Гуурсан хоолойн багтраатай хүмүүст *MBL2* генийн *rs1800450* полиморфизм болон манноз холбогч лектины уургийг холбон судалсан дүнгээс

Л.Наранцэцэг[1], Ч.Алтаншагай[1,2], Б.Гантулга[3], Б.Энхбаяр[4], С.Мөнхбаярлах[5], Т.Буянхүү[1]

[1]АШУҮИС, Био-Анагаахын Сургууль, Биохимийн тэнхим
[2]Геронтологийн үндэсний төв
[3]Агапе эмнэлэг
[4]Ач АУИС, Эффект" харшил, астмын эмнэлэг
[5]АШУҮИС, АУС
Цахим хаяг: narantsetseg.l@mnums.edu.mn

Түлхүүр үг:
Манноз холбогч лектин уураг
MBL2 ген
Полиморфизм
Аллель
Генотип

Товч утга: Гуурсан хоолойн багтраа өвчих үүсэхэд орчны болон генетикийн хүчин зүйлс нөлөөлдөг. Олон улсад хийгдэж буй судалгаануудаас харахад гуурсан хоолойн багтраа өвчин үүсэхэд 70 гаруй өвөрмөц ген нөлөөлдөг байна хэмээн судлагдаад байна. Тэдгээр генүүдийн нэг нь *MBL2* ген юм. *MBL2* генийн зарим полиморфизм нь халдвар, харшил зэрэг өвчний патогенезийн хөгжилд оролцдог болох нь тогтоогдсон байна. Тиймээс бид харьцангуй эрүүл болон гуурсан хоолойн багтраатай хүмүүст *MBL2* генийн *rs1800450* полиморфизмын аллель, генотипыг тодорхойлж МХЛ уургийн түвшинг харьцуулах зорилгыг дэвшүүлсэн. Бидний судалгаагаар *MBL2* генийн *rs1800450* полиморфизмын аллель А хамгийн их, судалгааны бүлгүүдэд мөн хамгийн өндөр давтамжтай илэрсэн бөгөөд аллель G давтамж бага илэрсэн. Харин МХЛ уургийн хэмжээ тохиолдол болон хяналтын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв ($p<0.0001$). Тохиолдол-хяналтын бүлгийн GA болон AA генотип илэрсэн хүмүүсийн ийлдсийн МХЛ уургийн дундаж хэмжээ нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа ($p<0.05$).

Үндэслэл: Гуурсан хоолойн багтраа нь гуурсан хоолойн хэт мэдрэгших урвал, амьсгал бачуурах шинж тэмдгээр илэрч, өвчний түүх, бодит үзлэг, уушигны үйл ажиллагааны сорил, гуурсан хоолойн урвалын идэвхийг үндэслэн оношлож, урт хугацааны кортикостероид эмчилгээ, урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээ шаарддаг амьсгалын замын архаг үрэвсэлт өвчин юм.[1] Backman H, Hedman L нарын судалгаагаар дэлхийн нийт хүн амын 334 сая гаруй нь гуурсан хоолойн багтраа өвчтэй хэмээн оношлогдсон бөгөөд энэ тоо жил ирэх тусам ихсэж байна.[2] Гуурсан хоолойн багтраа үүсэхэд генетикийн болон орчны хүчин зүйл нөлөөлдөг. Одоогоор гуурсан хоолойн багтраа үүсэхэд нөлөөлдөг 70 гаруй ген судлагдсан байна. Тэдгээр генүүдийн нэг нь *MBL2* ген юм. *MBL2* генийн зарим полиморфизм нь халдвар, харшил зэрэг өвчний патогенезийн хөгжилд оролцдог болох нь тогтоогдсон байна. Энэхүү ген нь МХЛ уургийг кодолдог байна. МХЛ уураг нь эмгэгтөрөгч, аллерген, апоптозод орсон эсийн гадаргуу дээрх нүүрсустөрөгчтэй коллаген төст хэсгээрээ холбогдон хавсаргын тогтолцоог идэвхжүүлэн устгаж бие махбодын дотоод орчны антигены тэнцвэрт байдлыг хадгалахад чухал үүрэгтэй ийлдсийн уураг юм.[3] Солонгос, Финлянд, Хятад, Африк зэрэг улсад *MBL2* генийн зарим полиморфизм нь халдварт өвчин, харшлын өвчин зэрэг олон өвчний эмгэг жамд оролцож байгааг судалсаар байна.[4]

