

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-221-224

УДК 616.6-006:577.213/.216

Волкогон А. Д., Обухова О. А., Гарбузова В. Ю., Атаман О. В.

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ У ЗВ'ЯЗКУ rs1899663-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ДОВГОЇ НЕКОДУЮЧОЇ РНК *HOTAIR* ІЗ РОЗВИТКОМ РАКУ НИРКИ

Сумський державний університет (м. Суми)

volkogon_andrei@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Представлена стаття є фрагментом НДР «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» (№ державної реєстрації 0110U005038).

Вступ. За останні роки увага багатьох учених, що раніше була направлена здебільшого на дослідження ролі генетичних механізмів у розвитку онкологічної патології нирок та встановлення специфічних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів її реалізації, переключилась на дослідження ролі епігенетичних механізмів ниркового туморогенезу, зокрема метилювання ДНК [1], модифікації гістонів [2] та некодуєчих РНК [3]. Результати останніх широкогеномних аналізів показали, що експресія значної кількості довгих некодуєчих РНК (днРНК) є значно зміненою в клітинах нирково-клітинного раку (НКР), якщо порівнювати з контрольними незміненими клітинами [4,5].

Значну увагу щодо розкриття ролі у патогенезі злоякісних пухлин нирки сьогодні приділяють HOX antisense intergenic RNA (*HOTAIR*) – міжгенній антизмістовній днРНК, що бере участь у регуляції експресії багатьох генів на епігенетичному та транскрипційному рівнях. Опубліковано низку досліджень, присвячених вивченню активності гена *HOTAIR* у пухлинних зразках. Так, в огляді Yu et al. [6] описано підвищення експресії цього гена в клітинах раку молочної залози, раку шлунку, раку легень, гепатоцилюлярної карциноми, раку підшлункової залози тощо. Разом із цим зазначено, що *HOTAIR* зумовлює збільшення інвазивності та мобільності пухлинних клітин, що сприяє утворенню віддалених метастатичних вогнищ.

Щодо злоякісних пухлин нирки, то нещодавні дослідження показали, що *HOTAIR* має відношення до стимуляції епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT) під час розвитку НКР шляхом впливу на сигнальний шлях Notch [7]. Крім того, Wu et al., використовуючи РНК-інтерференцію, продемонстрували, що нокаунт *HOTAIR* може впливати на клітинний цикл у фазі G₀/G₁ і зменшувати проліферацію та інвазію клітин НКР [8]. Разом із цим дослідники встановили, що інактивація *HOTAIR* також призводить до пригнічення утворення пухлини в експериментах з ксенотрансплантацією *in vivo*.

На сьогодні у деяких популяціях виконана незначна кількість досліджень, присвячених вивченню ролі генетичного поліморфізму *HOTAIR* у розвитку онкологічних захворювань, зокрема у розвитку раку молочної залози [9], раку печінки [10] та передміхурової залози [11]. Проте, роботи щодо пошуку зв'язку різних поліморфних варіантів цього гена із

настанням раку нирки відсутні, що і спонукало нас до проведення власного дослідження.

Мета дослідження – вивчення зв'язку поліморфного сайту rs1899663 гена *HOTAIR* із розвитком раку нирки серед представників української популяції різної статі.

Об'єкт і методи дослідження. Для дослідження була використана венозна кров 101 пацієнта зі світлоклітинним нирково-клітинним раком (СКНKR) (42 жінки і 59 чоловіків) та 100 відносно здорових осіб без онкологічної патології в анамнезі (34 жінки і 66 чоловіків). Ведення пацієнтів здійснювалось на базі Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру з 2005 по 2016 рік. Морфологічний діагноз СКНKR встановлювався відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology Guidelines). Усі пацієнти мали II клінічну стадію раку відповідно до TNM-класифікації злоякісних пухлин.

Дослідження проводили у відповідності до основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Від усіх осіб було отримано письмову інформовану згоду на участь у генетичних дослідженнях.

