

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ rs2295080 И rs1883965 ГЕНА *MTOR* С РАЗВИТИЕМ И ТЕЧЕНИЕМ САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ

© 2023 г. И. Е. Мальшева^{1, *}, Л. В. Топчиева¹, Э. Л. Тихонович²

¹Институт биологии – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра “Карельский научный центр Российской академии наук”, Петрозаводск, 185910 Россия

²Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск, 185019 Россия

*e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.03.2023 г.

После доработки 01.05.2023 г.

Принята к публикации 03.05.2023 г.

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфных вариантов rs2295080 и rs1883965 гена *MTOR* с риском развития саркоидоза легких. В исследование включено 253 человека (122 больных с диагнозом морфологически верифицированный саркоидоз с поражением легких (средний возраст – 41.00 ± 12.56 года) и 131 здоровый человек (контрольная группа) (средний возраст – 44.00 ± 14.23 года)). В исследование включены жители Республики Карелия. В исследуемых группах проанализировано распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs2295080 и rs1883965 гена *MTOR*. Генотипирование проводили с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Уровень транскриптов гена *MTOR* в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) больных саркоидозом легких и здоровых людей оценивали с помощью ПЦР в режиме реального времени. Установлено статистически значимое повышение уровня экспрессии мРНК гена *MTOR* в ЛПК больных саркоидозом легких по сравнению с контрольной группой ($p = 0.007$). Отмечено снижение количества транскриптов указанного гена у пациентов, получающих терапию по сравнению с пациентами без терапии ($p = 0.025$). Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам rs2295080 и rs1883965 гена *MTOR* в группе больных саркоидозом легких и в контрольной группе не установлено ($\chi^2 = 0.196$, d.f. = 1, $p = 0.658$ и $\chi^2 = 0.637$, d.f. = 2, $p = 0.728$) и ($\chi^2 = 0.034$, d.f. = 1, $p = 0.855$ и $\chi^2 = 0.051$, d.f. = 2, $p = 0.975$) соответственно. Повышенный уровень экспрессии гена *MTOR* в лейкоцитах периферической крови больных саркоидозом легких может свидетельствовать о вовлечении указанного гена в патогенез данного заболевания. Полиморфные маркеры rs2295080 и rs1883965 гена *MTOR* не связаны с риском развития саркоидоза легких. Вероятно, повышение уровня экспрессии гена *MTOR* у больных саркоидозом легких обусловлено развитием воспаления.

Ключевые слова: саркоидоз легких, анализ ПЦР-ПДРФ, ген *MTOR*, аллельный полиморфизм, экспрессия.

DOI: 10.31857/S0016675823100090, **EDN:** ZVGTIM

Установлена важная роль PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути в регуляции пролиферации, клеточного роста, выживания клеток, дифференцировки и др. [1]. Неконтролируемая активация и нарушение регуляции mTOR-сигнального пути может привести к развитию различных патологических состояний, среди которых злокачественные новообразования, дегенеративные заболевания, диабет 2-го типа и другие патологии, в том числе саркоидоз [2, 3]. Данное заболевание относится к системным гранулематозам неясной этиологии и характеризуется образованием в различных органах эпителиоидно-клеточных гранул [4]. Саркоидные гранулемы представляют собой компактное

скопление иммунных клеток – макрофагов и производных этих клеток – гигантских многоядерных клеток, окруженных лимфоцитами [5]. Патологический процесс наиболее часто (до 90%) развивается в легких. В дальнейшем гранулемы могут рассасываться или претерпевать фиброзные изменения, что может способствовать развитию дыхательной недостаточности [4].

