

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-292

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНЕ NOD2 РЕЦЕПТОРА  
НА РИСК РАЗВИТИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА****ASSESSMENT OF THE NOD2 RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IMPACT  
ON THE RISK OF DEVELOPING ULCERATIVE COLITIS**

Э. А. Абубакирова, Д. С. Сташкевич

*Челябинский государственный университет*

E. A. Abubakirova, D. S. Stashkevich

*Chelyabinsk State University*

✉ alveera@mail.ru

**Аннотация**

В настоящей работе оценивалось влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) 2722G>C и 3020insC в гене цитоплазматического рецептора NOD2 на риск развития неспецифического язвенного колита (НЯК). В результате оценки частот распределения аллелей, генотипов и гаплотипов, образованных указанными SNP, авторы заключили, что в популяции русских Челябинской области данные полиморфизмы не ассоциированы с риском развития НЯК.

**Abstract**

This study assessed the effect of 2722G>C and 3020insC single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the gene of NOD2 cytoplasmic receptor on the risk of ulcerative colitis developing. As a result of assessing the frequencies of alleles, genotypes and haplotypes formed by these SNPs, the authors concluded that these polymorphisms are not associated with the risk of developing ulcerative colitis in the Russian population of the Chelyabinsk region.

Nod-подобные рецепторы — цитоплазматические рецепторы врожденного иммунитета, совместно с Toll-подобными рецепторами распознающие образы патогенов. Объектом настоящего исследования выбран рецептор NOD2 подсемейства NOD, содержащий CARD-домен. Лиганды NOD2: мурамилдипептид, протеогликаны и липополисахариды бактерий, вирусная одноцепочечная РНК. Рецептор NOD2 эпителиоцитов кишечника участвует в поддержании местного гомеостаза за счет усиления барьерной функции эпителия и устойчивости к инвазии патогенов [1].

Нарушение гомеостаза кишечника вследствие аномального иммунного ответа на микробные образы является одним из факторов, приводящих к хроническому воспалению при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). К данным нарушениям могут приводить однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах рецепторов врожденного иммунитета. NOD2 считается основным геном, ассоциированным с предрасположенностью к болезни Крона, а его множественные полиморфизмы связывают с повышенным риском развития заболевания [1, 2]. Однако ассоциация SNP в гене NOD2 с другим ВЗК — неспецифическим язвенным колитом (НЯК) — точно не известна. В зависимости от исследуемой популяции SNP в гене рецептора либо не связаны с восприимчивостью к НЯК, либо различия находятся на уровне тенденции [2].

Наибольший интерес представляют полиморфизмы NOD2, влияющие на богатые лейцином области (LRR-домен) рецептора. Изменения в LRR-домене влияют как на способность распознавания микробных образов, так и на последующую передачу сигналов рецептором. К подобным SNP относятся: 1) замена цитозина на гуанин в положении 2722 (2722G>C, Gly908Arg); 2) инсерция цитозина в положении 3020 (3020insC, Leu1007fsinsC), которая приводит к образованию стоп-кодона и, как следствие, к делеции 33 аминокислот; рецептор вместо мурамилдипептида распознает липополисахарид [1, 3].

**Цель** настоящего исследования — выявить ассоциацию аллелей, генотипов и гаплотипов, образованных SNP 2722G>C и 3020insC в гене NOD2 с неспецифическим язвенным колитом.

**Материалы и методы**

Исследуемые группы состояли из 160 лиц с диагностированным НЯК и 128 условно здоровых лиц. По данным генеалогического анамнеза, все обследуемые лица принадлежали к русской этнической группе. Полиморф-

ные участки гена NOD2 амплифицировались методом аллель специфической ПЦР (ООО НПФ «Литех», Россия). Продукты амплификации детектировались электрофорезом в 3%-ном агарозном геле с УФ-визуализацией. Для статистической обработки использовались критерий Пирсона ( $\chi^2$ ), критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса, точный критерий Фишера. Показатели сцепления гаплотипов рассчитывались в программе «Arlequin ver 3.5». Данные считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов SNP 2722G>C и 3020insC в гене NOD2 показано в таблице. Частоты встречаемости мутантного аллеля C SNP 2722G>C в группе больных НЯК и группе сравнения составили 2,4 и 2,3 %, различия статистически незначимы ( $\chi^2 = 0,01$ ;  $p = 0,921$ ) (см. таблицу). Статистически значимых различий в частотах распределения генотипов SNP 2722G>C также не обнаружено.

