EPHX, GSTM1, GSTT1 генүүдийн полиморфизмыг уушгины архаг бөглөрөлт өвчинтэй холбон судалсан нь

Т.Ариунтунгалаг[1], Д.Ичинноров[2], Г.Чимэдлхамсүрэн[3], Ж.Сарантуяа[3]

[1]Төрийн Тусгай Албан Хаагчдын Нэгдсэн Эмнэлэг, Уушги судлалын тасаг
[2]АШУҮИС, Уушги-харшил судлалын тэнхим
[3]АШУҮИС, БАС, Молекул биологи-Удамзүйн тэнхим

Түлхүүр үг:
Уушгины архаг бөглөрөлт өвчин
Генийн полиморфизм
Эпоксид гидролаз
Глутатион трансфераз

Товч утга: Үндэслэл: GSTM1, GSTT1, GSTP1 болон EPHX генүүд нь тамхины утаанд агуулагдах хорт нэгдлүүдийг хоргүйжүүлэх урвалд оролцдог гол эсгэгүүдийг кодлодог. Гэвч эдгээр генүүдийн зарим аллель, генотипүүдээс шалтгаалан дээр дурьдсан хоргүйжүүлэх үйл ажиллагаа алдагдаж УАБӨ-д өртөмхий байдал бий болдог хэмээн таамагладаг. **Зорилго:** GSTM1, GSTT1, GSTP1 болон EPHX генүүдийн полиморфизмыг УАБӨ-тэй холбон судлах. **Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй:** судалгаанд аналитик судалгааны тохиолдол-хяналтын загварыг ашиглаж уабө оношлогдсон тамхи татдаг 80, харьцангуй эрүүл 80 хүн хамруулсан. дээрх генүүдийн полиморфизмыг тодорхойлохдоо өвөрмөц праймер ашиглан полимеразын гинжин урвал (пгу)-аар бай дарааллыг олшруулан, рестрикцийн эсгэгээр зүсэж, үр дүнг гель электрофорезийн аргаар тодорхойлсон. **Үр дүн:** Судалгааны үр дүнд тохиолдлын бүлэгт GSTM1 генийн гомозигот делеци (Null) полиморфизм өндөрт давтамжтай илэрсэн (OR=2.52, 95% CI, 1.33-4.79, p=0.004). Тамхидалтын тунгийн индекс >800 оролцогчид 400> хүнтэй харьцуулахад УАБӨ-өөр өвдөх магадлал (OR=5.54,p=0.005, ИИ=2.23-13.76) өндөр байлаа. GSTT 1 (OR=1.22, 95% CI, 0.65-2.31, p=0.52, GSTP1 (OR=3.74, 95% ИИ 0.75-18.58, p=0.106) генийн полиморфизмыг тодорхойлоход генотипийн давтамж тохиолдол болон хяналтын бүлэгт ойролцоо илэрсэн. Эрсдэлт хүчин зүйлс хоршлын анализаар GSTM1 генийн гомозигот делеци генотип, mEPHX генийн rs1051740 полиморфизмын эрсдэлт Гис113 аллель ба тамхидалт хоорондоо синергист хүчин зүйлс болох нь тогтоогдлоо (RERI=1.787, AP=0.218, S=1.33). **Дүгнэлт:** Монгол хүнд GSTM1 генийн гомозигот делеци генотип, mEPHX генийн гомозигот Гис113 эсвэл гетерозигот генотиптэй хүмүүс тамхи татах нь УАБӨ-өөр өвчлөх эрсдлийг нэмэгдүүлж байна.

