гетерозигот (C/T) – 32 (32%), а мінорних гомозигот – 9 (9%). Також була підрахована частота алелів у двох групах пацієнтів. Для основної групи частота домінантного та рецесивного алелів становила 0,85 та 0,15 відповідно. У контрольній групі розподіл даних алелів становив 0,75 для основного алелю та 0,25 для рецесивного. Відмінність у розподілі генотипів та частоти алелів у цих двох групах є статистично значущою ($P = 0,022$ та $P = 0,016$ відповідно).

Для встановлення ризику розвитку раку нирки залежно від наявності в пацієнта певного генотипу за допомогою бінарної логістичної регресії було розраховано співвідношення шансів (OR) та 95% довірчий інтервал (CI) для чотирьох основних моделей успадкування. Релевалентність моделей успадкування в кожній окремій підгрупі оцінювали за допомогою інформаційного критерію Айкайке, який розраховували з використанням онлайн-ресурсу СНІП'Ка (<https://thething.shinyapps.io/SNPcalc>). Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, відповідно до якої носії мінорного алеля (генотипи C/T та T/T) мають нижчий ризик захворювання на рак нирки ($P = 0,031$, $OR=0,101$, $95\%CI=0.013-0.814$) у порівнянні з домінантними гомозиготами (C/C). Результати проведених розрахунків наведені в *табл. 2*.

Таблиця 2 – Аналіз зв'язку поліморфізму rs3200401 гена MALAT1 з раком нирки з урахуванням різних моделей успадкування

Модель	$P_{\text{спост}}$	$OR_{\text{спост}}(95\% CI)$	AIC
Домінантна	0,095	0,608(0,339-1,090)	21,58
Рецесивна	0,031	0,101(0,013-0,814)	16,61
Наддомінантна	0,612	0,856(0,469-1,563)	24,14
Аддитивна ¹	0,362 0,026	0,753(0,409-1,386) 0,092(0,011-0,750)	17,78

Примітки: 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; $P_{\text{спост}}$ – спостережуване значення P (без поправки на коваріати); $OR_{\text{спост}}$ – спостережуване відношення шансів; AIC – інформаційний критерій Айкайке.

¹Перший рядок в адитивній моделі відображає порівняння C/T генотипу з C/C генотипом, другий рядок – порівняння генотипу T/T з C/C генотипом.

Пацієнти досліджуваної групи (хворі на рак нирки) були розділені на дві групи в залежності від наявності чи відсутності метастазування. Порівнявши розподіл генотипів для гомозигот за основним алелем (C/C), гетерозигот (C/T) та гомозигот за рецесивним алелем (T/T) у пацієнтів з розвитком метастазів та в групі пацієнтів без метастазування були отримані дані, що наведені у таблиці 3. За результатами порівняння статистично значимої відмінності виявлено не було ($P>0,05$).

Таблиця 3 – Розподіл генотипів поліморфізму rs3200401 у пацієнтів з метастазуванням та без нього

Генотип	З метастазуванням	Без метастазування
Гомозиготи С/С, n (%)	22 (75,9)	49 (68,1)
Гетерозиготи С/Т, n (%)	6 (20,7)	23 (31,9)
Гомозиготи Т/Т, n (%)	1 (3,4)	0 (0)
Разом	29	72
	P>0,05	

Висновки.

1. Виявлено статистично значиму різницю у розподілі генотипів за поліморфізмом rs3200401 гену *MALAT1* у пацієнтів з раком нирки та практично здорових донорів, що не мали онкологічних захворювань в анамнезі.

2. У носіїв мінорного алелю (генотипи Т/Т та С/Т) ризик розвитку раку нирки менший у порівнянні з домінантними гомозиготами (С/С). Мінорний алель (Т) є протективним.

3. Асоціації поліморфізму rs3200401 гену *MALAT1* з розвитком метастазів не було виявлено.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше отримана інформація про розподіл генотипів за поліморфізмом rs3200401 гену *MALAT1* у хворих на рак нирки в українській популяції, а також про зв'язок даного поліморфізму з розвитком метастазування.

Практичне значення отриманих результатів. Одержані результати можуть бути використані для статистичного прогнозування ризику виникнення раку нирки на основі даних генотипування, виявлення осіб, що мають підвищений ризик розвитку даного захворювання.

Перспективи подальших досліджень. У науковій літературі ген *MALAT1*, зокрема його поліморфізм rs3200401 пов'язують з багатьма видами онкологічних процесів. Тому, подальше дослідження буде направлене на виявлення зв'язку даного поліморфізму з іншими видами онкологічних нозологій.

ПРОДУКТИВНІСТЬ ТА ЯКІСТЬ СИРОВИНИ ЗВІРОБОЮ ЗВИЧАЙНОГО (*HYPERICUM PERFORATUM* L.) СОРТУ ТОПАЗ ЗА УМОВ КУЛЬТИВУВАННЯ

Семенко М.В.

*Полтавський національний педагогічний університет імені В.Г. Короленка,
Полтавська державна аграрна академія*

Наукові керівники – Оніпко В.В., доктор педагогічних наук, професор, завідувач кафедри ботаніки, екології та методики навчання біології Полтавського національного педагогічного університету імені В.Г. Короленка;

Поспелов С.В., кандидат сільськогосподарських наук, доцент кафедри землеробства та агрохімії Полтавської державної аграрної академії

Звіробій звичайний (*Hypericum perforatum* L.) посідає одне із чільних місць серед лікарських рослин у фармацевтичній промисловості. Він входить до десятки найпопулярніших лікарських рослин світу за даними американських асоціацій виробників лікарських рослин. Це, насамперед, обумовлено унікальним хімічним