Одним из ключевых компонентов PI3K/Akt/mTOR-сигнального каскада является серин-треонинкиназа mTOR (mechanistic target of rapamycin; механическая мишень для рапамицина). Данный фермент принадлежит к семейству киназ, родственных фосфоинозитол-3-кина-

зе (PI3K), регулирующих различные клеточные сигналы. Это осуществляется посредством фосфорилирования многочисленных субстратов в различных метаболических реакциях. mTOR входит в состав белковых комплексов mTORC1 и mTORC2 [6, 7]. В миелоидных клетках (макрофагах) мышей базальная (конститутивная) активность комплекса mTORC1 приводит к спонтанному образованию гранул в различных органах. Более того, лечение этих мышей ингибитором и иммунудепрессантом mTOR – сиролимусом (рапамицином), приводит к растворению гранул [3, 8].

Протеинкиназа mTOR кодируется геном *MTOR* (mechanistic target of rapamycin kinase). Установлено, что большинство однонуклеотидных замен в гене *MTOR* локализуется в интронах, функциональные эффекты большинства из них неизвестны [9]. В последнее время все большее число исследований сосредоточено на изучении однонуклеотидных замен в промоторной области гена, которые, как установлено, влияют на способность связывания с некоторыми транскрипционными факторами и оказывают влияние на последующую транскрипцию гена [10]. По данным литературы к таким аллельным полиморфизмам относятся rs2295080. Что касается полиморфного варианта rs1883965 указанного гена, то он принадлежит к интронным SNP (Single nucleotide polymorphism), которые могут влиять на транскрипцию гена *MTOR*, модификацию и метаболизм его мРНК [11]. Вероятно восприимчивость людей к развитию саркоидоза легких может быть обусловлена носительством аллельных вариантов гена *MTOR* по указанным полиморфным маркерам и генетически обусловленным уровнем его экспрессии. Показана ассоциация упомянутых выше полиморфных вариантов с онкологическими заболеваниями, болезнью коронарных артерий, возрастной макулярной дегенерацией и другими патологиями [12–14]. Сведения о влиянии полиморфных маркеров rs2295080 и rs1883965 гена *MTOR* на развитие и прогрессирование патологического процесса при саркоидозе легких в литературе отсутствуют. Также малочисленны данные об уровне экспрессии этого гена у больных саркоидозом легких. Поэтому цель настоящего исследования заключалась в изучении уровня транскриптов гена *MTOR* у больных саркоидозом легких, а также связи rs2295080 и rs1883965 с риском развития данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 253 человека (131 донор из группы контроля (здоровые люди) (ср. возраст – 43.0 ± 14.23 года) и 122 больных саркоидозом легких (ср. возраст – 41.0 ± 12.56 года)). Диагноз саркоидоз легких установлен в соответствии с критериями на основе клинико-рентгенологических и лабораторных изменений, соответствовал между-

народным критериям выявления этого гранулематоза [15]. У всех пациентов (100%) саркоидоз был верифицирован гистологически на основании исследования биоптата. Пациенты с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях саркоидоза получали кортикостероидную терапию по схеме. Больные саркоидозом легких со стабильным течением, при отсутствии активности данного заболевания находились без терапии. Длительность наблюдения больных саркоидозом легких от 1 года до 12 лет.

До проведения исследования от всех пациентов было получено добровольное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: наличие сахарного диабета, выраженные нарушения функции внутренних органов, а также перенесенные в последний месяц инфекционные заболевания, курение табака, беременность и лактация, алкогольная зависимость, индекс массы тела ≥ 30 кг/м. Для проведения генетических исследований, в качестве материала, были использованы образцы венозной крови. Исследование выполнено с соблюдением этических норм согласно критериям Всемирной ассоциации медицинских редакторов (The World Association of Medical Editors – WAME), одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ “Республиканская больница им. В.А. Баранова” г. Петрозаводска, протокол № 96 от 11.07.2017.

