

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(25)

2021 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 23. Уч.-изд. л. 13,85.
Зак. 28/1.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 1(25)

2021

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Рожко**
Чернобыльская катастрофа 35 лет спустя: медицинские аспекты 6
- В.М. Мицура**
Применение секвенирования нового поколения (NGS) в медицине 13

Медико-биологические проблемы

- А.П. Бирюков, И.В. Веялкин, Э.П. Коровкина, Ю.В. Орлов, Е.В. Васильев, И.Г. Дибиргаджиев**
Сравнительный анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями пациентов лечебно-профилактических учреждений ФМБА России и населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях Беларуси, и смертности от них 19
- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, А.В. Рожко**
Ингаляционное поступление радионуклидов в зонах воздействия АЭС 29
- В.В. Евсеенко, В. Дроздович, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, В.Ф. Миненко, Т.С. Кухта, С.Н.Трофимик, Р.И. Гракович, О.Н. Полянская, Л.С. Старостенко, Е. Кахун, М. Хэтч, М. Литтл, А.В. Бреннер, Е. Остроумова, К. Мабучи**
Состояние здоровья и оценка доз, поглощенных в щитовидной железе, в белорусской когорте лиц, подвергшихся облучению внутриутробно и в раннем возрасте после аварии на ЧАЭС 36
- В.В. Кляус, Е.В. Николаенко, С.И. Сычик, О.М. Жукова**
Разработка программы аварийного радиационного мониторинга вокруг Белорусской АЭС и АЭС сопредельных государств 47
- Е.В. Кравченко, Е.В. Санько-Счисленок, О.Н. Саванец, И.В. Жебракова, Р.Д. Зильберман, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик**
Влияние дипептида Pro-Gly на зоосоциальное поведение аутбредных и инбредных мышей 60

Reviews and problem articles

- A.V. Rozhko**
Chernobyl disaster 35 years later: medical aspects
- V.M. Mitsura**
The application of next-generation sequencing (NGS) in medicine

Medical-biological problems

- A.P. Biryukov, I.V. Veyalkin, E.P. Korovkina, Yu.V. Orlov, E.V. Vasiliev, I.G. Dibirgadzhiiev**
Comparative analysis of cancer incidence and mortality rates of patients of therapeutic and preventive institutions of FMBA Russia and population living on radiactively contaminated territories of the Republic of Belarus
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, A.V. Rozhko**
Inhalation of radionuclides in the areas of nuclear power plant exposure
- V.V. Yauseyenko, V. Drozdovitch, A.V. Rozhko, I.V. Veyalkin, V.F. Minenko, T.S. Kukhta, S. Trofimik, R. Grakovitch, O.N. Polyanskaya, L. Starastsenka, E.K. Cahoon, M. Hatch, M.P. Little, A.V. Brenner, E. Ostroumova, K. Mabuchi**
Assessment of health effects and reliability of radiation thyroid doses for belarusian persons exposed *in utero* and during early life to Chernobyl fallout
- V. Kliaus, A. Nikalayenka, S. Sychik, O. Zhukova**
Development of the emergency radiation monitoring program around the Belarusian NPP and NPP of the neighboring states
- E.V. Kravchenko, E.V. Sanko-Chislenok, O.N. Savanets, I.V. Zhebrakova, R.D. Zilberman, N.A. Bizunok, B.V. Dubovik**
Effect of the pro-gly dipeptide on the zosocial behavior of outbred and inbred mice

В.А. Мельник Типологические особенности формирования соматического статуса городских школьников	67	V.A. Melnik Typological features of somatotic status formation of urban schoolchildren	
Е.В. Снытков, В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов Роль генетического полиморфизма и межгенного взаимодействия в повышении вероятности развития патологической игровой зависимости	72	E.V. Snytkov, V.N. Kipen, S.B. Melnov Role of genetic polymorphism and inter-gene interference in increased probability of the pathological game dependence development	
О.П. Сергеева, Н.А. Артемова, Е.Н. Александрова Противоопухолевая эффективность химиотерапии в условиях общей гипертермии в эксперименте <i>in vivo</i>	81	O.P. Sergeeva, N.A. Artemova, E.N. Alexandrova Antitumor efficacy of thermochemotherapy <i>in vivo</i> experiment	
В.А. Филонюк, В.В. Шевляков, Е.В. Чернышова, Г.И. Эрм, А.В. Буйницкая, С.А. Баранов Токсиколого-гигиеническое обоснование безопасного производства и применения микробного препарата «Корнеплюс»	88	V. Filanyuk, V. Shevlyakov, E. Chernyshova, G. Erm, A. Buinitskaya, S. Baranav Toxicologo-hygienic substantiation of safe production and use of microbial preparation «Corneplus»	
Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова, Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова Методический подход к прогнозу доз облучения населения в ситуации существующего облучения	96	L.N. Eventova, A.N. Mataras, G. N. Evtushkova, E.A. Drozd, N. G. Vlasova Methodological approach for predicting the exposure doses to the population in the existing exposure situation	

