

АНАЛИЗ РОЛИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Макаревич В.В., Пикуза А.Р.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) развивается вследствие воспалительного процесса в дыхательных путях и тканей легкого и приводит к ограничению в них воздушного потока. Для данного заболевания характерно наличие таких первичных респираторных симптомов, как одышка, кашель, отхаркивание мокроты [2]. Три десятилетия ХОБЛ продолжает занимать одну из лидирующих позиций по распространенности в мире среди хронических респираторных заболеваний и входит в группу ведущих причин смертности в мире. В 2021 году в Республике Беларусь число пациентов с ХОБЛ превысило 38000. У 2188 человек диагноз был установлен впервые [4].

ХОБЛ характеризуется наличием воспалительных реакций в очаге повреждения, сопровождающегося изменением уровней цитокинов. Одними из значимых в регулировании данного процесса являются интерлейкин-10 (IL-10) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). TNF- α – ключевой медиатор воспаления и иммунного ответа, а также индуктор выработки воспалительных цитокинов и хемокинов. IL-10 – ингибитор воспаления и цитокинового распада, способен ограничивать чрезмерные воспалительные реакции, повышать врожденный иммунитет и стимулировать механизмы восстановления тканей [3]. Было установлено, что прогрессирование ХОБЛ приводит к снижению выработки противовоспалительного цитокина IL-10, а также к увеличению концентрации провоспалительного цитокина TNF- α [1]. Таким образом, имеет смысл изучение ассоциации полиморфных локусов генов, которые кодируют IL-10 и TNF- α , с изменением концентрации этих молекул в клетках крови.

Цель. Изучение и анализ связи полиморфных вариантов rs1800629 гена TNF- α и rs1800896 IL-10 с прогрессированием ХОБЛ среди населения Республики Беларусь.

Материалы и методы исследования. Для изучения частоты встречаемости полиморфизмов rs1800629 гена TNF- α и rs1800896 гена IL-10 среди населения Республики Беларусь была сформирована выборка из 190 человек, среди которых 95 пациентов с ХОБЛ и 95 клинически здоровые лица. Материалом для исследования служила геномная ДНК, полученная из лейкоцитов крови. Методом ПЦР проводилось генотипирование по полиморфным локусам с использованием Taq-Man зондов (ООО «ТестГен»). При помощи пакета программ Microsoft Excel изучались отклонения частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга. Нахождение различий между качественными показателями осуществлялось путем вычисления критерия хи-квадрат. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь изучаемых генотипов с развитием ХОБЛ проводили с помощью

составления таблиц сопряженности и оценки показателя отношения шансов (ОШ). Значения доверительного интервала 95% (ДИ95%) не включали 1.

Результаты и обсуждение. Определена частота аллелей А и G и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (таблица 1).

Таблица 1. Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α у обследуемых лиц

Носительство аллелей и генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	χ^2	P	Критерий V Крамера	ОШ	95% ДИ
A	45 (11,7%)	30 (8,0%)	3,188	1,333	0,095	1,334	0,8-2,23
G	163 (42,5%)	145 (37,8%)				0,75	0,449-1,252
AA	9 (9,5%)	3 (3,2%)	4,858	0,158	0,089	3,18	0,841-12,25
AG	27 (28,4%)	21 (22,1%)				1,397	0,725-2,703
GG	59 (62,1%)	71 (74,7%)				1,804	1,64-2,958

Статистический анализ на данном этапе не выявил существенных отличий в группах пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц. В ходе анализа обнаружено, что наличие аллели G характернее для пациентов с ХОБЛ – 163 (42,5%). При этом в группе здоровых лиц преобладают носители генотипа GG – 71 (74,7%), что на данном этапе не позволяет дать точной информации об ассоциации между определенным вариантом генотипа и риском развития ХОБЛ. Однако, данные результаты могут указывать на то, что в прогрессирование ХОБЛ может вносить вклад наличие определенной аллели в совокупности с дополнительными факторами риска, вызывающими воспалительный процесс в дыхательных путях.

Далее было проведено сравнение частоты встречаемости аллелей А и G генотипов полиморфизма rs1800629 rs1800896 гена IL-10 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (таблица 2).

Исходя из проведенных расчетов можно сказать, что аллель А преобладает у лиц болеющих ХОБЛ (30,8%). Также отмечено, что пациенты с ХОБЛ чаще является носителями генотипа AA (42,1%). При расчете показателя отношения шансов выявлено, что вероятность развития ХОБЛ возрастает при носительстве гомозиготного генотипа AA цитокинового рецептора IL-10 в 2,72 раза ($p=0,002$; ОШ=2,72; 95%ДИ>1). Исходя из полученных данных показано, что у здоровых лиц отмечается преобладание аллели G (28,7%), а носительство генотипа GG снижает вероятность развития ХОБЛ в 2,38 раз ($p=0,002$; ОШ=0,42; 95%ДИ>1).

Таблица 2. Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1800896 гена IL-10 у обследуемых лиц

Носительство о аллелей и генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	χ^2	P	Критерий V Крамера	ОШ	95% ДИ
A	117 (30,8%)	81 (21,3%)	13,80	0,0002	0,19	2,16	1,43-3,25
G	73 (19,2%)	109 (28,7%)				0,21	0,30-0,70
AA	40 (42,1%)	20 (21,0%)	12,00	0,002	0,249	2,72	1,43-5,17
AG	37 (39,0%)	41 (43,2%)				0,84	0,47-1,49
GG	18 (18,9%)	34 (35,8%)				0,42	0,2-0,81

Выводы. Аллель А гена IL-10 полиморфизма rs1800896 преобладает у лиц болеющих ХОБЛ (30,8%). Гомозиготный вариант генотипа AA полиморфизма rs1800896 гена IL-10 у пациентов с ХОБЛ встречается значительно чаще, чем у здоровых лиц и повышает риск возникновения ХОБЛ в 2,72 раза. Отмечено, что у носителей генотипа GG вероятность развития ХОБЛ снижается в 2,38 раза. В отношении распределения частот генотипов и аллелей для полиморфизма rs1800629 гена TNF- α у обследуемых лиц не удалось обнаружить статистически значимую разницу, что требует дополнительных исследований с учетом других факторов, провоцирующих ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emami, A. M., Role of Serum Interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients / A. M. Emami, O. Zaerin // Tanaffos. – 2015. – Vol. 14, №2. – P. 134–140
2. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report) // GOLD assembly. – 2023. – P. 5–6.
3. Kim E. Y., Moudgil K.D. Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines. Cytokine. 2017; 98: 87–96. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.04.012.
4. Богущ Л.С. Характеристика случаев микобактериоза легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / Л. С. Богущ, Т. О. Апанасевич, Е. И. Давидовская, А. С. Дубровский // Научная сессия УО БГМУ (Минск, 26 января 2023 г) // Белорусский государственный медицинский университет bsmu.by (сайт). – Режим доступа: <https://www.bsmu.by/downloads/universitet/nauka/nauch%20sessiya/2023/ftiziopulmonologiya/5.pdf>. – Дата доступа: 02.04.2023.