Для выделения геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови использовали набор “Analytikjena” (Германия). Генотипирование полиморфных вариантов rs2295080 и rs1883565 гена *MTOR* осуществляли с помощью метода полимеразной реакции с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). ПЦР проводили на приборе iCycler iQ5 (“Bio-Rad”, США). Для амплификации использовали наборы “HS-Screen mix” и праймеры фирмы “Евроген” (Россия). Сиквенс праймеров указан в работе F. Bizhani и соавт. [16]. ПЦР-продукты обрабатывали эндонуклеазой рестрикции *FokI* для rs2295080 и *BfaI* для rs1883965 (1 ед. а.) в течение 5 ч при 37°C. В работе использованы эндонуклеазы рестрикции фирмы “Сибэнзим”, Россия. Затем фрагменты рестрикции разделяли с помощью 8%-ного ПААГ, окрашивали 1%-ным раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем УФ-свете.

Уровень транскриптов гена *MTOR* анализировали в лейкоцитах периферической крови условно здоровых людей (27 человек, возраст 42 ± 3.65 года), больных находящимися на кортикостероидной терапии, которая проводилась по схеме [17] (15 человек, возраст 47 ± 5.23), больных без терапии (15 человек, 45 ± 4.35). Тотальную РНК (тотРНК)

из ЛПК выделяли с помощью реагента для выделения РНК PureZol (Bio-Rad). Для удаления остатков ДНК раствор тотРНК обрабатывали ДНКазой (“Сибэнзим”, Россия) (1 ед. а.) при 37°C в течение 30 мин. Для синтеза кДНК использовали набор “MMLV RT kit” (“Евроген”, Россия). Количество транскриптов гена *MTOR* в лейкоцитах периферической крови определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на приборе “Light-Cycler” (Roche, Германия). Для амплификации использовали наборы “qPCRmix-HS SYBR” и праймеры фирмы “Евроген” (Россия). Последовательность праймеров для гена *MTOR* (прямой 5'-ttgcttgaggctactg-3'; обратный 5'-ctgacttgacttgattctg-3'). В качестве референсных генов использовали *18sRNA* [18] и *GAPDH* (праймеры: прямой 5'-gaaggtgaaggtcggagtc-3' и обратный 5'-gaagatggatgggatttc-3'). ПЦР-РВ для каждого образца проводили не менее трех раз. Для дизайна праймеров использовали программу BeaconDesigner 5.0.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ StatgraphicsCenturion XVI (version 16.1.11). Достоверность различий уровня транскриптов гена между группами оценивали с помощью непараметрического *U*-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Критерий χ^2 применяли при сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов в группе больных саркоидозом легких и в контрольной группе. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра “Карельский научный центр Российской академии наук”.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено значимое повышение количества транскриптов гена *MTOR* в лейкоцитах крови больных саркоидозом легких по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Отмечено снижение уровня экспрессии мРНК гена *MTOR* в лейкоцитах периферической крови больных, получающих терапию по сравнению с пациентами без терапии ($p = 0.025$).

Изучали связь rs2295080 и rs1883965 с развитием саркоидоза легких. В табл. 1 представлены результаты распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs2295080 и rs1883965 гена *MTOR* в группе больных саркоидозом легких и в контрольной группе. Распределение генотипов по полиморфному маркеру rs2295080 гена *MTOR* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга в группе больных саркоидозом легких ($\chi^2 = 0.33, p = 0.849$) и в контрольной группе ($\chi^2 = 2.21, p = 0.331$). Также не выявлено отклонения от равновесия Харди–Вайнберга в распределении