Клиническая медицина

А.Г. Булгак, И.Б. Моссе, О.В. Зотова, Т.С. Королева, Н.В. Николаева, А.Л. Гончар Роль генетического полиморфизма в развитии инфаркта миокарда среди мужчин из Республики Беларусь	102
С.В. Зыблева Особенности экспрессии рецепторов ранней и поздней активации Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки	113
А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева Возможности диагностики и прогнозирования патологического ремоделирования миокарда левого желудочка	122

Clinical medicine

A.G. Bulgak, I.B. Mosse, O.V. Zotova, T.S. Koroleva, N.V. Nikolaeva, A.L. Gonchar The role of genetic polymorphism in the development of myocardial infarction in men from the Republic of Belaurus	
S.V. Zybleva Features of expression of receptors of early and late activation of T-lymphocytes in patients after kidney transplantation	
A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva Diagnostic and predictive capabilities pathological remodeling of the left ventricular myocardium	

- М.В. Линков, И.В. Веялкин, Д.К. Новик, Н.Н. Усова**
Эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Республике Беларусь за 2010-2019 годы 130
- Е.А. Полякова, Д.В. Остроушко, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Ю.В. Тимохова, М.В. Белевцев**
Оценка содержания кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора (TREC/KREC) у новорожденных различного гестационного возраста 135
- И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко**
Компоненты метаболического риска у молодого населения Гомельской области 143
- М.М. Шепетько, И.О. Стома**
Пролонгированное выделение вируса SARS-CoV-2 при инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями 151
- Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, О.П. Логинова**
Особенности чувствительности к антимикробным лекарственным средствам изолятов бактерий, полученных из раневого отделяемого пациентов с обширными и локальными ранами 157

Обмен опытом

- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ю.И. Ярец, Ж.Н. Пугачева, Д.А. Близин, Л.А. Смирнова**
Галектин-3 как маркер поражения почек при моноклональной гаммапатии неуточненного значения и множественной миеломе у жителей Гомельского региона Беларуси 168
- Э.В. Могилевец, П.В. Гарелик, Л.Ф. Васильчук, Р.Э. Якубцевич, И.Н. Невген**
Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в собственной модификации (Предварительное сообщение о серии случаев) 175

Experience exchange

- Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, Yu.I. Yarets, Zh.N. Pugacheva, D.A. Blizin, L.A. Smirnova**
Galectin-3 as a marker of kidney damage in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in residents of the Gomel region of Belarus
- E.V. Mahiliavets, P.V. Harelik, L.F. Vasilchuk, R.E. Yakubceovich, I.N. Nevgen**
Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in our own modification (Case series preliminary report)

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА И МЕЖГЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПОВЫШЕНИИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИГРОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

¹УО «МГЭИ им. А.Д. Сахарова» БГУ, г. Минск, Беларусь;

²ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

В статье приведены результаты молекулярно-генетического анализа 13 полиморфных вариантов генов *ESR1*, *AS3MT*, *PECR*, *NT5C2*, *BUB1B-PAK6*, *EPHX2*, *HIP1*, *MUC7*, *SACNA1C*, *CHRNA4*, *DGKI* и *PIK3C2A* пациентов, страдающих патологической игровой зависимостью. Проведен анализ частоты распространенности генотипов и аллелей, а также анализ межгенных взаимодействий для определения их сочетанного воздействия на риск развития патологической игровой зависимости. Установлено, что локусы rs17504622, rs73229090 (*EPHX2*) и rs237238 (*HIP1*) статистически значимо ассоциированы с повышенной вероятностью развития патологической игровой зависимости.

Ключевые слова: *игровая зависимость (гемблинг), генетический полиморфизм, межгенные взаимодействия*

Введение

Патологическая игровая зависимость или гемблинг (анг. pathological gambling) – психиатрическое расстройство, характеризующееся пристрастием к азартным играм [1].

В настоящее время известно множество факторов, способствующих развитию этой патологии. К ним можно отнести расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, наличие депрессивных или тревожных состояний [2, 3], низкий уровень образования [4], низкий социальный статус [5], гендерные особенности – мужчины подвержены более высокому риску развития проблем с азартными играми [6]. Последствия гемблинга в социальном, экономическом, юридическом и психологическом аспектах рассмотрены в работе [7].

Значимое место в формировании повышенного риска развития игровой зависимости занимает и генетический фактор [8]. Данные мировой научной литературы на сегодняшний момент разнятся, однако есть все основания полагать, что генетический фактор обуславливает немалое число случаев развития данной патологии. На-

пример, по мнению Beaver et al. генетические факторы объясняют до 70% случаев игровой зависимости [9]. В других исследованиях было показано, что генетический фактор может обуславливать от 35 до 53% случаев игровой зависимости [10]. Напротив, Slutske et al. полагают, что на риск развития игровой зависимости генетический фактор оказывает крайне небольшое влияние, и главенствующую роль в генезе данной патологии занимают факторы окружающей среды [11].

Кроме того, на сегодняшний день достоверно известно, что игровая зависимость нередко развивается на фоне иных форм аддиктивного поведения. Так, например, было показано, что 28,1% патологических игроков страдают от алкогольной зависимости, а доля лиц, имеющих пристрастие к психоактивным веществам, составила 17,2% [12]. При этом, подобно другим аддиктивным расстройствам, дети родителей с игровой зависимостью имеют повышенный риск развития проблем с азартными играми [13].