ӨГҮҮЛЭЛ

Үндэслэл: ДЭМБ-ын 2010 оны мэдээгээр УАБӨ-өөр нийт 210 сая хүн өвчилж, жилд дунджаар 3 сая хүн уг өвчнөөр нас барж байна. УАБӨ-ний гол эрсдэлт хүчин зүйл нь тамхидалт юм. Гэвч архаг тамхичдын 10-20% УАБӨ-өөр өвчилж байгаа нь судалгаагаар тогтоогдсон. Үүнийг судлаачид УАБӨ-д өртөмхий байдал болон эмгэг жамд нөлөөлдөг зарим удамшлын хүчин зүйлстэй холбон тайлбарладаг. GSTM1, GSTT1, GSTP1 болон EPHX генүүд нь тамхины утаанд агуулагдах хорт нэгдлүүдийг хоргүйжүүлэх урвалд оролцдог гол эсгэгүүдийг кодлодог. Гэвч эдгээр генүүдийн зарим аллель, генотипүүдээс шалтгаалан дээр дурьдсан хоргүйжүүлэх үйл ажиллагаа алдагдаж УАБӨ-д өртөмхий байдал бий болдог хэмээн таамагладаг. Ramzi Lakhdar нарын 2011 онд хийсэн судалгаагаар GSTT1, GSTM1 генийн делеци, GSTP1, mEPHX1 генийн полиморфизм УАБӨ-тэй нөлөөлж байгааг тогтоосон.

Зорилго: GSTM1, GSTT1, GSTP1 болон EPHX генүүдийн полиморфизмыг УАБӨ-тэй холбон судлах.

Зориот:
1. Судалгаанд оролцогчдод mEPHX1, GSTP1, GSTM1, GSTT1 генүүдийн полиморфизмын аллель, генотипийн тархалтыг тодорхойлох.
2. mEPHX1, GSTP1 генүүдийн rs1051720, rs2234922 ба rs1695 полиморфизмын аллель, генотип, гаплотипийн давтамжийг тохиолдол ба хяналтын

бүлэгт харьцуулан судалж, эрсдлийг үнэлэх
3. GSTM1 ба GSTT1 генүүдийн делеци полиморфизмын давтамжийг тохиолдол ба хяналтын бүлэгт харьцуулан судалж, эрсдлийг үнэлэх
4. mEPHX1, GSTP1, GSTM1, GSTT1 генүүдийн полиморфизмын УАБӨ үүсэхэд нөлөөлөх эрсдлийг тамхидалттай холбон судлах

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй: Судалгаанд аналитик судалгааны тохиолдол-хяналтын загварыг ашигласан. Тохиолдол болон хяналтын бүлгүүдэд тодорхой шалгуурын дагуу тус бүр 80, нийт 160 хүнийг хамруулсан. Судалгаанд оролцогчдоос 5 мл цус авч цомог ашиглан стандарт протоколын дагуу цуснаас геномын ДНХ ялгасан. GSTM1, GSTT1, GSTP1 болон EPHX генүүдийн полиморфизмыг тодорхойлохдоо өвөрмөц праймер ашиглан полимеразын гинжин урвал (ПГУ)-аар бай дарааллыг олшруулан, RsaI, EcoRV, BsmAI рестрикцийн эсгэгээр зүсэж, үр дүнг гель электрофорезийн аргаар тодорхойлсон. Судалгааны үр дүнд Microsoft excel, STATA 13.0 программууд ашиглан статистик боловсруулалт хийсэн. Бүлгүүдэд тоо мэдээллийг дундаж ± стандарт хазайлт (Mean ± SD)-аар илэрхийлсэн. Статистик үнэн магадлалыг Стьюдент Т тест болон Пирсоны хи квадрат тест ашиглан тооцоолсон. p утга 0.05-аас бага байх үед статистик үнэн магадлалтай гэж үзсэн ($p<0.05$).

Үр дүн: Судалгаанд оролцогчдын талаарх ерөнхий мэдээллийг хүснэгт 1-д үзүүлэв.

Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогчдын талаарх ерөнхий мэдээлэл

Үзүүлэлтүүд	Тохиолдлын бүлэг (n=80)	Хяналтын бүлэг (n=80)	p утга
Нас (жил)	65.38±10.13	62.99±6.44	0.077
Хүйс (эр/эм)	74/6	75/5	0.754
Тамхи татсан жил	36.95±13.81	32.6±12.89	0.027
Өдөрт татдаг тамхи (ш)	18.91±8.55	15.26±7.77	0.002
Тамхидалтын индекс	725.8±439.53	503.5±337.8	<0.001
FEV_1(%)	42.53±16.24	88.81±6.23	p=0.003
FVC%	70.08±17.40	85.62±6.83	p=0.016
FEV_1/FVC	56.44±6.341	79.38±7.946	p=0.067

Судалгаанд оролцогчдын тамхидалтын байдлыг хүснэгт 2-т харуулав. Тамхидалтын тунгийн индекс нэмэгдэх тусам УАБӨ-өөр өвчлөх эрсдэл нэмэгдэж байна.

