

УДК 575.174.015.3

**ӨКПЕ ДЕМІКПЕСІ МЕН ORMDL3 ГЕНІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМДЕРІ  
АССОЦИАЦИЯСЫНА МЕТА-АНАЛИЗ**

**Амангелді Айсана Жанатқызы**  
*[aisana.amangeldi98@gmail.com](mailto:aisana.amangeldi98@gmail.com)*

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университетінің жаратылыстану ғылымдары факультеті «Биология» мамандығының екінші курс магистранты, Нұр-Сұлтан, Қазақстан  
Ғылыми жетекші – Булгакова О.

**Аннотация**

17q21 хромосомада орналасқан Orosomucoid 1-like 3 (ORMDL3) гені ORMDL3-ті кодтайтын өкпе демікпесіне кандидат гені болып табылады. Бұл молекула тыныс алу жолдарын қалпына келтіруде және бронхтардың гиперреактивтілігінде маңызды рөл атқаратыны туралы хабарланған болатын. Көптеген зерттеулер ORMDL3 генінің rs12603332 және rs11650680 нұсқалары мен өкпе демікпесі қаупі арасындағы байланысты зерттеді. Дегенмен, нәтижелер қайшылықты және жеткілікті түрде сенімді болмады. Жеке зерттеулерден сандық деректерді жинайтын және олардың нәтижелерін біріктіретін мета-талдау дәлдікті арттыру, сенімді бағалауды қамтамасыз ету және жеке ассоциациялық зерттеулер жеткілікті тиімді емес мәселелерді шешуде бірқатар артықшылықтарға ие. Біздің жұмысымыздың мақсаты ORMDL3 полиморфизмдерінің (rs12603332 және rs11650680) өкпе

демiкпесiне бейiмдiлiктiң қалыптасуындағы рөлiн зерттеу болды. Жағдай-бақылау ассоциациясының зерттеу деректерiн пайдалана отырып, мета-талдаулар жүргiзiлдi (rs12603332 нұсқасы үшiн 2268 жағдай және 2283 бақылау бар 7 зерттеу және rs11650680 полиморфизмi үшiн 1678 жағдай және 2705 бақылауды қамтитын 6 зерттеу). Кездейсоқ эффект моделi жалпы ықтималдық коэффициенттердi (ORs) есептеу үшiн қолданылды. ORMDL3 rs12603332 және rs11650680 нұсқаларының өкпе демiкпесiмен байланысының дәлелi анықталды. Мета-анализ рецессивтi модель аясында өкпе демiкпесi мен rs11650680 полиморфизмi арасындағы байланысты көрсеттi. rs12603332 гендiк нұсқасы үшiн барлық субъектiлердегi өкпе демiкпесiмен бейiмдiлiкпен маңызды байланысы үш түрлi модельде (аллельдi контраст, гомозиготалық контраст (қосымша) және басым) байқалды.

Түйiндi сөздер: ORMDL3 генiнiң полиморфизмдерi (rs12603332 және rs11650680), өкпе демiкпесi, метаанализ.

Өкпе демiкпесi – бұл өкпенiң созылмалы иммунологиялық ауруы. ӨД тыныс жолдарының қайтымды кедергiсiмен, тыныс жолдарының қабынуымен және әр түрлi триггерлерге жауап ретiнде тыныс жолдарының гиперреактивтiлiгiнiң жоғарылауымен сипатталады. Бұл көптеген физиологиялық процестердiң өзара әрекеттесуiн қамтитын күрделi ауру [1]. Аурудың физиологиялық өзгеруiне қабыну жасушаларының, әсiресе эозинофилдердiң жиналуы және өкпе эпителийiнiң шырышты шығаратын фенотипi бар бокал тәрiздi жасушаларының метаплазиясы жатады [2]. Демiкпенiң ауыртпалығын азайту үшiн оның генетикалық және экологиялық қауiп факторларын түсiну өте маңызды. Демiкпеге сезiмталдықтың генетикалық фоны күштi екендiгi белгiлi және тұқым қуалаушылық 75%-ға дейiн құрайды [3]. Жалпы гендiк байланыс және жалпы гендiк қауымдастық (GWA) зерттеулерi 100-ден астам ген демiкпе және демiкпемен байланысты фенотиптердiң дамуымен байланысты екенiн көрсеттi [4]. Moffatt et al. жүргiзген зерттеулерiнде ORM1-like 3 (ORMDL3) генi бар 17q12-21 локусындағы өзгерiс өкпе демiкпесiмен байланысты екенiн көрсеттi [5].