Можно считать общепризнанным в настоящее время, что уровень привыкания к

азартным играм зависит от характера самого игрового продукта. В то время как лотереи приводят к развитию игровой зависимости довольно редко, игроки, делающие ставки на спорт, люди, предпочитающие игры в казино, и особенно те, кто использует игровые автоматы, имеют наиболее высокий риск развития игрового расстройства [14]. Для Республики Беларусь – это весьма актуально, так как, по данным Министерства по налогам и сборам Республики Беларусь, по состоянию на 1 июля 2020 года в стране зарегистрировано 307 игровых заведений, и только игровых автоматов в них эксплуатируется 5310 штук, что делает игровую практику в нашей стране более чем доступной [15].

Противоречивость имеющихся на текущий момент данных, касающихся роли генетических факторов в генезе гемблинга, диктует настоятельную необходимость проведения дополнительных исследований, с целью получить более полную картину влияния генетического фактора на риск развития игровой зависимости, что может существенно сказаться в конечном итоге на профилактике и лечении этой патологии. Таким образом, *цель* настоящего исследования – оценить частоту распространенности генотипов и аллелей для ряда полиморфных вариантов генов, по данным GWAS предположительно ассоциированных с повышенной вероятностью развития патологической игровой зависимости среди индивидов из Республики Беларусь.

Материал и методы исследования

Исследование проведено по типу случай-контроль и включило 279 добровольцев, постоянно проживающих на территории Республики Беларусь, для 68 из которых установлена патологическая игровая зависимость (основная группа, МКБ-10, F63.0), в то время как 211 человек не имели аддиктивных расстройств в анамнезе (группа сравнения). Группа сравнения по основным демографическим критериям: пол, возраст, социальный статус и пр., – соответствовала основной группе.

После разъяснительной беседы и добровольного согласия в письменной форме у всех индивидов осуществлен забор биологического материала (буккального эпителия) на ватный тампон-зонд. ДНК выделяли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции [16]. Концентрация ДНК для всех образцов была стандартизирована до 30-50 нг/мкл. Идентификацию генотипа в исследуемых полиморфных сайтах проводили с использованием технологии плавления ампликона высокого разрешения (HRM – high resolution melting) на термоциклере в режиме реального времени CFX96 Touch (Bio-Rad). Генотипирование проводилось с использованием Precision Melt Supermix for High Resolution Melt (HRM) Analysis (Bio-Rad, США) в трехкратной повторности согласно рекомендации производителя. Результаты аллельной кластеризации были проанализированы с использованием Precision Melt Analysis™ Software v1.3 (Bio-Rad, США). Корректность определения генотипа контролировали с использованием метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Олигонуклеотиды были смоделированы с использованием NCBI Primer-BLAST. Характеристика исследованных полиморфизмов представлена в таблице 1.

Для выявления достоверных различий между номинальными показателями использовали метод χ^2 . Уровень статистической значимости p при множественных сравнениях вычислялся экспериментально для каждого конкретного случая в процессе моделирования в пакете SPSS v.20.0. Использовали точный критерий Фишера, основанный на пермутации (permutation) – уровень p вычисляется по формулам комбинаторной теории вероятностей. Анализ ассоциации генотипов и аллелей с риском развития заболевания проводился путем вычисления показателя отношения шансов (ОШ) для каждого анализируемого полиморфного сайта (с расчетом 95% ДИ). Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS v.20.0 (IBM, США).

Таблица 1 – Структура праймеров для амплификации фрагментов в полиморфных сайтах генов

Полиморфизм (ген)	Последовательность олигонуклеотидов	Эндонуклеаза рестрикции*
rs6902771 (<i>ESR1</i>)	F: 5'-AGTGCCATGAAAAACAAGTATAGGG-3' R: 5'-CTCCCTCATCAAATCAAGTCCCC-3'	RsaI
rs7085104 (<i>AS3MT</i>)	F: 5'-TTGGTCTCCGTTTGGTGATGTA-3' R: 5'-TCCATCTTTCTTCAGTGTGCAGTT-3'	MspI
rs7590720 (<i>PECR</i>)	F: 5'-ATCCAAAATAGCCTAGAGATTTGGC-3' R: 5'-ATGCTACGTCAAAACTAGCGA-3'	DdeI
rs11191580 (<i>NT5C2</i>)	F: 5'-TGTTTTCTTATGGGCTTGC-3' R: 5'-TTTGCCCTCTCAAAAAGCAC-3'	TspRI
rs17504622	F: 5'-AGTAACATCCAACGGCTCACAG-3' R: 5'-GGGCATGGCAGCTCTAAGGAG-3'	AluI
rs56205728 (<i>BUB1B-PAK6</i>)	F: 5'-CAACAGGAAACATCTTCCAAGACA-3' R: 5'-TTATATGCTAATTTGGGGTTAGCG-3'	AcI
rs73229090 (<i>EPHX2</i>)	F: 5'-CTCCAGTCCCAGCCCTATTATG-3' R: 5'-TGCTAATCCCCTCCCATCGC-3'	DpnI
rs237238 (<i>HIP1</i>)	F: 5'-AGCCACTTACAAGTTGTTTCACGTC-3' R: 5'-AGGCAACCTGCAGATGAGTGAC-3'	MspI
rs1109501 (<i>MUC7</i>)	F: 5'-TGGCTTTAACACCGTAAGAACA-3' R: 5'-AATGGTACCTTCTTGTGTGTCC-3'	AcI
rs2007044 (<i>CACNA1C</i>)	F: 5'-CAGGTAGGAGCAGTCCGGTG-3' R: 5'-GCAAAGTGGAAGTGAAAAATGGAAC-3'	AcI
rs2273500 (<i>CHRNA4</i>)	F: 5'-GGGTCTGATGGCGAAAAGCAC-3' R: 5'-GTCTTTGCCCCACCCTTGA-3'	AluI
rs3735025 (<i>DGKI</i>)	F: 5'-ACCTAAAATGGGGCTCCTCTCAC-3' R: 5'-TTGGAATGTTGCACAGAGGCTAAT-3'	AluI
rs4356203 (<i>PIK3C2A</i>)	F: 5'-TTTTCTCAGCCTAGAGGTGACA-3' R: 5'-CAACCCTACTCTAAGGGGTCC-3'	HhaI