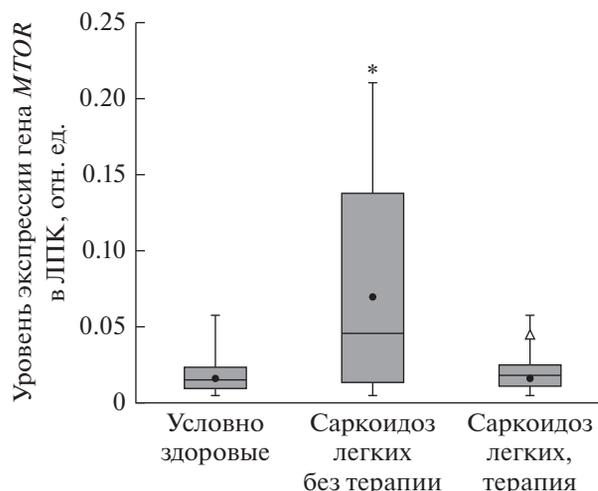


Рис. 1. Уровень экспрессии гена *MTOR* в ЛПК условно здоровых доноров и пациентов с саркоидозом легких. Горизонтальная линия внутри прямоугольника — медиана, ● — среднее значение. * — различия значимы ($p < 0.05$) при сравнении пациентов с саркоидозом легких без терапии с условно здоровыми донорами; Δ — различия значимы ($p < 0.05$) при сравнении пациентов с саркоидозом легких без терапии и пациентами с саркоидозом легких на терапии (*U*-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни).

генотипов по полиморфизму rs1883965 гена *MTOR* в исследуемой группе больных и в группе здоровых людей ($\chi^2 = 1.01, p = 0.602$) и ($\chi^2 = 1.45, p = 0.485$) соответственно.

Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей по полиморфному варианту rs2295080 гена *MTOR* в группе больных саркоидозом легких по сравнению с контрольной группой ($p > 0.05$). Также не установлено отличий в распределении генотипов и аллелей по полиморфному маркеру rs1883965 гена *MTOR* между исследуемыми группами ($p > 0.05$) (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, повышенная экспрессия mTOR была связана с онкогенезом, а именно с пролиферацией и выживаемостью опухолевых клеток [19]. В работе С. Rubie и соавт. показано значимое повышение ($p = 0.0001$) уровня экспрессии гена *MTOR* в ЛПК больных диабетом 2-го типа [20]. По результатам наших исследований в лейкоцитах периферической крови больных саркоидозом легких значимо повышен уровень транскриптов гена *MTOR* ($p = 0.007$). Отмечено снижение уровня экспрессии мРНК гена *MTOR* в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) больных на фоне проводимой терапии ($p = 0.025$). Возможно повышенный уровень транскриптов этого гена в ЛПК связан с развитием воспаления при саркоидозе легких. Как

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs2295080 и rs1883965 гена *MTOR* в группе больных саркоидозом легких и в контрольной группе

Полиморфизм	Показатель		Больные саркоидозом легких (<i>n</i> = 122)	Контрольная группа (<i>n</i> = 131)	χ^2
rs2295080	Аллели	<i>T</i>	149 (0.611)	165 (0.630)	0.196 (d.f. = 1, <i>p</i> = 0.658)
		<i>G</i>	95 (0.389)	97 (0.370)	
	Генотипы	<i>TT</i>	44 (0.361)	48 (0.366)	0.637 (d.f. = 2, <i>p</i> = 0.728)
		<i>TG</i>	61 (0.5)	69 (0.527)	
		<i>GG</i>	17 (0.139)	14 (0.107)	
rs1883965	Аллели	<i>G</i>	163 (0.668)	173 (0.660)	0.034 (d.f. = 1, <i>p</i> = 0.855)
		<i>A</i>	81 (0.332)	89 (0.340)	
	Генотипы	<i>GG</i>	52 (0.426)	54 (0.412)	0.051 (d.f. = 2, <i>p</i> = 0.975)
		<i>GA</i>	59 (0.484)	65 (0.496)	
		<i>AA</i>	11 (0.090)	12 (0.092)	

Примечание. *n* – число обследованных лиц. Данные представлены в виде абсолютных значений, в скобках – относительные частоты.

указано выше, *MTOR* является ключевым участником сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, который регулирует аутофагию, апоптоз, ключевые гомеостатические процессы, способствующие разрешению воспаления [21].