Аналогично частоты встречаемости аллелей и генотипов SNP 3020insC не имели статистически значимых различий (см. таблицу). В процентном соотношении частота гомозиготного по мутантному аллелю генотипа insC/insC выше в группе больных НЯК и составила 1,2 против 0,6 % в группе сравнения ( $\chi^2 = 0,424$ ;  $p = 0,52$ ).

### Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов SNP гена NOD2 в исследуемых группах

Аллели/генотипы	Группа больных НЯК	Группа сравнения	Сравнение $\chi^2$ , p
	Абс. частота (%)	Абс. частота (%)	
<b>SNP 2722G&gt;C NOD2</b>			
G	320 (97,6)	295 (97,7)	$\chi^2 = 0,01$ $p = 0,921$
C	8 (2,4)	7 (2,3)	
G/G	156 (95,1)	145 (96,0)	$\chi^2 = 0,151$ $p = 0,70$
G/C	8 (4,9)	5 (3,3)	$\chi^2 = 0,488$ $p = 0,49$
C/C	0	1 (0,7)	$\chi^2 = 1,09$ $p = 0,30$
<b>SNP 3020insC NOD2</b>			
-	304 (92,1)	333 (93,0)	$\chi^2 = 0,201$ $p = 0,66$
insC	26 (7,9)	25 (7,0)	
-/-	141 (85,5)	155 (86,6)	$\chi^2 = 0,093$ $p = 0,76$
-/insC	22 (13,3)	23 (12,8)	$\chi^2 = 0,018$ $p = 0,9$
insC/insC	2 (1,2)	1 (0,6)	$\chi^2 = 0,424$ $p = 0,52$

Анализ параметров неравновесного сцепления показал, что предковый аллель G (SNP 2722G>C) сцеплен с мутантным аллелем C (SNP 3020insC) и образует гаплотип 2722<sup>G</sup> ~ 3020<sup>C</sup>. Частота данного гаплотипа в исследуемых группах составила 8 % в группе больных НЯК и 7 % — в группе сравнения; различия статистически незначимы ( $\chi^2 = 0,126$ ;  $p = 0,72$ ).

В результате выполненного исследования можно заключить, что однонуклеотидные замены (SNP) 2722G>C и 3020insC в гене NOD2 не ассоциированы с риском развития НЯК в популяции русских Челябинской области.

### Литература

1. Trindade B. C., Chen G. Y. NOD1 and NOD2 in inflammatory and infectious diseases // Immunological Reviews. 2020. Vol. 297(1). P. 139–161.
2. Kaczmarek-Rysr M., Hryhorowicz S. T., Lis E., Banasiewicz T., Paszkowski J., Borejsza-Wysocki M., Walkowiak J., Cichy W., Krokowicz P., Czkwianianc E. Crohn's Disease Susceptibility and Onset Are Strongly Related to Three NOD2 Gene Haplotypes // Journal of Clinical Medicine. 2021. Vol. 10. P. 3777.
3. Jaskula E., Lange A., Kyrzcz-Krzemien S., Markiewicz M., Dzierzak-Mietla M., Jedrzejczak W. W., Czajka P., Mordak-Domagala M., Lange J., Gronkowska A., Nowak J., Warzocha K., Hellmann A., Kowalczyk J., Drabko K., Gozdzik J., Mizia S.; Polish Donor-Recipient Matching Group. NOD2/CARD15 single nucleotide polymorphism 13 (3020insC) is associated with risk of sepsis and single nucleotide polymorphism 8 (2104C>T) with herpes viruses reactivation in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2014. Vol. 20(3). P. 409–14.