* – все использованные рестриктазы были произведены New England Biolabs (NEB)

Анализ межгенных взаимодействий проводился биоинформатическим методом многофакторного сокращения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) с использованием размещенного в открытом доступе (англ. open-source software) программного обеспечения MDR v.3.0.2. (<http://www.multifactor dimensionalityreduction.org/>). В процессе моделирования были использованы высоко консервативные настройки поиска конфигурации модели, которые позволили однозначно дифференцировать наличие/отсутствие статистически значимых эффектов: количество атрибутов (attribute count range) – от 1 до n (где n – количество переменных в модели); воспроизводимость модели (cross-validation count) – 100; анализ топ-моделей (track top models) – 1000; поиск конфигурации модели (search method configuration) –

всесторонний (exhaustive); метод сравнения (ambiguous cell analysis) – точный тест Фишера (Fisher's exact test); классификация ячеек (ambiguous cell assignment) – неклассифицированные (unclassified). Математической базой данной программы является непараметрический кластерный анализ для обнаружения и описания нелинейного типа взаимодействия между дискретными генетическими атрибутами.

Результаты исследования

Распределение генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов

Было изучено распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *ESR1*, *AS3MT*, *PECR*, *NT5C2*, *BUB1B-PAK6*, *EPHX2*, *HIP1*, *MUC7*, *CACNA1C*, *CHRNA4*, *DGKI* и *PIK3C2A* у лиц, страдающих от патологической игро-

вой зависимости, и у лиц из группы сравнения (таблица 2). Полиморфный локус rs17504622 не находится в пределах какого-либо гена, однако ближайшим геном к нему является ген ионотропного глутаматного рецептора *GRI1A1*.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что генотип ТТ по полиморфизму rs17504622 оказывает статистически значимое влияние на увеличение вероятности развития патологической игровой зависимости ($p=0,009$), ОШ=5,01 (95% ДИ = (1,37-18,31)). Данный полиморфизм не находится в транскрибируемой области какого-либо гена, однако он расположен в непосредственной близости от гена *GRI1A1* (glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 1, Gene ID: 2890), который кодирует глутаматный рецептор 1. Предположительно, данный полиморфизм находится в регуляторной области гена *GRI1A1*. Рецепторы глутамата являются преобладающими рецепторами возбуждающих нейротрансмиттеров в головном мозге млекопитающих и активируются во множестве нормальных нейрофизиологических процессах. Белковый продукт гена *GRI1A1* участвует в синаптической пластичности, его экспрессия значительно снижается в лобной доле коры головного мозга человека с возрастом [17]. В литературе имеются данные о том, что аллель Т однонуклеотидного полиморфизма rs17504622 является аллелем риска развития шизофрении [18].

Статистически значимые различия были выявлены при сравнении исследуемых групп по полиморфизму rs73229090 гена *EPHX2*. Было выявлено, что генотип АА оказывает статистически значимое влияние на увеличение вероятности развития патологической игровой зависимости ($p=0,002$) при ОШ=29,51 (95% ДИ = (1,57-555,49)). Ген *EPHX2* (epoxide hydrolase 2, NCBI GeneID: 2053) кодирует эпоксидгидролазу 2, которая принимает непосредственное участие в метаболизме эпоксинов, образующихся в результате биотрансформации ксенобиотиков. В научной литературе можно встретить сообщения о том,

что полиморфный локус rs73229090 этого гена также связан с повышенным риском развития шизофрении [19].