Виділення ДНК із цільної венозної крові проводили за стандартним протоколом за допомогою GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Для встановлення розподілу алелів за rs1899663-локусом гена *HOTAIR* була використана полімеразна ланцюгова реакція з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Суміш для ампліфікації містила 0,1 мМ прямого (5'-TGAAAGCCAGGATCATTTAACA-3') праймеру, 0,1 мМ зворотнього (5'-GGGCTCATGGAGACATTTAAG-3') праймеру, 5 мМ DreamTaq™ Green Buffer (10X) (Thermo Fisher Scientific, США), 0,5 мМ dNTP (Thermo Fisher Scientific, США), 1 U Taq-полімерази (Thermo Fisher Scientific, США), 100 нг ДНК та 24,25 мкл деіонізованої води. Ампліфікація потрібного фрагмента гена *HOTAIR* складалася із 33 циклів: денатурація – 94°C (45 с), гібридизація – 59,0°C (45 с), елонгація – 72°C (45 с). Для рестрикції 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин із 2 мкл рестриктази *BseG1* (ThermoFisher Scientific, США). Якщо в rs1899663-сайті гена *HOTAIR* містився гуанін, ампліфікат, що складався з 401 пар основ, розщеплювався ендонуклеазою *BseG1* на два фрагменти – 76 і 325 пар основ. У разі трансверсії гуаніну на тимін вихідний ампліфікат розрізався на три частини – 63, 76 та 262 пар основ.

Розділення продуктів рестрикції гена *HOTAIR* проводили в 2,5% агарозному гелі з додаванням бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (10 V/cm) тривав 30 хв. Візуалізацію ДНК здійснювали за допомогою транслюмінатора «Біоком».

Статистичний аналіз проведено із використанням пакету SPSS (версія 17.0). Аналіз розподілу генотипів у групах порівняння, а також перевірку відповідності цих розподілів закону Харді-Вайнберга здійснювали за допомогою χ^2 -критерію. Для встановлення ризику настання СКНKP із використанням логістичної регресії розраховували відношення шансів (OR) та 95% довірчий інтервал (CI) для домінантної, рецесивної, супердомінантної та адитивної моделей успадкування. Усі тести були двосторонніми, значення $P < 0,05$ приймали як статистично значущі.

Результати досліджень та їх обговорення. Розподіл генотипів за поліморфним сайтом rs1899663 гена *HOTAIR* у хворих із СКНKP (частота мінорного алелю 0,34) та в контрольній групі (частота мінорного алелю 0,41) не відрізнявся від рівноваги Харді-Вайнберга ($P > 0,05$).

У таблиці 1 наведено частоти різних генотипів за досліджуваним локусом гена *HOTAIR* у представників груп порівняння. Показано, що різниця розподілу генотипів GG, GT і TT між групою пацієнтів з СКНKP та контролем не була значущою ($P = 0,207$). Порівняння частот генотипів за rs1899663-локусом окремо серед осіб різної статі дало змогу встановити, що у жінок та у чоловіків різниця між хворими з СКНKP та контрольною групою статистично значимою також не була ($P = 0,067$ та $P = 0,248$, відповідно).

У таблиці 2 представлено результати аналізу асоціації різних генотипів за rs1899663-сайтом гена *HOTAIR* із раком нирки в осіб різної статі. За допомогою логістичної регресії було встановлено, що в осіб жіночої статі існує зв'язок досліджуваного поліморфізму із ризиком СКНKP в рамках супердомінантної моделі успадкування. Так, у жінок, які є гетерозиготами GT, ризик настання раку нирки був у 2,7 рази (95% CI = 1,058-6,868; $P = 0,038$) вищий, ніж у жінок з GG- та TT-генотипом. Зв'язку поліморфного локусу rs1899663 гена *HOTAIR* з розвитком СКНKP в осіб чоловічої статі виявлено не було в рамках жодної моделі успадкування ($P > 0,05$).

Ген довгої некодуючої РНК *HOTAIR* знаходиться на мінус ланцюгу 12-ї хромосоми (12q13.13). Він складається з 12,649 пар нуклеотидів, має 6 екзонів, що розділені 5 інтронами. На сьогодні за даними Національного центру біотехнологічної інформації у гені *HOTAIR* людини налічується 3767 поліморфізмів (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=HOTAIR>).

