

Вовлеченность полиморфизма гена *NBN* в формирование предрасположенности к дистропным заболеваниям

Постригань А.Е., Бабушкина Н.П., Кучер А.Н.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

Изучение генетических особенностей дистропных заболеваний (в том числе, астмы и туберкулеза), определяющих формирование взаимоисключающих фенотипов на клиническом уровне, важно для лучшего понимания их патогенеза. Цель настоящего исследования заключалась в оценке значимости генетического полиморфизма гена *NBN* в формировании предрасположенности к астме и туберкулезу. Изучена изменчивость rs1805800 и rs709816 гена *NBN* в выборках больных бронхиальной астмой (БА), туберкулезом (ТБ) и популяционной выборке г. Томска (ПВ), общая выборка составила 683 человека. Показано разнонаправленное изменение частот аллелей, генотипов, сочетаний генотипов по rs1805800 и rs709816 гена *NBN* между группами больных БА и ТБ по сравнению с популяционной выборкой. Для развития БА генотип СТ rs1805800 обладает рисковым ($OR=1,66$, $\chi^2=5,41$, $p=0,02$); а генотипа СС – протективным ($OR=0,57$, $\chi^2=5,57$, $p=0,018$) эффектом. Статистически значимые различия между группами БА и ТБ выявлены также по частотам сочетаний генотипов rs1805800/rs709816 в гене *NBN* ($\chi^2=12,88$; $p=0,045$).

Ключевые слова: дистропные заболевания, бронхиальная астма, туберкулез, нибрин, SNP

Для цитирования: Постригань А.Е., Бабушкина Н.П., Кучер А.Н. Вовлеченность полиморфизма гена *NBN* в формирование предрасположенности к дистропным заболеваниям. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 98-99.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.98-99

Автор для корреспонденции: Постригань А.Е.; e-mail: postrigan.anna@medgenetics.ru

Финансирование. Работа проведена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Involvement of NBN gene polymorphism in predisposition to dystropic diseases

Postrigan A.E., Babushkina N.P., Kucher A.N.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Naberezhnaya Ushaiki 10, Tomsk, 634050, Russia

The research of genetic features of dystropic diseases (including asthma and tuberculosis) that determine the formation of mutually exclusive phenotypes at the clinical level is important for a better understanding of their pathogenesis. The aim of this study was to assess the significance of the genetic polymorphism of the *NBN* gene in the formation of a predisposition to asthma and tuberculosis. The variability of rs1805800 and rs709816 of the *NBN* gene in the samples of patients with bronchial asthma (BA), tuberculosis (TB) and the population sample of Tomsk (PV) was studied, the total sample was 683 people. The different-directional change of frequencies of alleles, genotypes, combinations of genotypes by rs1805800 and rs709816 of the *NBN* gene between groups of patients with BA and TB compared to the population sample is shown. For the development of BA, the genotype CT rs1805800 is risky ($OR=1.66$, $\chi^2=5.41$, $p=0.02$); And the SS genotype is a protective ($OR=0.57$, $\chi^2=5.57$, $p=0.018$) effect. Statistically significant differences between BA and TB groups are also revealed by the frequencies of combinations of the genotypes rs1805800/rs709816 in the *NBN* gene ($\chi^2=12.88$; $p=0.045$).

Keywords: dystropic diseases, bronchial asthma, tuberculosis, nibrin, SNP

For citation: Postrigan A.E., Babushkina N.P., Kucher A.N. Involvement of NBN gene polymorphism in predisposition to dystropic diseases. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 98-99 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.98-99

Corresponding author: Postrigan A.E.; e-mail: postrigan.anna@medgenetics.ru

Funding. Study was supported by Ministry of Education and Science of Russia, state order № 075-00603-19-00.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Изучение генетических особенностей дистропных заболеваний, определяющих формирование взаимоисключающих фенотипов на клиническом уровне, важно для лучшего понимания их патогенеза. Туберкулез и бронхиальная астма относятся к категории дистропных болезней. В развитии этих двух патологических состояний существенная роль принадлежит иммунной системе, соответственно, можно ожидать, что специфичность именно генов иммунного ответа может лежать в основе их дистропности. В то же время, среди большого числа ассоциированных и с туберкулезом, и с бронхиальной астмой генов иммунного ответа на настоящий момент не выявлены потенциально значимые для формирования их дистропности, что указывает на актуальность привлечения к исследованию данных заболеваний новых генов. Для исследования нами выбран ген *NBN*, кодируемый им белок нибрин участвует в различных физиологических процессах, включая иммунологические [1].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке значимости полиморфизма гена *NBN* в формировании предрасположенности к астме и туберкулезу.