Статистически значимые различия между двумя группами установлены для полиморфизма rs237238 гена *HIP1*. Генотип GG ассоциирован с повышенной вероятностью развития патологической игровой зависимости ($p=0,049$), ОШ=4,82 (95% ДИ = (0,79-29,49)). Ген *HIP1* (huntingtin interacting protein 1, NCBI GeneID: 106821730) кодирует мембраносвязанный белок, который принимает участие во внутриклеточном транспорте белков и клатрин-опосредованном эндоцитозе. Продукт экспрессии этого гена задействован в регуляции передачи сигналов в центральной нервной системе, контролирует деятельность пресинаптических нервных окончаний, а также усиливает транскрипцию [20]. По данным UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>), продукт данного гена селективно и нековалентно взаимодействует с рецептором глутамата, а также участвует в транспорте нейромедиаторов, что может объяснять влияние полиморфизма rs237238 на риск развития наркотической зависимости. М. Taylor et al. показали связь между полиморфизмом rs237238 и алкогольной зависимостью у детей, у матерей которых имеется выраженный алкоголизм [21].

Анализ полиморфных вариантов rs6902771 (*ESR1*), rs7085104 (*AS3MT*), rs7590720 (*PECR*), rs11191580 (*NT5C2*), rs56205728 (*BUB1B-PAK6*), rs1109501 (*MUC7*), rs2007044 (*CACNA1C*), rs2273500 (*CHRNA4*), rs3735025 (*DGKI*) и rs4356203 (*PIK3C2A*) не выявил статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей между основной группой и группой сравнения.

Взаимодействия исследуемых полиморфных вариантов генов у лиц с патологической игровой зависимостью

Моделирование взаимодействия исследуемых полиморфных вариантов генов было проведено с учетом всей полученной в процессе молекулярно-генетического

Таблица 2 – Результат генотипирования по исследуемым полиморфным вариантам

Полиморфизм	Генотип/ аллель	Группа сравнения	Основная группа	p	ОШ (95% ДИ)
rs6902771 (ESR1)	C/C	68 (32,2%)	14 (20,6%)	0,172	0,55 (0,28-1,05)
	C/T	88 (41,7%)	32 (47,0%)		1,24 (0,72-2,15)
	T/T	55 (26,1%)	22 (32,4%)		1,36 (0,75-2,46)
	Аллель С	53,1%	44,1%	0,070	0,70 (0,47-1,03)
	Аллель Т	46,9%	55,9%		1,43 (0,97-2,11)
rs7085104 (AS3MT)	A/A	86 (40,8%)	27 (39,7%)	0,963	0,96 (0,55-1,67)
	A/G	94 (44,5%)	30 (44,1%)		0,98 (0,57-1,70)
	G/G	31 (14,7%)	11 (16,2%)		1,12 (0,53-2,37)
	Аллель А	63,0%	61,8%	0,790	0,95 (0,64-1,41)
	Аллель G	37,0%	38,2%		1,06 (0,71-1,57)
rs7590720 (PECR)	A/A	109 (51,7%)	32 (47,0%)	0,444	0,83 (0,48-1,44)
	A/G	87 (41,2%)	28 (41,2%)		1,00 (0,57-1,74)
	G/G	15 (7,1%)	8 (11,8%)		1,74 (0,70-4,31)
	Аллель А	72,3%	67,6%	0,301	0,80 (0,53-1,22)
	Аллель G	27,7%	32,4%		1,25 (0,82-1,89)
rs11191580 (NT5C2)	C/C	–	2 (2,9%)	0,083	15,90 (0,75-335,41)
	C/T	35 (16,6%)	10 (14,7%)		0,87 (0,40-1,86)
	T/T	176 (83,4%)	56 (82,4%)		0,93 (0,45-1,91)
	Аллель С	8,3%	10,3%	0,470	1,27 (0,66-2,44)
	Аллель Т	91,7%	89,7%		0,79 (0,41-1,51)
rs17504622	C/C	191 (90,5%)	53 (78,0%)	0,009	0,37 (0,18-0,77)
	C/T	16 (7,6%)	9 (13,2%)		1,86 (0,78-4,42)
	T/T	4 (1,9%)	6 (8,8%)		5,01 (1,37-18,31)
	Аллель С	94,3%	84,6%	<0,001	0,33 (0,18-0,61)
	Аллель Т	5,7%	15,4%		3,03 (1,63-5,64)
rs56205728 (BUB1B- PAK6)	A/A	30 (14,2%)	9 (13,2%)	0,141	0,92 (0,41-2,05)
	A/G	72 (34,1%)	32 (47,1%)		1,72 (0,99-2,99)
	G/G	109 (51,7%)	27 (39,7%)		0,62 (0,35-1,07)
	Аллель А	31,3%	36,8%	0,240	1,28 (0,85-1,91)
	Аллель G	68,7%	63,2%		0,78 (0,52-1,17)
rs73229090 (EPHX2)	A/A	–	4 (5,9%)	0,002	29,51 (1,57-555,49)
	A/C	38 (18,0%)	16 (23,5%)		1,40 (0,72-2,71)
	C/C	173 (82,0%)	48 (70,6%)		0,53 (0,28-0,99)
	Аллель А	9%	17,6%	0,005	2,17 (1,25-3,76)
	Аллель С	91%	82,4%		0,46 (0,27-0,80)
rs237238 (HIP1)	A/A	165 (78,2%)	57 (83,8%)	0,049	1,44 (0,70-2,98)
	A/G	44 (20,9%)	8 (11,8%)		0,51 (0,23-1,14)
	G/G	2 (0,9%)	3 (4,4%)		4,82 (0,79-29,49)
	Аллель А	88,6%	89,7%	0,730	1,12 (0,60-2,10)
	Аллель G	11,4%	10,3%		0,89 (0,48-1,68)
rs1109501 (MUC7)	A/A	13 (6,2%)	9 (13,2%)	0,137	2,32 (0,95-5,70)
	A/G	81 (38,4%)	27 (39,7%)		1,06 (0,60-1,85)
	G/G	117 (55,4%)	32 (47,1%)		0,71 (0,41-1,24)
	Аллель А	25,4%	33,1%	0,080	1,46 (0,96-2,21)
	Аллель G	74,6%	66,9%		0,69 (0,45-1,04)
rs2007044 (CACNA1C)	A/A	89 (42,2%)	33 (48,5%)	0,222	1,29 (0,75-2,24)
	A/G	66 (31,3%)	24 (35,3%)		1,20 (0,67-2,13)
	G/G	56 (26,5%)	11 (16,2%)		0,53 (0,26-1,09)
	Аллель А	57,8%	66,2%	0,080	1,43 (0,95-2,14)
	Аллель G	42,2%	33,8%		0,70 (0,47-1,05)