Как отмечено ранее, однонуклеотидные замены в гене *MTOR* ассоциированы с риском развития различных патологий и оказывают влияние на транскрипционную активность гена, связывание или сплайсинг микроРНК [22]. К мутациям, которые связаны с изменением экспрессии гена *MTOR* относятся полиморфные маркеры rs2295080 и rs1883965. Так, уровень экспрессии гена *MTOR* выше у носителей генотипа *TT* по rs2295080 (промотор гена) [23, 24]. В исследовании М. Saravani и соавт. показана связь указанного полиморфного локуса с риском развития системной красной волчанки. По результатам регрессионного анализа риск развития данного заболевания повышен в 2.6 раза у носителей генотипа *TT* по указанному полиморфному варианту гена *MTOR* [23, 24]. По данным метаанализа, основанного на пяти исследованиях, у носителей *TT* по полиморфному маркеру rs2295080 гена *MTOR* повышен риск развития онкологических заболеваний с благоприятным исходом [25]. По данным другого метаанализа, включавшего девять исследований, показано, что носительство генотипа *TG* полиморфного локуса rs2295080 гена *MTOR* связано с повышенным риском развития лейкемии и сниженным риском рака мочеполовой системы [26]. Показано также, что полиморфный вариант rs2295080 гена *MTOR* вовлечен в патогенез туберкулеза [27].

Саркоидоз, как и туберкулез, относятся к granulomatозным воспалительным заболеваниям и составляют вместе около 5% всей легочной патологии [28]. В настоящем исследовании мы изучили

вклад полиморфного маркера rs2295080, а также rs1883965 гена *MTOR* в развитие и прогрессирование саркоидоза легких. Согласно полученным данным настоящего исследования, не выявлена связь этих полиморфных вариантов гена *MTOR* с саркоидозом легких. Отсутствие ассоциации полиморфного варианта rs1883965 с туберкулезом показано в работе М. Wang и соавт. [27]. Мутация rs1883965 A>C расположена в первом интроне гена *MTOR*. Эта однонуклеотидная замена оказывает влияние на связывание с транскрипционным фактором и на уровень экспрессии гена [14, 26]. Что касается полиморфного локуса rs2295080, то по данным литературы, этот аллельный полиморфизм влияет на уровень экспрессии гена *MTOR* в зависимости от носительства аллельных вариантов данного гена. Уровень экспрессии выше у носителей аллеля *T* и генотипа *TT* [29].

Таким образом, по результатам настоящего исследования не установлена ассоциация исследуемых полиморфных маркеров rs2295080 и rs1883965 гена *MTOR* с развитием саркоидоза легких. В то же время в лейкоцитах периферической крови больных со стабильным течением заболевания (без рецидивов) повышена экспрессия мРНК гена *MTOR*, что может свидетельствовать о вовлеченности этого гена в патогенез саркоидоза легких. Сведения о связи аллельных вариаций генов с восприимчивостью людей к саркоидозу легких, а также вклад полиморфных вариантов генов в патогенез данного заболевания, будут иметь большое значение в поиске потенциальных внутриклеточных мишеней для противовоспалительной терапии.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Карель-

ского научного центра Российской академии наук (тема FMEN-2022-0009).