Відомо, що в результаті альтернативного сплайсингу можуть утворюватися три різні транскрипційні варіанти РНК *HOTAIR*. Найбільш вивченим серед них є транскрипт 2 (NR_003716.3), розмір якого складає 2364 нуклеотиди. Поліморфний локус rs1899663 розташований у другому інтроні і має порядковий номер 59. Експериментальні дослідження колективу Gong et al. показали, що заміна G на T (rs1899663) призводить до зміни мінімальної вільної енергії *HOTAIR* на 7,8 ккал/моль у її центральній ділянці, що чинить вплив на вторинну структуру усїєї молекули [12]. Окрім цього дослідницькою групою Taheri et al. показано, що трансверсія G→T (rs1899663) змінює спо-

Таблиця 1.

Розподіл генотипів за rs1899663-сайтом гена *HOTAIR* у хворих із СКНKP та в контрольній групі

Група	n	Генотип			P
		GG (%)	GT (%)	TT (%)	
Загалом					
СКНKP	101	40 (39,6)	53 (52,5)	8 (7,9)	0,207
Контроль	100	35 (35,0)	49 (49,0)	16 (16,0)	
Жінки					
СКНKP	42	14 (33,4)	25 (59,5)	3 (7,1)	0,067
Контроль	34	15 (44,1)	12 (35,3)	7 (20,6)	
Чоловіки					
СКНKP	59	26 (44,1)	28 (47,5)	5 (8,5)	0,248
Контроль	66	20 (30,3)	37 (56,1)	9 (13,6)	

Примітка: n – кількість осіб у підгрупі; 95% CI – 95% довірчий інтервал; P – статистична достовірність відмінностей за χ^2 -критерієм.

рідненість *HOTAIR* до таких факторів транскрипції як HNF4 (Hepatocyte nuclear factor 4), PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) та RXRA (Retinoid X receptor alpha) [11]. Останні, як відомо, пов'язані з виникненням та прогресією багатьох злоякісних пухлин, у тому числі, раку нирки [13,14].

Отримані у нашій роботі дані показали, що в загальній виборці не існує зв'язку rs1899663-локусу гена *HOTAIR* із розвитком СКНKP. Поряд із цим, реалізуючи аналіз окремо серед представників кожної статі, було встановлено, що жінки з гетерозиготним генотипом GT мають вищий ризик виникнення раку нирки, порівняно з гомозиготами за основним та мінорним алелями (генотипи GG і TT). При цьому впливу поліморфізму rs1899663 на настання СКНKP в осіб чоловічої статі встановлено не було.

На сьогодні опубліковано незначна кількість досліджень, присвячених вивченню ролі поліморфного локусу rs1899663 гена *HOTAIR* із розвитком та характеристиками пухлин. Так, колективом Li et al. не виявлено достовірної асоціації між rs1899663-сайтом та розвитком гепатоцелюлярної карциноми серед ки-

Таблиця 2.

Аналіз генотипної асоціації поліморфного сайту rs1899663 гена *HOTAIR* із розвитком СКНKP в осіб різної статі

Модель	P	OR (95% CI)
Жінки		
Домінантна	0,337	1,579 (0,621-4,013)
Рецесивна	0,098	0,297 (0,070-1,251)
Супердомінантна	0,038	2,696 (1,058-6,868)
Аддитивна ^a	0,116 0,321	2,232 (0,819-6,081) 0,459 (0,099-2,134)
Чоловіки		
Домінантна	0,113	0,552 (0,265-1,150)
Рецесивна	0,365	0,586 (0,185-1,861)
Супердомінантна	0,337	0,708 (0,350-1,433)
Аддитивна ^a	0,164 0,179	0,582 (0,272-1,247) 0,427 (0,124-1,475)

Примітки: 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; OR – відношення шансів; ^aПерший рядок в адитивній моделі відображає порівняння GT-генотипу з генотипом GG, другий рядок – порівняння генотипу TT із GG-генотипом.