Окончание таблицы 2

rs2273500 (<i>CHRNA4</i>)	C/C	4 (1,9%)	1 (1,5%)	0,954	0,77 (0,08-7,03)
	C/T	77 (36,5%)	24 (35,3%)		0,95 (0,54-1,68)
	T/T	130 (61,6%)	43 (63,2%)		1,07 (0,61-1,89)
	Аллель С	20,1%	19,1%	0,790	0,94 (0,57-1,53)
	Аллель Т	79,9%	80,9%		1,07 (0,65-1,74)
rs3735025 (<i>DGKI</i>)	C/C	37 (17,5%)	14 (20,6%)	0,353	1,22 (0,61-2,42)
	C/T	85 (40,3%)	32 (47,0%)		1,32 (0,76-2,28)
	T/T	89 (42,2%)	22 (32,4%)		0,66 (0,37-1,17)
	Аллель С	37,7	44,1	0,180	1,31 (0,88-1,93)
	Аллель Т	62,3	55,9		0,77 (0,52-1,13)
rs4356203 (<i>PIK3C2A</i>)	A/A	65 (30,8%)	21 (30,9%)	0,719	1,00 (0,56 - 1,81)
	A/G	99 (46,9%)	35 (51,5%)		1,20 (0,69 - 2,07)
	G/G	47 (22,3%)	12 (17,6%)		0,75 (0,37 - 1,51)
	Аллель А	54,3%	56,6%	0,630	1,10 (0,75-1,62)
	Аллель G	45,7%	43,4%		0,91 (0,62-1,34)

Примечания: ОШ – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал; курсивом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) различия сравниваемых параметров.

анализа информации. Преимуществом использованного MDR-анализа является возможность оценить совокупные взаимодействия, ассоциированные с формированием мультифакториального фенотипа.

Дерево кластеризации, отражающее характер взаимодействия полиморфных вариантов при патологической игровой зависимости, представлено на рисунке 1. В результате моделирования сформированы два кластера: «Кластер 1» – rs2273500 (*CHRNA4*), rs56205728 (*BUB1B-PAK6*), rs237238 (*HIP1*) и rs3735025 (*DGKI*); «Кластер 2» – rs7085104 (*AS3MT*), rs7590720 (*PECR*), rs6902771 (*ESR1*), rs4356203 (*PIK3C2A*), rs2007044 (*CACNA1C*), rs1109501 (*MUC7*), rs11191580 (*NT5C2*), rs17504622 и rs73229090 (*EPHX2*).

Анализ дерева кластеризации позволяет сделать следующие заключения:

- для взаимодействия полиморфных локусов rs6902771 (*ESR1*) и rs4356203 (*PIK3C2A*) характерен умеренно выраженный синергический эффект (линии оранжевого цвета);
- взаимодействие полиморфных локусов rs11191580 (*NT5C2*), rs17504622 и rs73229090 (*EPHX2*) имеет дублирующий эффект (линия синего цвета);
- все остальные взаимодействия имеют слабо выраженный дублирующий эффект или нейтральны.

Результаты моделирования межгенных взаимодействий позволили построить статистически значимую модель, ассоциированную с повышенной вероятностью развития патологической игровой зависимости. Модель включает три полиморфизма: rs237238 (*HIP1*), генотипы AA/AG/GG // rs17504622, генотипы CC и CT/TT // rs73229090 (*EPHX2*), генотипы AA/AC и CC. Сбалансированная точность предсказания для модели составила 85,71%, чувствительность – 71,43%, специфичность – 100%, воспроизводимость – 100/100 (рисунок 2).