Зорилго: Гуурсан хоолойн багтраатай хүмүүст MBL2 генийн rs1800450 полиморфизм болон МХЛ уургийн түвшинг харьцуулан судлах

Материал, арга зүй: Судалгаанд гуурсан хоолойн багтраа эмгэгтэй 71 хүн, харьцангуй эрүүл 71 хүн хамруулан аналитик судалгааны тохиолдол-хяналтын загвараар хийж гүйцэтгэсэн. АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс Зүйн Хяналтын хорооны (2020.06.12, №2020/3-05) зөвшөөрөлтэйгээр судалгаанд

оролцогчдоос өлөн үед захын венийн судаснаас цус авч, МХЛ уургийн хэмжээг Хүний МХЛ цомог (Human Mannose Binding Lectin ELISA kit, Gen Way Biotech IncTM, San Diego CA, USA)-ийн протоколын дагуу Фермент Холбоот Эсрэгбиеийн Урвал (ФХЭБУ)-аар тодорхойлсон. ДНХ ялгахдаа Тайвань улсын "Genaid Biotech" компанийн "gSYNCTM Total DNA Extraction Kit" (cat.No.GS300) цомгийг ашиглан дагалдах протоколын дагуу ДНХ-ийг ялгасан. ПГУ-ыг явуулахдаа" Tsingke" компанийн "Green PCR PreMix" (TSE101) цомгийг ашиглан *MBL2* генийн rs1800450 полиморфизмд өвөрмөц праймер. ПГУ-ын бүтээгдэхүүнээ BanI энзимээр зүсэж, 3% агарозын гель-электроферозд гүйлгэн, этидиумбромидаар будаж гелийн зургийг авч дүгнэсэн.

Үр дүн: Судалгаанд 1:1 харьцаагаар нийт 142 хүн хамрагдсанаас 71 хүн арьс хатгах сорилоор эерэг гарсан гуурсан хоолойн багтраатай, 71 хүн харьцангуй эрүүл хүмүүс байсан. Тохиолдлын бүлгийн 71 хүний 39.4% (28) эрэгтэй, 60.6% (43) эмэгтэй, хяналтын бүлгийн 71 хүний 57.7% (41) эрэгтэй, 42.2% (30) эмэгтэй байв (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Судалгааны бүлгийн нас, хүйсийн харьцаа

	Тохиолдлын бүлэг	Хяналтын бүлэг	p-value
	(n=71) (%)	(n=71) (%)	
Нас			
Дундаж ±SD	31.1±8.8	36.9±10.9	0.01
Хүйс:			
Эрэгтэй	28 (39.4%)	41 (57.7%)	0.02
Эмэгтэй	43 (60.6%)	30 (42.2%)	

Тохиолдлын бүлэгт генотипийн давтамж 80.3%(57) GG, 8.4% (6) GA, 11.3% (8) AA, GA-AA 19.7% (14), хяналтын бүлэгт 77.5% (55) GG, 16.9% (12) GA, 5.6% (4) AA, GA-AA 22.5% (16)-тай илэрсэн. Хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын бүлэгт GA генотип 8.5% (6) бага, AA генотип 5.7% (4) их, GA-AA генотипийн давтамж 2.8% (2) бага илэрсэн. Тохиолдол болон хяналтын бүлэгт эрсдэлт генотип ижил тархалттай байна (хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. MBL2 генийн rs1800450 полиморфизмын генотипийн тархалт

Генотип	Тохиолдлын бүлэг	Хяналтын бүлэг		
	(n=71) (%)	(n=71) (%)	(95% Cl)	p-утга
MBL D54 Генотип				
Wild (GG)	57 (80.3%)	55 (77.5%)	1.2	0.5
Hetero (GA)	6 (8.4%)	12 (16.9%)	1.2	0.5
Mutant (AA)	8 (11.3%)	4 (5.6%)	0.0	1.0
GA-AA	14 (19.7%)	16 (22.5%)	G1<G2 (2.8%)	

Тайлбар: p≥0.05 статистик ач холбогдолтой.
G1-тохиолдлын бүлэг, G2-хяналтын бүлэг

