

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ IL-4 И IL-6 НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

Арипова Ш.Х., Мусажанова Р.А., Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х.,
Абдуллаева М.К., Шамсиев Б.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Болаларда сурункали бронхитни ривожлантиришида IL-4 ва IL-6 генлари полиморфизмининг таъсирини ўрганиш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Текширув 3 ёшдан 15 ёшгача бўлган 105 нафар бемор болада олиб борилди, улар икки гуруҳга бўлинди: 41 сурункали бронхит (СБ) ва 64 - СБ билан бирга бронхиал обструкция (БО) таъхиси қўйилган болалар. Таъхис қўйиши учун шикоятлар, анамнез, умумклиник ва иммуногенетик текширув натижалари асос бўлди.

Натижалар. IL-4 генидаги T/T мутацион гомозигот генотипи ташувчилари асосан СБ ва БО таъхиси қўйилган беморларда аниқланди, бу кўрсаткич назорат гуруҳидан 1,5 баробар юқори эди. СБ ва БО бор беморларда T аллели ташувчилиги назорат гуруҳидан 3,7 баробар, СБ гуруҳидан 2,1 баробар кўп эди. СБ ва БО бор беморларда IL-6 генидаги G аллели даражаси назорат гуруҳидан 6,9 баробар, СБ гуруҳидан 2,6 баробар юқори эди. Ушбу полиморфизм бўйича G/G генотипи даражаси СБ ва БО бор беморларда СБ гуруҳидагига нисбатан 11,5 баробар ортиқ эди.

Хулоса. Олинган натижалар IL-4 ва IL-6 генларидаги генетик вариантларнинг болаларда сурункали бронхитга мойиллик билан боғлиқлигини кўрсатади.

Калим сўзлар: болалар, сурункали бронхит, ген полиморфизми, интерлейкинлар.

Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), включая хронический бронхит, являются одной из наиболее сложных и актуальных проблем в детской пульмонологии [3,4]. В частности, большое внимание уделяется изучению хронического бронхита у детей [5].

Нередко данное заболевание сопровождается бронхообструктивным синдромом [6]. На современном этапе для повышения эффективности прогностических критериев хронического бронхита у детей предлагается рассматривать генетические факторы риска. Особый интерес вызывают гены, ответственные за регуляцию цитокинов, в частности ген интерлейкина-4 (IL-4) и ген интерлейкина-6 (IL-6).

SUMMARY

The aim of the study. To study the influence of polymorphisms of the IL-4 and IL-6 genes on the risk of developing chronic bronchitis in children.

Materials and methods of the study. The examination was carried out in 105 patients aged 3 to 15 years, divided into two groups: 41 children diagnosed with chronic bronchitis (CB) and 64 children with CB with bronchial obstruction (BO). The basis for the diagnosis was: complaints, anamnesis data, results of general clinical, immunogenetic research methods.

Results. Analysis of carriers of the mutant homozygous genotype T/T of the IL-4 gene was mainly detected in patients with CB with BO and recurrent obstructive bronchitis, which is 1.5 times higher than this indicator. In patients with CB with BO, the carriage of the T allele was detected with a higher frequency 3.7 times higher compared to the control group, in relation to the group of children with CB, it increased 2.1 times. In patients with CB with BO, the frequency of the G allele of the IL-6 gene was 6.9 times higher than in the control group. Compared to CB without BO, the frequency of the G allele in patients with CB with BO was 2.6 times higher. The frequency of the G/G genotype for this polymorphism in patients with CB with BO exceeded that in the group of CB without BO by 11.5 times.

Conclusion. the obtained data indicate an association of genetic variants in the IL-4 and IL-6 genes with a predisposition to the development of chronic bronchitis in children.

Keywords: children, chronic bronchitis, gene polymorphism, interleukins.

Согласно многочисленным исследованиям, генетический полиморфизм интерлейкина-4 (IL-4) может быть связан с повышенным риском развития хронического бронхита у детей. Интерлейкин-4 является ключевым цитокином, участвующим в регуляции иммунного ответа и воспалительных реакций в дыхательных путях. Некоторые варианты гена IL-4 могут приводить к изменениям в экспрессии и функции этого цитокина, что, в свою очередь, влияет на патогенез хронического бронхита. Авторы обнаружили, что наличие аллеля T этого полиморфизма увеличивает восприимчивость к заболеванию в 2-3 раза по сравнению с аллелем C. Предполагается, что данные генетические варианты могут влиять на продукцию