Ассоциированным с повышенной вероятностью развития патологической игровой зависимости генотипом является: AA (rs237238, *HIP1*) // CT/TT (rs17504622) // AA/AC (rs73229090, *EPHX2*), – ОШ = 41,80

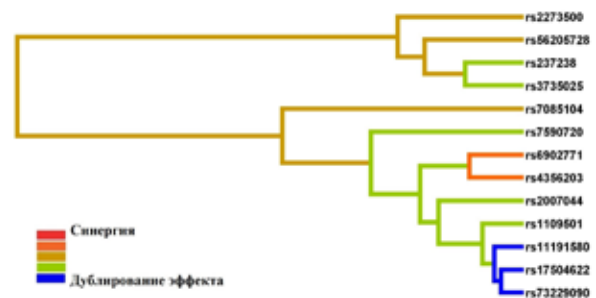


Рисунок 1 – Взаимодействия полиморфных вариантов генов в увеличении вероятности развития патологической игровой зависимости

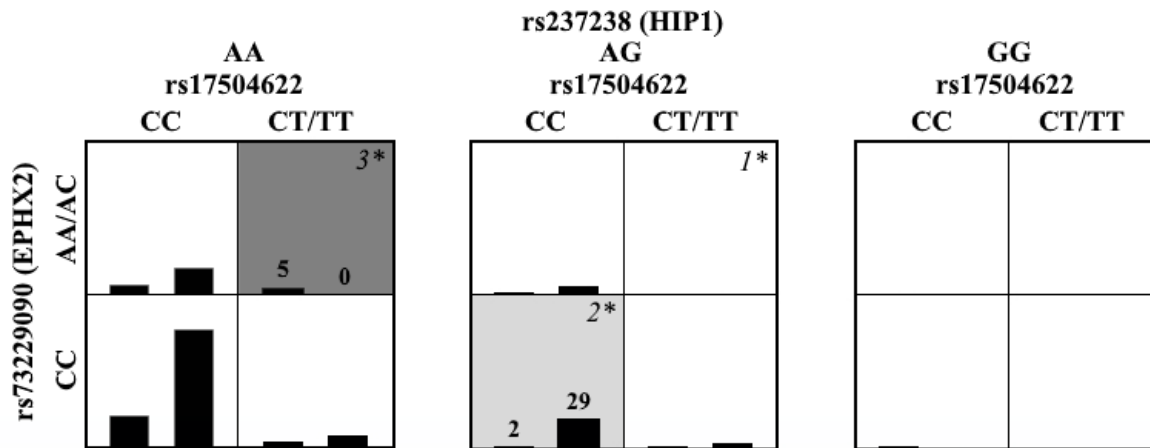


Рисунок 2 – Комбинации генотипов в рамках модели для полиморфных вариантов rs237238 (*HIP1*), rs17504622 и rs73229090 (*EPHX2*) при патологической игровой зависимости

(95% ДИ=(2,27-769,39)), $p=0,012$. В то же время протективный эффект показан при наличии генотипа: AG (rs237238, *HIP1*) // CC (rs17504622) // CC (rs73229090, *EPHX2*), – ОШ = 0,21 (95% ДИ=(0,05-0,90)), $p=0,036$.

Заключение

Проведенный анализ частоты распространения генотипов и аллелей полиморфных генов *ESR1*, *AS3MT*, *PECR*, *NT5C2*, *BUB1B-PAK6*, *EPHX2*, *HIP1*, *MUC7*, *SACNA1C*, *CHRNA4*, *DGKI* и *PIK3C2A* позволил оценить их вклад в нарастание риска возникновения патологической игровой зависимости населения Республики Беларусь. Генетическими маркерами, ассоциированными с повышенным риском развития данной патологии, являются: генотип ТТ по полиморфизму rs17504622 – ОШ = 5,01 (95% ДИ = (1,37-18,31)); генотип АА по полиморфизму rs73229090 (*EPHX2*) – ОШ = 29,51 (95% ДИ = (1,57-555,49)); генотип GG по полиморфизму rs237238 (*HIP1*) – ОШ = 4,82 (95% ДИ = (0,79-29,49)).

MDR анализ, учитывающий взаимодействие генов, показал, что при наличии генотипа АА (rs237238, *HIP1*) // СТ/ТТ (rs17504622) // АА/АС (rs73229090, *EPHX2*) вероятность развития заболевания значительно возрастает.

Полученные нами результаты подтверждают важность и необходимость

оценки значимости совместного вклада ряда независимо действующих генов в увеличение риска развития патологической игровой зависимости и будут способствовать дальнейшему поиску и анализу общих генетических компонент для всех аддиктивных заболеваний, включая патологический гемблинг.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование частично поддержано грантом БРФФИ № гос. регистрации 20151043 от 04.05.2015 г.

Библиографический список

1. American Psychiatric Association and Task Force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington // DC: American Psychiatric Association. – 1994.
2. The Victorian Gambling Study: A Longitudinal Study of Gambling and Health in Victoria 2008-2012 / R. Billi [et al.] // Victoria, VIC: Victorian Responsible Gambling Foundation. – 2014.
3. Intergenerational Childhood Maltreatment in Persons with DSM-IV Pathological Gambling and Their First-Degree Relatives / S.K. Shultz [et al.] // Journal of gambling studies, 2016. – V. 32 (3). – P. 877-887. doi: 10.1007/s10899-015-9588-0.