Тохиолдлын бүлэгт G аллель 84.5%, A аллель 15.5%, хяналтын бүлэгт G аллель 85.9%, A аллель 14.1% давтамжтай илэрч, эрсдэлт A аллель тохиолдлын бүлэгт 1,4% их байна. Тохиолдол болон хяналтын бүлэгт G, A аллель ижил тархалттай байна (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Тохиолдол-хяналтын бүлэгт илрэх аллелийн тархалт

Полиморфизм	Аллель	Тохиолдлын бүлэг	Хяналтын бүлэг	p-утга
rs1800450	G	120 (84.5%)	122 (85.9%)	0.7
	A	22 (15.5%)	20(14.1%)	(1.4%) G1>G2

Тайлбар: p≥0.05 статистик ач холбогдолтой
G1-тохиолдлын бүлэг, G2-хяналтын бүлэг

Харин МХЛ уургийн хэмжээ тохиолдол болон хяналтын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв (p<0.0001)(Хүснэгт 4).

Хүснэгт 4. Тохиолдол-хяналтын бүлгийн ийлдсийн МХЛ уургийн хэмжээ

Бүлэг	n	Дундаж	Стандарт хазайлт	Стандарт алдаа	95% Cl	p-утга
Хяналт	71	2326.70	720.76	85.53	-1801.6- -	0.0001
Тохиолдол	71	3867.04	848.76	100.7	1279.1	

Тайлбар: p≥0.05 статистик ач холбогдолтой

Тохиолдлын бүлгийн MBL2 генийн rs1800450 полиморфизмийн GA, AA генотиптэй хүмүүсийн ийлдсийн МХЛ уургийн хэмжээ, хяналтын бүлгийн хүмүүсийн ийлдсийн МХЛ уургийн хэмжээнээс статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв (p<0.05) (Хүснэгт 5).

Хүснэгт 5. rs1800450 полиморфизмын генотип, ийлдсийн МХЛ уургийн хэмжээ

Геноти	Тохиолдлын бүлэг		Хяналтын бүлэг		
	Дундаж	Стандарт хазайлт	Дундаж	Стандарт хазайлт	p-утга
GG	3894.284	786.4476	2406.004	763.1424	1.6
GA	4208.213	809.5528	2022.426	521.4551	0.0004
AA	3417.095	1204.449	2149.139	337.5011	0.05

Хэлцэмж: Б.Гантулга нарын *MBL2* генийн *rs7096206* полиморфизмыг атопи эмгэгтэй хүмүүст тодорхойлсон судалгаагаар эрсдэлт генотип, эрсдэлт аллелийн давтамж хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын бүлэгт илүү илэрч,[5] харин бидний судалгаагаар *MBL2* генийн *rs1800450* полиморфизмын эрсдэлт генотип GA-AA тохиолдлын бүлэгт 2.8% бага, эрсдэлт аллель А 1.4% их илэрч байна. Мөн Kirsi N, Quishui H нарын гуурсан хоолойн багтраатай эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлж буй хүүхдүүдийн дундах *MBL2* генийн полиморфизмыг тодорхойлсон судалгаагаар G аллель 97%, А аллель 10% тархалттай илэрсэн байна.[6] Тус судалгаагаар тохиолдлын бүлэгт илэрсэн эрсдэлт аллелийн тархалт бидний судалгааны тохиолдол-хяналтын бүлэг дэх А аллелийн тархалттай ойролцоо байна. *MBL2* генийн экзон 1 хэсэгт илрэх мутацийн улмаас МХЛ уургийн олигомераци бууран үйл ажиллагааны алдагдал үүсдэг.[7] MBL2 генийн экзон 1 хэсэгт илрэх D54 полиморфизмын А эрсдэлт аллелийн үед глициний хүчлийн үлдэгдэл арганины хүчлийн үлдэгдлээр солигдсоны улмаас МХЛ уургийн хеликс бүтэц үүсэлт алдагддаг.[8,9] Бидний судалгаагаар *rs1800450* полиморфизмын эрсдэлт аллель А тохиолдлын бүлэгт 1.4% их, эрсдэлт генотип GA-AA 2.8% бага буюу тохиолдол хяналтын бүлэгт ижил тархалтай, МХЛ уургийн хэмжээ тохиолдлын бүлэгт ач холбогдол бүхий ялгаатай байна.