IL-4, изменяя баланс Th1/Th2 ответа и усиливая воспалительные процессы в дыхательных путях [1,8].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является многофункциональным цитокином, обладающим как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. Ген ИЛ-6 может существовать в двух аллельных вариантах - G-аллель и C-аллель [5,7]. В настоящее время высказывается предположение о связи генетически обусловленных особенностей продукции цитокинов (гипер- или гипопродукции) с характером иммунного ответа, а также о взаимосвязи различных аллельных вариантов генов цитокинов с тяжестью и длительностью течения заболеваний. Проведение молекулярно-генетических исследований у детей может способствовать выявлению предрасположенности к развитию хронического бронхита, что в свою очередь позволит снизить уровень заболеваемости данной патологией. Изучение генного полиморфизма при хроническом бронхите у детей также может помочь в решении задач по формированию групп высокого риска и реализации адресных профилактических мероприятий в этих группах. Кроме того, это будет способствовать лучшему пониманию патогенетических механизмов развития хронического бронхита у педиатрических пациентов.

В связи с тем, что современные тенденции в исследовании хронического бронхита характеризуются профилактической направленностью с поиском наиболее ранних молекулярно-генетических предикторов заболевания, особый интерес представляет изучение влияния генетических факторов на развитие данной патологии. Это позволит разработать эффективные меры профилактики и ранней диагностики хронического бронхита у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния полиморфизма генов IL-4 и IL-6 на риск развития хронического бронхита у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе выполнения работы проспективное углублённое обследование было проведено у 105 больных в возрасте от 3 до 15 лет, разделенная на две группы: 41 ребенок с диагнозом хронического бронхита (ХБ) и 64 ребенка с хроническим бронхитом, сопровождающимся бронхиальной обструкцией (ХБ с БО). Контрольная группа из 35 детей с рекуррентным течением ОБ (ОБРТ). Поставлен диагноз, учитывая классификацию МКБ-10 и основываясь на систематизации основных клинических форм брон-

холегочных заболеваний, которая была принята на особом заседании XVIII Национального конгресса по заболеваниям органов дыхания [2]. Базой для постановки диагноза явились: жалобы, данные анамнеза, итоги общеклинических, генетических методов исследований.

Методика исследования полиморфизма генов IL-4 и IL-6 включала следующие основные этапы: ДНК была выделена из образцов периферической крови больных с использованием стандартных методов экстракции, таких как набор реагентов «DiaRex» (Турция). Качество и количество выделенной ДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (США); Амплификация участков генов IL-4 (полиморфизм С-589Т) и IL-6 (полиморфизм G-174С) проводилась с использованием наборов реагентов «Литех» (Россия) для проведения ПЦР. Для подтверждения результатов ПЦР-анализа и точного определения генотипов проводилось секвенирование амплифицированных фрагментов ДНК с применением специализированного программного обеспечения. Исследования проводились на договорной основе в лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологического МЗ РУз.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладной программы математического пакета Statistica 10. Использовались методы вариационной статистики, в том числе расчет средней арифметической (M), доверительного интервала (m) и проверка гипотезы о равенстве средних по t-критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$; $P < 0,01$; $P < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе генетического исследования результаты анализа распределения частот аллелей полиморфизма С-589Т гена IL-4 у обследованных больных представлены на рис. 1. Согласно представленным данным, у больных ХБ с БО носительство аллеля Т обнаружено с более высокой частотой в 3,7 раза по сравнению с группой контроля (46,1% против 12,5%, $p < 0,001$), по отношению к группе детей с ХБ повышалось 2,1 раза (46,1% против 22,0%, $p < 0,01$) и по отношению к группе сравнения повышалось 1,7 раза (46,1% против 27,1%, $p < 0,01$). У больных ХБ и ХБ с БО отмечалось достоверное снижение частоты аллеля С в 1,1 и 1,6 раза по сравнению с группой контроля (78,0% и 53,9% против 87,5%, $p < 0,01$).



Рис. 1. Частота распределения аллелей полиморфизма С-589Т гена IL-4 среди обследуемых групп детей, (%).

Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфизма С-589Т гена IL-4 у обследованных детей представлен на рис. 2. У больных ХБ с БО показали, что частота встречаемости генотипа

С/Т (67,2%) достоверно выше по отношению к группе детей с ХБ и ОБРТ (39,0% и 37,1%), чем контрольной группы (15,0%).

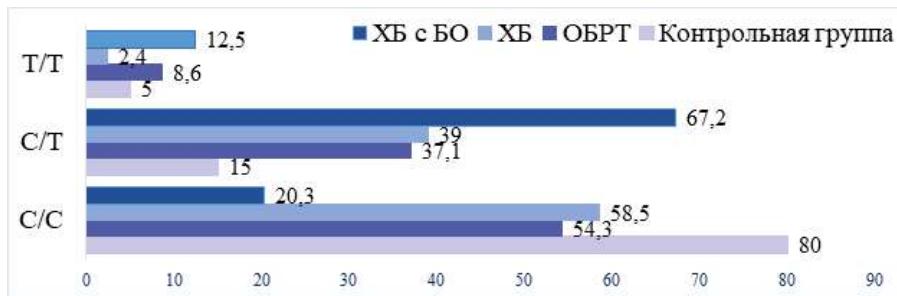


Рис. 2. Частота распределения генотипов полиморфизма С-589Т гена IL-4 среди обследуемых групп детей, (%).