ORMDL3-бұл ORM1-like 3 кодтайтын ген, эндоплазмалық ретикулумның трансмембраналық ақуызы және лимфоциттер мен бауыр жасушаларын қоса бiрнеше жасушаларда пайда болатын орозомукоид тәрiздi ақуыздардың мүшесi. ORM ақуыздары сфинголипидтердiң өндiрiсiн реттейдi, ал ORM гендерiнiң өзгертiлген көрiнiсi немесе олардың фосфорлану сайттарына әсер ететiн мутациялар сфинголипидтердiң өндiрiсiн реттеудiң бұзылуына әкелуi мүмкiн [6]. ORMDL3 сонымен қатар кеңейтiлген ақуыз реакциясының дамуына қатысады. Қабынуды қоздыратын процесс, бұл ORMDL3 мен өкпе демiкпесi арасындағы байланысты түсiндiруi мүмкiн [7]. ORMDL3 генiндегi бiрнеше SNP, оның iшiнде rs12603332 әр түрлi популяциялардағы демiкпемен байланысты екендiгi туралы хабарланды [8-11]. Galanter et al. жүргiзген зерттеуде [9] африкалық американдықтар мен мексикалықтар rs12603332 мен демiкпе арасындағы оң байланысты көрсеттi, ал Пуэрто-риқандықтар терiс байланысты көрсеттi. Сонымен қатар, Қытайдың екi репликация зерттеуi Оңтүстiк Хань популяциясында жүргiзiлдi. Бiрақ Қытайдың екi зерттеудiң нәтижесi бiр-бiрiне қарама-қайшы болды [8, 12].

rs3894194 және rs11650680 сияқты ORMDL3 локусына жақын 17q21 хромосомасындағы нұсқалар еуропалық популяцияларда балалар демiкпесiнiң даму қауiпiн арттырды [13]. rs11650680 17q21.2 аймағында TOP2A промоутерлiк аймағында орналасқан. Кейiнгi зерттеулер rs11650680 полиморфизмiнiң C аллелi афроамерикандықтардың жағдай-бақылау зерттеуiнде демiкпемен айтарлықтай байланысты екенiн растады [9]. Гонконгтағы қытай балаларының зерттеуiнде rs11650680 полиморфизмiнiң TT генотипi мен демiкпе, атопия және қан плазмасындағы IgE деңгейi арасында айтарлықтай керi байланыс табылды [12]. Корей балаларының кросс-зерттеуiнде rs11650680 полиморфизмiнiң CC генотипiмен салыстырғанда CT және TT бiрiктiрiлген генотиптерi едәуiр дәрежеде демiкпемен байланысты болды. Дегенмен тәуелсiз жағдай-бақылау зерттеуiнде rs11650680 мен өкпе демiкпесi арасында айтарлықтай байланыс байқалмады [14]. Ұлыбританиядағы ересектер

[15], қытайлық балалар [8] және қытайлықтардың үш зерттеуінде SNP rs11650680 мен демікпе арасындағы байланыс табылмады [11].

Өкпе демікпесі мен ORMDL3 генінің полиморфизмдерінің ассоциациясы туралы осы қарама-қайшы нәтижелер өкпе демікпесі патогенезіндегі осы полиморфизмдердің мәні туралы мәселені көтерді. Сондықтан біз өкпе демікпесі және өкпе демікпесі саласында жарияланған генетикалық қауымдастықтың барлық зерттеулері бойынша электрондық іздестіру жүргіздік және өкпе демікпесіне бейімділігі бар rs12603332 және rs11650680 байланысын нақты бағалауды қамтамасыз ету үшін «жағдай-бақылау» зерттеулерінің нәтижелерін біріктіру үшін жарияланған зерттеулерге мета-анализ жүргіздік.

### **Зерттеу әдістері**

**Тиісті зерттеулерді анықтау.** Зерттеу 2022 жылдың наурызына дейін PubMed, Web of Science, Wanfang, CNKI, Embase және басқа мәліметтер базаларында іздеу арқылы енгізу критерийлеріне сәйкес келетін барлық жағдайларды бақылауды жинады. Іздеуде қолданылатын кілт сөздер ORMDL3, полиморфизм, single nucleotide variant, rs12603332, rs116506809, SNP және өкпе демікпесі болды.