4. The association between compulsory school achievement and problem gambling among Swedish young people / F. Fröberg [et al.] // *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 2015. – V. 56 (4). – P. 420-428. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.12.007.
5. Gambling and Substance Use: Co-occurrence among Adults in a Recent General Population Study in the United States / G. Barnes [et al.] // *International gambling studies*, 2015. – V. 15 (1). – P. 55-71. doi: 10.1080/14459795.2014.990396.
6. Risk Factors for Gambling Problems: An Analysis by Gender / N. Hing [et al.] // *Journal of gambling studies*, 2016. – V. 32 (2). – P. 511-534. doi: 10.1007/s10899-015-9548-8.
7. Ермолич, С.Я. ГЭМБЛИНГ как форма аддиктивного поведения. / С.Я. Ермолич // *Диалог: психологический и социально-педагогический журнал*, 2013. – №8. (e1-e7). URL: <http://elib.bspu.by/handle/doc/517>.
8. Addiction-related genes in gambling disorders: new insights from parallel human and pre-clinical models / D.S. Lobo [et al.] // *Molecular psychiatry*, 2015. – V. 20 (8). – P. 1002-1010. doi: 10.1038/mp.2014.113.
9. Gender differences in genetic and environmental influences on gambling: results from a sample of twins from the National Longitudinal Study of Adolescent Health / K.M. Beaver [et al.] // *Addiction*, 2010. – V. 105 (3). – P. 536-542. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02803.x.
10. Disordered gambling as defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and the South Oaks Gambling Screen: evidence for a common etiologic structure / W. Slutske [et al.] // *Journal of abnormal psychology*, 2011. – V. 120 (3). – P. 743-751. doi: 10.1037/a0022879.
11. Slutske, W. A closer look at the evidence for sex differences in the genetic and environmental influences on gambling in the national longitudinal study of adolescent health: from disordered to ordered gambling / W. Slutske, L. Richmond-Rakerd // *Addiction*, 2014. – V. 109 (1). – P. 120-127. doi: 10.1111/add.12345.
12. Lorains, F. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys / F. Lorains, S. Cowlishaw, S. Thomas // *Addiction*, 2011. – V. 106 (3). – P. 490-498. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03300.x.
13. The intergenerational transmission of problem gambling: The mediating role of parental psychopathology / N. Dowling [et al.] // *Addictive behaviors*, 2016. – V. 59. – P. 12-17. doi: 10.1016/j.adbeh.2016.03.002.
14. Association of Problem Gambling with Type of Gambling Among Italian General Population / M. Scalese [et al.] // *Journal of gambling studies*, 2016. – V. 32 (3). – P. 1017-1026. doi: 10.1007/s10899-015-9579-1.
15. Министерство по налогам и сборам Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://nalog.gov.by/ru/deyatelnost-v-sfere-igornogo-biznesa/>. Дата доступа: 10.01.2021.
16. Sambrook, J., Russel, D. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* / J. Sambrook, D. Russel // Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Lab. Press. / J. Sambrook, D. Russel. – 3rd ed. – New York, 2001. – Chapter 1. – P. 11-14.
17. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain / T. Lu [et al.] // *Nature*, 2004. – V. 429 (6994). – P. 883-891. doi: 10.1038/nature02661.
18. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia / S. Ripke [et al.] // *Nature genetics*, 2013. – V. 45 (10). – P. 1150-1159. doi: 10.1038/ng.2742.
19. CalPen (Calculator of Penetrance), a web-based tool to estimate penetrance in complex genetic disorders / A. Addepalli [et al.] // *PloS one*, 2020. – V. 15 (1). P. e1-e10. e0228156. doi: 10.1371/journal.pone.0228156.
20. Huntingtin interacting protein 1 modulates the transcriptional activity of nuclear hormone receptors. / I. Mills [et al.] – *The Journal of cell biology*, 2005. – V. 170 (2). – P. 191-200. doi: 10.1083/jcb.200503106.

21. Exploration of a Polygenic Risk Score for Alcohol Consumption: A Longitudinal Analysis from the ALSPAC Cohort. / M. Taylor [et al.] – PloS one, 2016. – V. 11 (11). – e1-e15. doi: 10.1371/journal.pone.0167360. eCollection 2016.

E.V. Snytkov, V.N. Kipen, S.B. Melnov

ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM AND INTERGENE INTERFERENCE IN INCREASED PROBABILITY OF THE PATHOLOGICAL GAME DEPENDENCE DEVELOPMENT

The article presents the results of molecular genetic analysis of 13 polymorphic variants of genes *ESR1*, *AS3MT*, *PECR*, *NT5C2*, *BUB1B-PAK6*, *EPHX2*, *HIP1*, *MUC7*, *CACNA1C*, *CHRNA4*, *DGKI* and *PIK3C2A* of patients suffering from pathological gambling addiction. The analysis of the frequency of prevalence of genotypes and alleles, as well as the analysis of intergenic interactions to determine their combined impact on the risk of developing pathological gambling addiction. The loci rs17504622, rs73229090 (*EPHX2*), and rs237238 (*HIP1*) were found to be statistically significantly associated with an increased likelihood of developing pathological gambling addiction.

Key words: *gambling addiction (gambling), genetic polymorphism, intergenic interactions*

Поступила 18.02.21