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sarbasov D.D., Ali S.M., Kim D.H. et al.* Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton // *Curr. Biol.* 2004. V. 14. P. 1296–1302. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.06.054>
2. *Huang S.* mTOR signaling in metabolism and cancer // *Cells.* 2020. V. 9. № 10. <https://doi.org/10.3390/cells9102278>
3. *Linke M., Pham H.T., Katholnig K. et al.* Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression // *Nat. Immunol.* 2017. V. 18. № 3. P. 293–302. <https://doi.org/10.1038/ni.3655>
4. *Шмелёв Е.И.* Саркоидоз // *Атмосфера, пульмонология и аллергология.* 2004. № 2. С. 3–10.
5. *Малышева И.Е., Тихонович Э.Л., Олейник Е.К. и др.* Поляризация макрофагов при саркоидозе // *Мед. иммунология.* 2021. Т. 23. № 1. P. 7–16. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MPI-2083>
6. *Пархитко А.А., Фаворова О.О., Хабибуллин Д.И. и др.* Киназа mTOR: регуляция, роль в поддержании клеточного гомеостаза, развитии опухолей и старении // *Биохимия.* 2014. Т. 79. № 2. С. 128–143.
7. *Jhanwar-Uniyal M., Amin A.G., Cooper J.B.* Discrete signaling mechanisms of mTORC1 and mTORC2: Connected yet apart in cellular and molecular aspects // *Adv. Biol. Regul.* 2017. V. 64. P. 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2016.12.001>
8. *Locke L., Schlesinger L., Crouser E.* Current sarcoidosis models and the importance of focusing on the granuloma // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01719>
9. *Pouché L., Stojanova J., Pierre Marquet P., Picard N.* New challenges and promises in solid organ transplantation pharmacogenetics: The genetic variability of proteins involved in the pharmacodynamics of immunosuppressive drugs // *Pharmacogenomics.* 2016. V. 17. № 3. P. 277–296. <https://doi.org/10.2217/pgs.15.169>
10. *Xu M., Gao Y., Yu T.* Functional promoter rs2295080 T>G variant in *MTOR* gene is associated with risk of colorectal cancer in a Chinese population // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2015. V. 70. P. 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.12.045>
11. *Lan J., Zhu Y., Rao J. et al.* *MTOR* gene polymorphism may be associated with microscopic polyangiitis susceptibility in a Guangxi population of China // *Gene.* 2023. V. 854. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.147101>
12. *Min Z., Mi Y., Lv Z. et al.* Associations of Genetic Polymorphisms of mTOR rs2295080 T/G and rs1883965 G/A with Susceptibility of Urinary System Cancers // *Dis. Markers.* 2022. V. 17. <https://doi.org/10.1155/2022/1720851>
13. *Paterno J., Koskela A., Hyttinen J.* Autophagy genes for wet age-related macular degeneration in a finnish case-control study // *Genes.* 2020. V. 11. P. 1318. <https://doi.org/10.3390/genes11111318>
14. *Li H., Liu Y., Huang J. et al.* Association of genetic variants in lncRNA GAS5/miR-21/mTOR axis with risk and prognosis of coronary artery disease among a Chinese population // *J. Clin. Lab. Anal.* 2020. V. 34. № 10. <https://doi.org/10.1002/jcla.23430>
15. *Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A.* A concise review of pulmonary sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. V. 183. № 5. P. 573–581. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0865CI>
16. *Bizhani F., Hashemi M., Danesh H. et al.* Association between single nucleotide polymorphisms in the PI3K/AKT/mTOR pathway and bladder cancer risk in a sample of Iranian population // *EXCLI J.* 2018. V. 17. P. 3–13. <https://doi.org/10.17179/excli2017-329>
17. Клинические рекомендации по саркоидозу Минздрава России. М., 2022. С. 30–31.
18. *Pinto J., Dias V., Zoller H. et al.* Hepcidin messenger RNA expression in human lymphocytes // *Immunology.* 2010. V. 130. № 2. P. 217–230. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03226.x>
19. *Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Гребнев Д.Ю.* *MTOR*: сигнализация, регуляция, влияние на метаболизм, роль в регуляции продолжительности жизни и опухолевого роста // *Изв. Коми научного центра УрО РАН.* 2021. № 5. С. 104–115. <https://doi.org/10.19110/1994-5655-2021-5-104-115>
20. *Rubie C., Zimmer J., Lammert F.* MicroRNA-496 and mechanistic target of rapamycin expression are associated with type 2 diabetes mellitus and obesity in elderly people // *Ann. Nutr. Metab.* 2019. V. 74. № 4. P. 279–286. <https://doi.org/10.1159/000499576>
21. *Rahtes A., Geng S., Lee C., Li L.* Cellular and molecular mechanisms involved in the resolution of innate leukocyte inflammation // *J. Leukoc. Biol.* 2018. V. 104. № 3. P. 535–541. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MA0218-070R>
22. *Li Y., Zhao P., Yue X. et al.* Association of *mTOR* polymorphisms with cancer risk and clinical outcomes: a meta-analysis // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097085>
23. *Cao Q., Ju X., Li P.* A functional variant in the *MTOR* promoter modulates its expression and is associated with renal cell cancer risk // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050302>
24. *Saravani M., Shahraki-Ghadimi H., Maruei-Milan R. et al.* Effects of the *mTOR* and *AKT* genes polymorphisms on