Хүснэгт 1.Тамхидалтын тунгийн индексийг судалгааны бүлгүүдэд харьцуулан судалсан дүн

Тамхидалтын тунгийн индекс	Тохиолдлын бүлэг (n=80)	Хяналтын бүлэг (n=80)	OR	95%ИИ	P утга
1-400	19 (0.24)	39 (0.49)	1.0	-	
400-800	34 (0.43)	31 (0.39)	2.25***	1.08-4.68	0.0005
>800	27 (0.33)	10 (0.12)	5.54***	2.23-13.76	

GSTT1, GSTM1 генийн полиморфизмыг тодорхойлоход GSTT1 генийн генотипийн давтамж тохиолдол болон хяналтын бүлэгт ойролцоо давтамжтай илэрсэн (OR=1.22, 95% CI 0.65-2.31, p=0.52), харин GSTM1 генийн хувьд (OR=2.03, 95% CI 1.08-3.82, p=0.027) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа. EPHX генийн rs1051740 болон rs2234922, GSTP1 генийг rs1695 полиморфизмын аллель, генотипийн давтамж бүлгүүдэд ойролцоо байлаа (p>0.05).

Тамхидалтын тунгийн индекс ба генийн полиморфизмуудын давтамжийг хоршмол байдлаар УАБӨ-д нөлөөлөх эрсдлийг хүснэгт 3-т үзүүлэв.

Хүснэгт 2. GSTM1 генийн полиморфизм ба тамхидалтын тунгийн индекс үзүүлэлтийг УАБӨ-тэй холбон судласан дүн

Эрсдэлт хүчин зүйлс		Тохиолдлын бүлэг (n=80)	Хяналтын бүлэг (n=80)	OR	95%ИИ	P утга
Тамхидалтын тунгийн индекс	Генотип					
1-400	Non null	6 (0.08)	23 (0.29)	1	-	-
1-400	Null	13 (0.16)	16 (0.2)	3.11	0.98-9.92	0.054
>400	Non null	29 (0.36)	26 (0.33)	4.27	1.51-12.13	0.006
>400	Null	32 (0.4)	15 (0.18)	8.18	2.75-24.27	0.0002

Тамхидалт ба GSTM1 генийн делеци полиморфизм эрсдэлт хүчин зүйлс хоорондоо синергист хүчин зүйлс RERI = 1.787, AP = 0.218, S = 1.33 байна. Мөн mEPHX генийн rs1051740 полиморфизмын эрсдэлт Гис113 аллель аутосомын ноёлогч хэлбэрээр тамхидалттай хоршмол байдлаар УАБӨ-д эрсдэлт нөлөөтэй байна (RERI = 2.51, AP = 0.39, S = 1.86, Хүснэгт 4).

Хүснэгт 3. mEPHX генийн rs1051740 полиморфизм ба тамхидалтын тунгийн индекс үзүүлэлтийг УАБӨ-тэй холбон судалсан дүн

Эрсдэлт хүчин зүйлс		Тохиолдлын бүлэг (n=80)	Хяналтын бүлэг (n=80)	OR	95%ИИ	P утга
Тамхидалтын тунгийн индекс	Генотип					
1-400	Тир/Тир$_{113}$	8 (0.1)	22 (0.28)	1	-	-
1-400	Тир/Гис$_{113}$+ Гис/Гис$_{113}$	11 (0.14)	17 (0.21)	1.78	0.58-5.39	0.31
>400	Тир/Тир$_{113}$	33 (0.41)	29 (0.36)	3.13	1.21-8.09	0.018
>400	Тир/Гис$_{113}$+ Гис/Гис$_{113}$	28 (0.35)	12 (0.15)	6.42	2.23-18.42	0.0006

Тайлбар: Хувьсагчууд бодит тоо (давтамж)-гоор илэрхийлэгдсэн. бСтатистик үнэн магадлалыг Пирсоны хи квадрат тест ашиглан тооцоолсон. P утга 0.05-с бага байх үед статистик үнэн магадлалтай гэж үзсэн p<0.05*; aOR – Харьцангуй харьцаа (odd`s ratio); 95% ИИ – 95% итгэх интервал; RERI = 2.51; AP = 0.39; S = 1.86.