тайського населення [10]. Разом із цим авторами показано, що значущого зв'язку досліджуваного локусу з настанням раку печінки виявлено не було і під час аналізу окремо серед осіб різної статі. Групою Taheri et al. з'ясовано, що іранські чоловіки, які є носіями мінорного Т-алелю за rs1899663-локусом мають більший ризик настання гіперплазії передміхурової залози, порівняно із гомозиготами GG [11]. Щодо жінок, то Hassanzarei et al. показано, що серед населення Ірану Т-алель має протективний ефект стосовно розвитку раку молочної залози [15]. Схожі дані було одержано групою Yan et al для жінок китайської популяції [9]. Вчені продемонстрували захисний ефект Т-алелю у розвитку раку молочної залози серед осіб жіночої статі із віком настання менархе пізніше 14 років. Проте колективом Weng et al. не встановлено асоціації rs1899663-сайту із настанням цервікальної

інтраепітеліальної неоплазії серед азіатських жінок [16], а групою Guo et al не знайдено відмінностей у дискримінації генотипів за rs1899663-сайтом між пацієнтками із раком шийки матки та особами контрольної групи в китайській популяції [17].

Висновки. Результати дослідження показали, що в українській популяції поліморфний сайт rs1899663 гена *HOTAIR* пов'язаний із розвитком раку нирки лише в осіб жіночої статі. Встановлено, що в жінок, які є гетерозиготами за rs1899663-локусом, ризик розвитку СКНКР вищий, ніж у гомозигот за основним та мінорним алелем

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні асоціації поліморфних сайтів генів інших довгих некодуючих РНК з виникненням та розвитком онкоурологічної патології.

Література

1. Li M, Wang Y, Song Y, Bu R, Yin B, Fei X, et al. Expression profiling and clinicopathological significance of DNA methyltransferase 1, 3A and 3B in sporadic human renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):7597-609.
2. Mosashvili D, Kahl P, Mertens C, Holzapfel S, Rogenhofer S, Hauser S, et al. Global histone acetylation levels: prognostic relevance in patients with renal cell. *Cancer Sci.* 2010;101(12):2664-9.
3. Li M, Wang Y, Cheng L, Niu W, Zhao G, Raju JK, et al. Long non-coding RNAs in renal cell carcinoma: A systematic review and clinical implications. *Oncotarget.* 2017;8(29):48424-35.
4. Liu H, Chen P, Jiang C, Han J, Zhao B, Ma Y, et al. Screening for the Key lncRNA Targets Associated With Metastasis of Renal Clear Cell Carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2507.
5. Blondeau JJ, Deng M, Syring I, Schrödter S, Schmidt D, Perner S. Identification of novel long non-coding RNAs in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Epigenetics.* 2015;7:10.
6. Yu X, Li Z. Long non-coding RNA *HOTAIR*: A novel oncogene (Review). *Mol Med Rep.* 2015;12(4):5611-8. DOI: 10.3892/mmr.2015.4161
7. Lee M, Kim HJ, Kim SW, Park SA, Chun KH, Cho NH, et al. The long non-coding RNA *HOTAIR* increases tumour growth and invasion in cervical cancer by targeting the Notch pathway. *Oncotarget.* 2016;7(28):44558-71.
8. Wu Y, Liu J, Zheng Y, You L, Kuang D, Liu T. Suppressed expression of long non-coding RNA *HOTAIR* inhibits proliferation and tumorigenicity of renal carcinoma cells. *Tumour Biol.* 2014;35(12):11887-94.
9. Yan R, Cao J, Song C, Chen Y, Wu Z, Wang K, et al. Polymorphisms in lncRNA *HOTAIR* and susceptibility to breast cancer in a Chinese population. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(6):978-85.
10. Li H, Tang XM, Liu Y, Li W, Chen Q, Pan Y. Association of Functional Genetic Variants of *HOTAIR* with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Susceptibility in a Chinese Population. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(2):447-54.
11. Taheri M, Habibi M, Noroozi R, Rakhshan A, Sarrafzadeh S, Sayad A, et al. *HOTAIR* genetic variants are associated with prostate cancer and benign prostate hyperplasia in an Iranian population. *Gene.* 2017;613:20-4.
12. Gong WJ, Yin JY, Li XP, Fang C, Xiao D, Zhang W, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response. *Tumour Biol.* 2016;37(6):8349-58.
13. Sanchez DJ, Steger DJ, Skuli N, Bansal A, Simon MC. PPAR γ is dispensable for clear cell renal cell carcinoma progression. *Mol Metab.* 2018;139-49.
14. Lucas B, Grigo K, Erdmann S, Lausen J, Klein-Hitpass L, Ryyfel GU. HNF4a reduces proliferation of kidney cells and affects genes deregulated in renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2005;24(42):6418-31.
15. Hassanzarei S, Hashemi M, Sattarifard H, Hashemi SM, Bahari G, Ghavami S. Genetic polymorphisms of *HOTAIR* gene are associated with the risk of breast cancer in a sample of southeast Iranian population. *Tumour Biol.* 2017;39(10):1010428317727539. DOI: 10.1177/1010428317727539
16. Weng SL, Wu WJ, Hsiao YH, Yang SF, Hsu CF, Wang PH. Significant association of long non-coding RNAs *HOTAIR* genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer. *Int J Med Sci.* 2018;15(12):1312-9.
17. Guo L, Lu X, Zheng L, Liu X, Hu M. Association of Long Non-Coding RNA *HOTAIR* Polymorphisms with Cervical Cancer Risk in a Chinese Population. *PLoS One.* 2016;e0160039.