Дүгнэлт:

1. MBL2 генийн rs1800450 полиморфизмын эрсдэлт генотип АА харьцангуй эрүүл хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад гуурсан хоолойн багтраатай тохиолдлын бүлэгт 2.8% бага, эрсдэлт аллель А 1.4% их илэрч байна.
2. Тохиолдол-хяналтын бүлгийн GA болон АА генотип илэрсэн хүмүүсийн ийлдсийн МХЛ уургийн дундаж хэмжээ нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна ($p<0.05$).

Ёс зүйн зөвшөөрөл: АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс Зүйн Хяналтын хорооны 2020 оны 06 сарын 12-ны өдрийн 2020/3-05 тоот хурлаар судалгааны арга, аргачлалыг хэлэлцүүлж, судалгааг эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрөл авсан.

Талархал: Уг судалгааны ажлыг хийхэд гүн туслалцаа үзүүлсэн АШУҮИС, Био-Анагаахын сургуулийн "Биохимийн тэнхим"-ийн хамт олон, "Эффект" харшил астмын эмнэлэг, ЦССҮТ, Ионсейн төслийн баг хамт олонд талархал илэрхийлье.

Номзүй5

1. *Ukena D, Fishman L, Niebling WB. Bronchial asthma: diagnosis and long-term treatment in adults. Deutsches Arzteblatt international. May 2008;105(21):385-394.*
2. *Backman H, Räisänen P, Hedman L, et al. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016-results from three population surveys. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. Nov 2017;47(11):1426-1435.*
3. *Auriti C, Prencipe G, Moriondo M, et al. Mannose-Binding Lectin: Biologic Characteristics and Role in the Susceptibility to Infections and Ischemia-Reperfusion Related Injury in Critically Ill Neonates. Journal of immunology research. 2017;2017:7045630.*
4. *Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. Internal medicine journal. Sep 2005;35(9):548-555.*
5. *Б.Гантулга ЛН, С.Пүрэвсүрэн. Атопийн эмгэгтэй хүмүүст MBL2 генийн errs полиморфизмыг манноз холбогч лектин уурагтай холбон судалсан дүн. Анагаах Ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл2020.*
6. *Nuolivirta K, He Q, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Koponen P, Korppi M, Helminen M. Mannose-binding lectin gene polymorphisms in infants with bronchiolitis and post-bronchiolitis wheezing. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology. Jun 2012;61(2):305-309.*
7. *Sumiya M, Super M, Tabona P, et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. Lancet (London, England). Jun 29 1991;337(8757):1569-1570.*
8. *Garred P, Thiel S, Madsen HO, Ryder LP, Jensenius JC, Svejgaard A. Gene frequency and partial protein characterization of an allelic variant of mannan binding protein associated with low serum concentrations. Clinical and experimental immunology. Dec 1992;90(3):517-521.*
9. *Borta S, Popetiu R, Donath-Miklos I, Puschita M. Genetic Polymorphism of MBL 2 in Patients with Allergic Bronchial Asthma. Maedica. Sep 2019;14(3):208-212.*

Association of *MBL2* gene *rs1800450* polymorphism and MBL protein level with bronchial asthma patient

Narantsetseg L[1], Altanshagai Ch[1], Gantulga B[2], Enkhbayar B[3], Munkhbayarlakh S[4], Buyankhuu T[1]

[1]MNUMS, Bio-Medical School, Biochemistryl department
[2]Agape hospital
[3]Ач АУИС"Effect" allergy, asthma hospital
[4]MNUMS, MS

The development of bronchial asthma involves many genes and environmental factors. Bronchial asthma are complex genetic disorders with a heterogeneous phenotype, attributed largely to the interactions among many genes and between genes and the environment. Over 70 variants in candidate genes have been reported to be associated with asthma phenotypes. *MBL2* gene several polymorphisms are involved in the pathogenesis of many disease, including infectious and allergic illnesses. Our study aims to determine allele and genotype of *MBL2* gene *rs1800450* polymorphism and MBL protein level with in bronchial asthma and healthy adults. In terms of *rs1800450* polymorphism, most of the studied alleles were type A, there being the most frequently present in the studied groups, while allele G has been explored to a lesser extent. Significant differences were observed for MBL protein level and GA, AA genotypes in the case group than the control group ($p < 0.05$).

Keyword: Mannose binding lectin protein, *MBL2* gene, polymorphism, allele, genotype