**Енгізу және алып тастау критерийлері.** Іздестіру нәтижесінде анықталған зерттеулер, егер шолу мақаласы, ақпараттың жетіспеушілігі, жануарларға зерттеу, зерттеу дизайны кездейсоқ-бақылау немесе салынған оқиға-бақылау немесе генотиптердің тіркелмеген жиілігі қанағаттандырылса, одан әрі талдаудан алынып тасталды.

Зерттеуді қосу үшін мынадай критерийлерге сәйкес келуі тиіс: (1) зерттеу ORMDL3 полиморфизмі мен өкпе демікпесі арасында өзара байланысты болуы тиіс; (2) жағдай-бақылау зерттеулері; (3) тиісінше демікпе жағдайларында және бақылауда жекелеген генотиптердің саны берілген; немесе (4) оларда жалпы қабылданған диагностикалық ұсынымдарға сәйкес келетін өкпе демікпесі нәтижесінің анықтамасы болған жағдайда.

**Статистикалық талдау.** Харди–Вайнберг тепе-теңдігі (HWE) бақылау популяциясында "Харди–Вайнберг тепе-теңдігінен ауытқу үшін Хи-квадрат өлшемін есептеу" онлайн-бағдарламалық жасақтамасын қолдану арқылы бағаланды (<https://genecalcul.com/hardy-weinberg-page>). Статистикалық талдау Comprehensive Meta-Analysis Version 3.0 (Biosta, Englewood, NJ, USA) бағдарламасын пайдалану арқылы жүргізілді. Бағалау әр зерттеу үшін 95% CIS бар ORs түрінде жинақталды. Гетерогенділік I<sup>2</sup> индексінің көмегімен бағаланды. I<sup>2</sup> >50% мәні жоғары гетерогенділікті көрсетеді деп есептелді [15]. Талдауға арналған кездейсоқ эффект моделі жоғары гетерогенділік жағдайында қолданылды [15]. Дегенмен, бекітілген эффектілері бар модель қолданылды. Жарияланымның жылжуы "Begg's funnel plot" және "Эггердің сызықтық регрессиясы" әдісімен өлшенді [16]. P < 0,05 екі таңбалы мәні жарияланымның статистикалық маңызды қателігін білдірді.

### **Зерттеу нәтижелері**

#### **Мета-анализге енгізілген зерттеулер**

Деректер базасын іздеу нәтижесінде жалпы 118 ықтимал мақала анықталды. 58 қайталанатын жазбалар алынып тасталғаннан кейін барлығы 60 ықтимал мақала қаралды. Осы мақалалардың ішінде 45 мақала атаулар мен тезистерді қарастырғаннан кейін алынып тасталды. Соңында, бұл мета-анализге 13 зерттеу енгізілді, олардың жалпы саны 3946 жағдай және 4988 бақылауды құрады. Генотиптердің сипаттамалары мен жиілігі, сондай-ақ осы мета-талдауға енгізілген әрбір зерттеудің HWE зерттеу нәтижелері 1-кестеде және 2-кестеде келтірілген.

Кесте 1. Мета-анализге енгізілген ORMDL3 (rs12603332) полиморфизмі зерттеулерінің сипаттамалары

Зерттеулер	Жағдай			Бақылау			HWE бақылау бойынша
	CC	CT	TT	CC	CT	TT	
Zeinaly, 2018 <sup>[18]</sup>	68	95	30	66	90	29	0,6
Sabar, 2017 <sup>[19]</sup>	76	92	32	33	48	27	0,53

X. Yu, 2014 <sup>[20]</sup>	231	165	39	269	252	80	0,66
F.-X. Li, 2012 <sup>[11]</sup>	138	74	21	109	77	21	0,71
F.F. Yang, 2012 <sup>[8]</sup>	90	55	7	101	79	10	0,74
Hrdlickova, 2011 <sup>[10]</sup>	102	168	67	88	171	72	0,52
Fang, 2011 <sup>[21]</sup>	385	268	57	302	300	54	0,69

Кесте 2. Мета-анализге енгізілген ORMDL3 (rs11650680) полиморфизмі зерттеулерінің сипаттамалары