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ У ЗВ'ЯЗКУ rs1899663-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ДОВГОЇ НЕКОДУЮЧОЇ РНК *HOTAIR* ІЗ РОЗВИТКОМ РАКУ НИРКИ

Волкогон А. Д., Обухова О. А., Гарбузова В. Ю., Атаман О. В.

Резюме. Наведено результати вивчення rs1899663-поліморфізму гена *HOTAIR* у 101 пацієнта (42 жінки і 59 чоловіків) зі світлоклітинним нирково-клітинним раком (СКНКР) та 100 відносно здорових осіб контрольної групи (34 жінки і 66 чоловіків). З'ясовано, що різниця розподілу генотипів GG, GT і TT між групою пацієнтів з СКНКР та контролем не була значущою як в загальній групі ($P = 0,207$), так і окремо серед осіб жіночої ($P = 0,067$) та чоловічої ($P = 0,248$) статі. Методом логістичної регресії було встановлено, що в жінок, які є гетерозиготами GT, ризик виникнення раку нирки у 2,7 рази (95% CI = 1,058-6,868; $P = 0,038$) вищий, ніж у жінок з GG- та TT-генотипом.

Ключові слова: довга некодуюча РНК, *HOTAIR*, генетичний поліморфізм, рак нирки.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В СВЯЗИ rs1899663-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ДЛИННОЙ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК *HOTAIR* С РАЗВИТИЕМ РАКА ПОЧКИ

Волкогон А. Д., Обухова О. А., Гарбузова В. Ю., Атаман А. В.

Резюме. Представлены результаты изучения rs1899663-полиморфизма гена *HOTAIR* у 101 пациента (42 женщины и 59 мужчин) со светлоклеточным почечно-клеточным раком (СКПКР) и 100 относительно здоровых лиц контрольной группы (34 женщины и 66 мужчин). Выяснено, что разница распределения генотипов GG, GT и TT между группой пациентов с СКПКР и контролем не была достоверной как в общей группе ($P = 0,207$), так и отдельно среди лиц женского ($P = 0,067$) и мужского ($P = 0,248$) пола. Методом логистической регрессии было установлено, что у женщин, которые являются гетерозиготами GT, риск возникновения рака почки в 2,7 раза (95% CI = 1,058-6,868; $P = 0,038$) выше, чем у женщин с GG- и TT-генотипом.

Ключевые слова: длинная некодирующая РНК, *HOTAIR*, генетический полиморфизм, рак почки.

GENDER DIFFERENCES IN THE ASSOCIATION BETWEEN rs1899663 LONG NON-CODING RNA *HOTAIR* GENE POLYMORPHISM AND KIDNEY CANCER DEVELOPMENT

Volkogon A. D., Obukhova O. A., Harbuzova V. Yu., Ataman A. V.