Хэлцэмж: Бид энэхүү нэг сэдэвт судалгааны хүрээнд УАБӨ-ний тамхидалтын байдал, эпоксид гидролаз, глутатион трансфераз ферментийн дан болон хавсарсан генийн полиморфизм, дээрх генүүдийн полиморфизмыг тамхи татах эрсдэлт хүчин зүйлтэй харьцуулан судаллаа. Бид энэхүү судалгаагаараа GST-P1,M1,T1, mEPHX генийн зарим хэв шинж нь УАБӨ-д өртөмхий байдал үүсгэж байгаа эсэх, GSTT1,M1 генийн делеци, GSTP1, mEPHX генийн полиморфизм нь УАБӨ-ий удамшлын эрсдэлт хүчин зүйл мөн эсэхийг судалгаанд хамрагдагсдын хүрээнд скрининг хийхийг зорилоо.Тохиолдол болон хяналтын бүлгийн хүмүүст GSTM1 генийн делеци полиморфизмыг тодорхойлоход тохиолдлын бүлэгт GSTM1 генийн гомозигот делеци (Null) полиморфизм өндөрт давтамжтай илэрсэн (OR=2.52, 95% CI, 1.33-4.79, p=0.004). GSTT1 генийн полиморфизмыг тодорхойлоход генотипүүдийн давтамж тохиолдол болон хяналтын бүлэгт ойролцоо давтамжтай илэрсэн (OR=1.22, 95% CI, 0.65-2.31, p=0.52). Тунисын судлаач Ramzi Lakhdar нарын 2011 онд хийсэн судалгаагаар GSTT1, GSTM1 генийн делеци, GSTP1, mEPHX1 генийн полиморфизм УАБӨ-тэй хамааралтай үр дүн гарсан бол, БНСУ-ын судлаач Jae-Joon Yim нарын 1999 онд хийсэн судалгаагаар дээрх генийн полиморфизм УАБӨ-тэй хамааралгүй үр дүн гарсан байдаг.[7,8]

Тайваны судлаач Cheng.C-J, Yang.P-C нарын 2004 онд, Словакын судлаач Zidzik.J, Slaba.E, Joppa.P нарын 2008 онд хийсэн судалгаагаар GSTM1 генийн делеци (Null), mEPHX генийн exon-3 дээрх гомозигот мутаци генотип нь УАБӨ-тэй хүмүүст эрүүл хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад өндөр давтамжтай тохиолдож байгааг тогтоожээ.[10] БНХАУ-ын судлаач Fugui Yan, Chengshui Chen, Jiyong Jing, Wen Li, H нарын 2010 онд хийсэн Кавказ, Ази хүмүүсийн дунд хийгдсэн мета-анализ судалгаагаар /10 судалгаа хамарсан/ GSTP1 генийн exon 5 дээрх 105 Val/Val гомозигот мутаци, Японы судлаач T Ishii, T Matsuse нарын 1999 онд япон хүмүүсийн дунд хийсэн судалгаагаар GSTP1/Ile105 генотип УАБӨ-д өртөмхий байдалд нөлөөлж байгаа үр дүн гарсан байдаг[6,9]. Энэ бүгдээс үзэхэд УАБӨ үүсэхэд зайлшгүй удамшлын хүчин зүйл нөлөөлдөг болох нь олон судалгааны үр дүнгээс харагдаж байна. Бидний судалгааны үр дүн мөн бусад судлаачдын судалгааны үр дүнгээс GSTM1 генийн тодорхой хэв шинж нь УАБӨ-д өртөмхий байдал үүсгэж байгаа нь харагдаж байна. Гагцхүү аль хэв шинж нь УАБӨ үүсэх эрсдэл болох нь улс үндэстний удамшлын онцлогоос хамаарч зарим талаараа ялгаатай байгаа юм.

Бидний судалгааны үр дүн тамхины утаанд агуулагдах хорт нэгдлийг хоргүйжүүлэх үйлдэлтэй уургийн генийн полиморфизм ба тамхидалт хоорондын харилцан үйлчлэл, тэдгээрийн УАБӨ-д нөлөөлөх эрсдлийг анх удаа тодорхойлж харуулснаар онцлог боллоо.