Зерттеулер	Жағдай			Бақылау			HWE бақылау бойынша
	CC	CT	TT	CC	CT	TT	
N. Saba, 2018 <sup>[22]</sup>	197	113	17	128	66	10	0,79
Y. Miyake, 2014 <sup>[23]</sup>	155	41	6	907	358	25	0,84
X. Yu, 2014 <sup>[20]</sup>	325	96	14	400	180	21	0,81
F.F. Yang, 2012 <sup>[8]</sup>	88	57	7	115	66	7	0,78
F.-X. Li, 2012 <sup>[11]</sup>	137	86	11	127	65	15	0,77
T. F. Leung, 2009 <sup>[12]</sup>	196	108	11	108	66	16	0,74

### ORMDL3 (rs12603332) полиморфизмі мен өкпе демікпесі қаупі арасындағы байланыстың мета-анализі

ORMDL3 (rs12603332) полиморфизмінің мета-анализі өкпе демікпесімен байланысты анықтады (CC+CT vs. TT: OR = 1,220, 95 % CI 1,028–1,750, p = 0,034; CC vs. CT+TT: OR = 0,76% CI: OR = 0,76% CI 1,020, p = 0,000; CC vs. TT: OR = 1,362, 95 % CI 0,996–1,943, p = 0,002; C vs. T: OR = 1,167, 95 % CI 0,994–1,399, p = 6). Ассоциация доминантты модель (CC+CT vs. TT), гомозиготалы модель (CC қарсы TT) және аллель моделі (C vs T) (p <0,05) кезінде статистикалық маңызды болды. rs12603332 полиморфизмі мен өкпе демікпесі қаупі арасындағы байланыстарға қатысты мета-анализ нәтижелерінің қысқаша мазмұны 3-кестеде көрсетілген.

Кесте 3. ORMDL3 (rs12603332) полиморфизмі мен өкпе демікпесі қаупі арасындағы байланыстың мета-анализі

Полиморфизм	OR	95 % CI	P-value	I <sup>2</sup>	Egger P
Доминантты модель CC+CT vs. TT	1.220	1.028-1,750	0.034	0.000	0.43
Рецессивті модель CC vs. CT+TT	0.763	0.716-1.020	0.000	0.000	0.09
Гомозиготалы модель CC vs. TT	1.362	0.996-1.943	0.002	0.000	0.45
Аллель моделі C allele vs. T allele	1.167	0.994-1.399	0.006	0.000	0.49

### ORMDL3 (rs11650680) полиморфизмі мен өкпе демікпесі қаупі арасындағы байланыстың мета-анализі

Бұл мета-талдауда ORMDL3 (rs11650680) полиморфизмінің демікпемен байланысы доминантты және гомозигота моделінде көрсетілмеді (CC+CT қарсы TT: OR = 1,191, 95 % CI 0,646–2,541, p = 0,305; CC қарсы CT+0: OR = 8, % 8, OR = 6). CI 0,674–1,146, p = 0,040; CC қарсы TT: OR = 1,216, 95 % CI 0,712–2,640, p = 0,257). Ассоциация рецессивті үлгіде статистикалық маңызды болды (CC-ге қарсы CT+TT) (p <0,05). rs11650680 полиморфизмі мен бронх демікпесі қаупі арасындағы байланыстарға қатысты мета-анализ нәтижелерінің

қысқаша мазмұны 4-кестеде көрсетілген.

Кесте 4. ORMDL3 (rs11650680) полиморфизмі мен өкпе демікпесі қаупі арасындағы байланыстың мета-анализі

Полиморфизм	OR	95 % CI	P-value	I <sup>2</sup>	Egger P
Доминантты модель CC+CT vs. TT	1.191	0.646-2.541	0.305	25.526	0.22
Рецессивті модель CC vs. CT+TT	0.861	0.674-1.146	0.040	48.602	0.05
Гомозиготалы модель CC vs. TT	1.216	0.712-2.640	0.257	21.090	0.19

Қорытындылай келе, бұл мета-анализдік зерттеу ORMDL3 гендік нұсқаларымен өкпе демікпесімен байланысының дәлелі жағдай-бақылау жарияланған 13 зерттеуге негізделген. rs12603332 гендік нұсқасы аллель моделі, гомозигота моделі және доминантты модель қалыпты түрде байланысты болды. Ал ассоциация рецессивті үлгіде rs11650680 үшін статистикалық маңызды болды.

#### Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

- Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S95-102
- Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Hahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:599-606
- Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. *Eur Respir J* 1999;13:2-4.
- Zhang G, Goldblatt J, LeSouëf P. The era of genome-wide association studies: opportunities and challenges for asthma genetics. *J Hum Genet* 2009;54:624-8.
- Moffatt, M. F., Kabesch, M., Liang, L., Dixon, A. L., Strachan, D., Heath, S., et al. (2007). Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*, 448(7152), 470–473
- Breslow DK, Collins SR, Bodenmiller B, Aebbersold R, Simons K, Shevchenko A, et al. Orm family proteins mediate sphingolipid homeostasis. *Nature* 2010;463:1048-53
- Cantero-Recasens G, Fandos C, Rubio-Moscardo F, Valverde MA, Vicente R. The asthma-associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum-mediated calcium signaling and cellular stress. *Hum Mol Genet* 2010;19:111-21.
- Yang FF, Huang Y, Li QB, Dai JH, Fu Z. Single nucleotide polymorphisms in the ORM1-like 3 gene associated with childhood asthma in a Chinese population. *Genet Mol Res* 2012;11:4646-53.
- Galanter J, Choudhry S, Eng C, Nazario S, Rodríguez-Santana JR, Casal J, et al. ORMDL3 gene is associated with asthma in three ethnically diverse populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: 1194-200.
- Hrdlickova B, Holla LI. Relationship between the 17q21 locus and adult asthma in a Czech population. *Hum Immunol* 2011;72:921-5.
- Li FX, Tan JY, Yang XX, Wu YS, Wu D, Li M. Genetic variants on 17q21 are associated with asthma in a Han Chinese population. *Genet Mol Res* 2012;11:340-7.
- Leung TF, Sy HY, Ng MC et al. Asthma and atopy are associated with chromosome 17q21 markers in Chinese children. *Allergy* 2009; 64: 621–8.
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1211–21.
- Kang, M.J., Yu, H.S., Seo, J.H., Kim, H.Y., Jung, Y.H., Kim, Y.J., Kim, H.J., Lee, S.Y., and Hong, S.J. (2012). GSDMB/ ORMDL3 variants contribute to asthma susceptibility and eosinophil-mediated bronchial hyperresponsiveness. *Hum Immunol* 73, 954–959.
- Marinho, S., Custovic, A., Marsden, P., Smith, J.A., and Simpson, A. (2012). 17q12-21

- variants are associated with asthma and interact with active smoking in an adult population from the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol* 108, 402–411.e9.
16. Lee Y.H. Meta-analysis of genetic association studies. *Ann. Lab. Med.* 2015;35(3):283-287.
  17. Egger M., Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-634.
  18. I.Zeinally, N. Vossoughi, D. Elieh Ali Komi, T. Kazemi, Z. Babaloo, A. Razavi, M. Sajay-Asbaghi, and M. Sadeghi-Shabestari. Investigating the Association of Orosomucoid 1-like 3 (ORMDL3) Gene Polymorphism (rs12603332) with Susceptibility to Allergic Asthma in Iranian Northwestern Azeri Population. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2018; 17(6):526-532.
  19. M. Sabar, M. Shahid, I. Bano, M. Ghani, M. Akram, F. Iqbal, S. Kousar, Z. Iqbal, S. Altaf, T. Husnain. rs12603332 is associated with male asthma patients specifically in urban areas of Lahore, Pakistan. *J Asthma* 2017 Nov;54(9):887-892.
  20. Yu X, Yu C, Ren Z, Deng Y, Song J, Zhang H and Zhou H. Genetic variants of 17q21 are associated with childhood-onset asthma and related phenotypes in a northeastern Han Chinese population: a case-control study. *Tissue Antigens* 2014; 83: 330-336.
  21. Q. Fang, H. Zhao, A. Wang, Y. Gong and Q. Liu. Association of genetic variants in chromosome 17q21 and adult-onset asthma in a Chinese Han population. Fang et al. *BMC Medical Genetics* 2011, 12:133.
  22. N. Saba, O. Yusuf, S. Rehman, S. Munir, A. Noor, M. Saqlain, A. Mansoor and G. Raja. Single nucleotide polymorphisms in asthma candidate genes TBXA2R, ADAM33 FCER1B and ORM DL3 in Pakistani asthmatics a case control study. Saba et al. *Asthma Research and Practice* (2018) 4:4.
  23. Y. Miyake, K. Tanaka, and M. Arakawa. Association Between 17q12-21 Variants and Asthma in Japanese Women: rs11650680 Polymorphism as Potential Genetic Marker for Asthma. *DNA and Cell Biology* Volume 33, Number 8, 2014.