Abstract. HOX antisense intergenic RNA (*HOTAIR*), the well-studied long noncoding RNA (lncRNA), realizes the regulation of cell cycle genes expression at the epigenetic and transcriptional levels. The results of experiments showed that *HOTAIR* promotes epithelial-mesenchymal transition (EMT) during the renal-cell carcinoma (RCC) development. Moreover, *HOTAIR* knockdown inhibits proliferation and invasion of RCC cells. At the same time the role of *HOTAIR* gene polymorphisms in kidney cancer development is unknown.

The aim of the study was to perform a case-control study on representatives of both genders in order to assess the possible link between *HOTAIR* rs1899663 gene polymorphism and kidney cancer development in Ukrainian population.

Object and methods. 141 unrelated Ukrainian patients (42 female, 59 male) with clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and 100 healthy subjects (34 female, 56 male) were enrolled to case-control study. *HOTAIR* rs1899663 polymorphism genotyping was performed using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP). The mathematical processing of obtained results was done using Statistical Package for Social Science software (SPSS, version 17.0, Chicago, IL, USA). All statistical tests were two-sided, $P < 0.05$ was considered significant.

Results. It was shown that ratio of *HOTAIR* rs1899663 GG-, GT- and TT-genotypes between CCRCC patients and control subjects did not differ ($P = 0.207$). Comparison of rs1899663 genotype frequencies in groups of different sex demonstrated no significant difference between CCRCC patients and control group in women ($P = 0.067$) and men ($P = 0.248$). The results of logistic regression analysis showed the association between *HOTAIR* rs1899663 polymorphic locus and CCRCC occurrence in female subjects under superdominant model of inheritance. Women with GT-genotype had 2.7 times increased risk of kidney cancer development compared to women with GG- and TT-genotypes (95% CI = 1.058-6.868; $P = 0.038$). The link between *HOTAIR* rs1899663 gene polymorphism and CCRCC development in male subjects was not found in any inheritance model ($P > 0.05$).

Conclusion. Obtained results revealed that long non-coding RNA *HOTAIR* rs1899663 polymorphic site was associated with kidney cancer development only in female Ukrainian patients. The risk of CCRCC occurrence in women with GT-genotype was higher than in women with GG- and TT-genotypes.

Key words: long non-coding RNA, *HOTAIR*, gene polymorphism, kidney cancer.

Рецензент – проф. Старченко І. І.
Стаття надійшла 27.03.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-224-229

УДК 575.224.2:616.36.361-07

¹Гайбонюк І. Є., ¹Макух Г. В., ¹Туркус М. Я., ¹Третьяк Б. І., ²Яджин Л. М.

МУТАЦІЇ Н1069Q ГЕНА АТР7В ТА С282У ТА Н63D ГЕНА НFE В ОСІБ З ГЕПАТОБІЛІАРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НЕЗ'ЯСОВАНОГО ГЕНЕЗУ

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів)

²Львівська обласна клінічна лікарня (м. Львів)

makukh.h@ihp.lviv.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. У статті подаються результати досліджень, отримані в ході виконання науково-дослідної роботи, яка запланована на базі ДУ «ІСП НАМН України». Тема НДР: «Дослідження генетичних чинників обтяженого клінічного перебігу моногенних і мультифакторних захворювань», № державної реєстрації 0117U000685.

Вступ. Гепатобіліарна система – надзвичайно важлива складова травної системи, яка включає в себе печінку, підшлункову залозу, жовчні протоки та жовчний міхур, що дозволяє здійснювати такі важливі процеси, як травлення та виведення з організму продуктів метаболізму [1]. Результатом її ураження

стає порушення обмінних процесів, процесів детоксикації, а також імунної відповіді і антимікробного захисту. Причини гепатобіліарних порушень можуть бути різні, серед них спосіб життя, місце праці та проживання, віруси, стреси та інші середовищні чинники, а також спадково зумовлені порушення обміну речовин, зокрема заліза при спадковому гемохроматозі та міді при хворобі Вільсона-Коновалова [2,3,4].

Спадковий гемохроматоз (СГХ) зумовлений мутациями в гені *HFE*, успадковується за аутосомно-рецесивним типом та має частоту поширення 1:500. Найпоширенішими мутациями гена *HFE* є С282У та Н63D. Мутантний білок спричиняє накопичення іонів Fe^{2+} в печінці, що провокує розвиток цирозу, гепатиту та