- systemic lupus erythematosus risk // *Mol. Biol. Rep.* 2020. V. 47. № 5. P. 3551–3556.
<https://doi.org/10.1007/s11033-020-05446-y>
25. Shao J., Li Y., Zhao P. et al. Association of *mTOR* polymorphisms with cancer risk and clinical outcomes: A meta-analysis // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 5.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097085>
26. Zining J., Lu X., Caiyun H., Yuan Y. Genetic polymorphisms of *mTOR* and cancer risk: A systematic review and updated meta-analysis // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 35. P. 57464–57480.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.10805>
27. Wang M., Ma S.J., Wu X.Y. et al. Impact of *mTOR* gene polymorphisms and gene-tea interaction on susceptibility to tuberculosis // *J. Clin. Cases*. 2020. V. 8. № 19. P. 4320–4330.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i19.4320>
28. Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этио-эпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые представления // *Педиатрия*. 2020. Т. 11. № 5. С. 37–50.
<https://doi.org/10.17816/PED11537-50>
29. He J., Wang M., Qiu L. et al. Genetic variations of *mTORC1* genes and risk of gastric cancer in an Eastern Chinese population // *Mol. Carcinog.* 2013. V. 52. Suppl. 1. P. E70-9.
<https://doi.org/10.1002/mc.22013>

Study of the Association of Polymorphic Variants rs2295080 and rs1883965 of the *MTOR* Gene with the Development of Pulmonary Sarcoidosis

I. E. Malysheva^{a,*}, L. V. Topchieva^a, and E. L. Tikhonovich^b

^a*Institute of Biology of Karelian Research Centre Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, 185910 Russia*

^b*Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, 185019 Russia*

*e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

The aim of the study was to study the association of polymorphic variants rs2295080 and rs1883965 of the *MTOR* gene with the risk of developing pulmonary sarcoidosis. The study included 253 people (122 patients diagnosed with morphologically verified sarcoidosis with lung involvement (average age – 41.00 ± 12.56 years) and 131 healthy people (control group) (average age – 44.00 ± 14.23). The distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers rs2295080 and rs1883965 of the *MTOR* gene was analyzed in the study groups. There was a statistically significant increase in the level of mRNA expression of the *MTOR* gene in PBL of patients with pulmonary sarcoidosis compared with the control group ($p = 0.007$). A decrease in the number of transcripts of this gene was noted in patients receiving therapy compared with patients without therapy ($p = 0.025$). There were no statistically significant differences in the distribution of allele and genotype frequencies for polymorphic markers rs2295080 and rs1883965 of the *MTOR* gene in the group of patients with pulmonary sarcoidosis and in the control group: ($\chi^2 = 0.196$, d.f. = 1, $p = 0.658$ and $\chi^2 = 0.637$, d.f. = 2, $p = 0.728$) and ($\chi^2 = 0.034$, d.f. = 1, $p = 0.855$ and $\chi^2 = 0.051$, d.f. = 2, $p = 0.975$) respectively. Conclusion: an increased level of expression of the *MTOR* gene in peripheral blood leukocytes of patients with pulmonary sarcoidosis may indicate the involvement of this gene in the pathogenesis of this disease. Polymorphic markers rs2295080 and rs1883965 of the *MTOR* gene are not associated with the risk of developing pulmonary sarcoidosis. Probably, an increase in the expression level of the *MTOR* gene in patients with pulmonary sarcoidosis is due to the development of inflammation.

Keywords: *Homo sapiens*, lung sarcoidosis, PCR-RFLP analysis, *MTOR* gene, allelic polymorphism, expression.