Дүгнэлт: Судалгааны үр дүнгээс харахад GSTM1 генийн гомозигот делеци (Null) генотиптэй хүмүүст УАБӨ-өөр өвчлөх эрсдэл нь GSTM1 генийн делецигүй (NonNull) генотиптэй хүмүүстэй харьцуулахад 2.52 дахин их (OR=2.52; 95% CI, 1.33-4.78) байгаа нь GSTM1 генийн делеци мутаци генотип УАБӨ-д өртөмхий байх магадлалтай байна. Эрсдэлт хүчин зүйлс хоршлын анализаар GSTM1 генийн гомозигот делеци генотип, mEPHX генийн rs1051740 полиморфизмын эрсдэлт Гис113 аллель ба тамхидалт хоорондоо синергист хүчин зүйлс болох нь тогтоогдлоо.

Ном зүй:

1. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2019. www.goldcopd.org*
2. *Монгол Улсын эрүүл мэндийн үзүүлэлтүүд 2017 он*
3. *www. National Center Public Health of Mongolia 2016*
4. *www. WHO annual report 2015*
5. *Fugui Yan, Chengshui Chen, Jiyong Jing, Wen Li "Association between polymorphism of glutathione –S-transferase P1 and chronic obstructive pulmonary disease": A meta-analysis Respiratory medicine 2010/ 473-480/*
6. *R. Lakhdar, S.Denden, J.Knani "Relationship between glutathione-S- transferase P1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population " Genetics and molecular research 9 . 2010 /897-907/*
7. *Jae-Joon Vim, Gye Young Park, Choon-Taek Lee "Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione-S-transferase M1and T1" Thorax 2000; 55 / 121-125/*
8. *T Ishii, T Matsuse "Glutathione S-transferase P1 polymorphism in patient with chronic obstructive pulmonary disease" Thorax 1999;54 /693-696/*
9. *Jozef Zidzik, Eva Slaba, Pavol Joppa "Glutathione S-transferase and Microsomal Epoxide Hydrolase Gene Polymorphisms a Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Slovak Population" Croat Med Journal. 2008; 49: /182-191/*
10. *S-L.Cheng, G-J.Yu, C-J. Cheng "Genetic polymorphisms of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD" Euro. Respir Jour 2004; 23; /818-824/*

Genetic polymorphism of Epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD patients

Ariuntungalag.T[1], Ichinnorow.D[2], Chimedlkhamsuren.G[3], Sarantuya.J[3]

[1]Department of Pulmonology, General Hospital for State Special Servants
[2]Department of Pulmonology and Allergology, School of Medicine, MNUMS
[3]Department of Molecular Biology and Genetics, School of Pharmacy and Biomedicine, MNUMS

Introduction: Genetic susceptibility to the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) might depend on variation in the activities of enzymes that detoxify cigarette smoke products, such as microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) and glutathione S-transferase (GST).
Purpose: To investigate effect of mEPHX, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms on COPD susceptibility and it`s interaction with smoking dose.
Materials and methods: Eighty patients with COPD and eighty healthy subjects who were smokers or ex-smokers enrolled in the case-control study. Genotyping was performed in all participants using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) technique.
Results: GSTM1-null genotypes were significantly higher in patients with COPD than in control subjects (OR=2.03, 95% CI, 1.08-3.82, p=0.027). Participants who had a smoking index >800 had five times (OR=5.54, 95% CI, 2.23-13.76, p=0.0005) higher risk for COPD compared to people who had a lower smoking index (<400). No significant associations were observed for GSTP1 and GSTT1 gene polymorphisms with COPD. On additive interaction analysis, a significant positive interactive effect of GSTM1-null and rs1051740 polymorphism with smoking was observed in Mongolian population (RERI=1.787, AP=0.218, S=1.33).
Conclusion: This study demonstrated that GSTM1 deletion and rs1051740 polymorphism in mEPHX gene significantly interacted with smoking, and that both in association lead to an increased risk for COPD in the Mongolian population.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, epoxide hydrolase, glutathione transferase, genetic polymorphism