Материалы и методы

Проанализированы 2 SNP гена *NBN* (rs1805800 и rs709816) в трех выборках (более 95% – русские): больные бронхиальной астмой (БА, n=150), туберкулезом (ТБ, n=160) и популяционная выборка г. Томска (ПВ, n=373). Использованы образцы ДНК из биобанка НИИ Медицинской генетики, выборки больных сформированы на базе специализированных учреждений г. Томска, диагноз ставился на основании общепринятых диагностических критериев ВОЗ. Анализ ассоциаций с заболеваниями проведен с использованием общепринятых методов (χ^2 , OR, 95% CI), неравновесие по сцеплению между локусами оценивали по показателям D' , LOD, и r^2 .

Результаты и их обсуждение

Три сравниваемые группы – БА, ТБ и ПВ – характеризовались гетерогенностью по распределению частот генотипов по замене rs1805800 ($\chi^2=8,708$, $p=0,0069$). Несмотря на то, что наблюдается некоторые перераспределения частот аллелей и генотипов между

всеми сравниваемыми группами, только для выборки больных БА установлены статистически значимые отличия от популяционной выборки по частотам генотипов. По данному маркеру генотип СТ обладал рисковым (OR=1,66 (1,08–2,56), $\chi^2=5,41$, $p=0,02$), а CC – протективным (OR=0,57 (0,35–0,91), $\chi^2=5,57$, $p=0,018$) эффектом по отношению к БА. По rs709816 сравниваемые группы не различались между собой.

Статистически значимые различия между группами БА и ТБ выявлены по частотам сочетаний генотипов rs1805800/rs709816 в гене *NBN* ($\chi^2=12,88$ $p=0,045$), но ни группа пациентов с БА, ни группа пациентов с ТБ не отличались от популяционной выборки. То есть, генотипические особенности этих двух групп пациентов разнонаправлено «смещены» относительно популяционной выборки.

Изученные полиморфные варианты находятся на значительном расстоянии друг от друга, в то же время, в популяции г. Томска для rs1805800 и rs709816 зарегистрировано неравновесие по сцеплению ($D'=0,942$, LOD=85,11, $r^2=0,712$). Для двух сочетаний генотипов между группами БА и ТБ различия в частотах превышали 10%: для сочетания генотипов CC/AA различия составили 13,88% и достигли уровня статистической значимости ($\chi^2=5,18$ $p=0,023$). Примечательно, что это сочетание генотипов является протективным по отношению к развитию БА (OR=0,51 (0,29–0,91), $\chi^2=5,41$, $p=0,020$). По сочетанию генотипов СТ/AG различие между группами больных составили 13,35%, но не достигли уровня статистической значимости ($\chi^2=3,77$ $p=0,052$).

Таким образом, нами показано разнонаправленное изменение частот аллелей, генотипов, сочетаний генотипов по rs1805800 и rs709816 гена *NBN* между группами больных БА и ТБ по сравнению с популяционной выборкой. Для генотипов rs1805800 и сочетаниям генотипов rs1805800/rs709816 установлены ассоциации с БА. Полученные результаты позволяют рассматривать ген *NBN* как кандидатный, определяющий формирование дистропности между астмой и туберкулезом.

Литература/ References

1. Nugent C.I., Bosco G., Ross L.O. et al. Telomere maintenance is dependent on activities required for end repair of double-strand breaks. *Curr Biol.* 1998 May 21;8(11):657–660. DOI: 10.1016/s0960-9822(98)70253-2