Анализ носителей мутационного гомозиготного генотипа Т/Т локуса С-589Т гена IL-4 в основном выявлялся у больных ХБ с БО и ОБРТ (12,5% против 8,6%, $p < 0,01$), что в 1,5 раза превышает данный показатель.

следующее: у детей с ХБ с БО отмечалась достоверно более высокая частота носительства аллеля G по сравнению с контрольной группой. Так, частота аллеля G составила 68,7% у больных ХБ с БО, в то время как в контрольной группе она была лишь 10,0% ($p < 0,001$).

Результаты анализа распределения аллельных вариантов полиморфизма -174 C/G гена IL6 показали



Рис. 3. Результаты анализа распределения частот аллелей полиморфизма гена IL-6 в локусе -174G/C у обследованных детей, (%).

Кроме того, частота аллеля G у детей с ХБ с БО была в 2,6 раза выше по сравнению с группой ХБ без БО – 68,7% против 26,9% соответственно ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о достоверной ассоциации аллельного варианта G полиморфизма -174 C/G гена IL6 с повышенным риском развития ХБ у детей.

новых детей выявил (рис. 4) следующие особенности: у больных ХБ с БО частота гомозиготного генотипа G/G была достоверно выше по сравнению с группой детей с ХБ и ОБРТ. Так, у больных ХБ с БО генотип G/G встречался в 56,3% случаев, в то время как в группе ХБ – лишь в 4,9% и в группе ОБРТ – 11,4% (p от $< 0,01$ до $< 0,001$). При этом частота гомозиготного генотипа G/G у детей с ХБ с БО превышала аналогичный показатель в группе сравнения с ХБ в 11,5 раза.

Сравнительный анализ распределения генотипов полиморфизма -174 C/G гена IL6 у обследован-

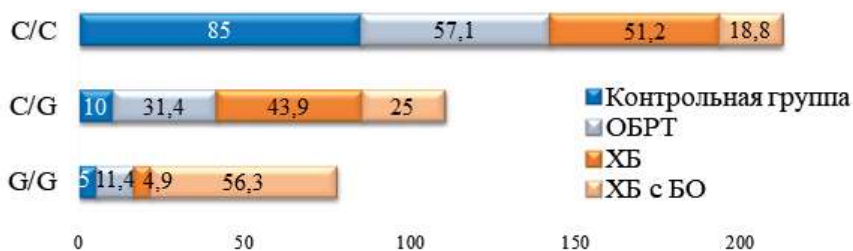


Рис. 4. Результаты анализа распределения генотипов полиморфизма (-174) C/G гена IL6 у обследованных детей, (%).

Кроме того, частота встречаемости гетерозиготного генотипа C/G была достоверно выше

у больных с ХБ по сравнению как с группой ОБРТ (43,9% против 31,4%, $p < 0,01$), так и с контрольной

группой (43,9% против 10,0%, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные указывают на ассоциацию генетических вариантов в генах IL-4 и IL-6 с предрасположенностью к развитию хронического бронхита у детей.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены особенности полиморфизма (С-589Т) гена IL-4 у детей с ХБ с БО по сравнению с детьми с хроническим бронхитом: увеличение мутационного гомозиготного генотипа Т/Т в 5,2 раза, по отношению к группе сравнения в 1,5 раза, существенные различия по частоте неблагоприятной аллели Т отмечалось у больных ХБ с БО по сравнению с контрольной группой.

2. У больных ХБ с БО по сравнению с детьми хроническим бронхитом выявлены особенности полиморфизма гена противовоспалительного цитокина IL-6 (74G/C): повышение мутационного гомозиготного генотипа G/G в 11,5 раза (56,3%) по отношению к группе сравнения в 4,9 раза, существенные различия по частоте неблагоприятной аллели G отмечались в 2 группе детей по сравнению с контролем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцова Е.А., Азимуродова Г.О., Косенкова Т.В. Интерлейкин 4. Биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии (Научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина 2020:70–9.
2. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Трудный пациент. 2009; 7(1-

2): 35-40.

3. Козлов В.К., Лебедько О.А. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Бюллетень. - Выпуск 70. - 2018.- С.15-25.
4. Красилова Е.В., Башкина О.А., Мацакова Д.В., Самоутруева М.А. Заболевания органов дыхания у детей // Астраханский медицинский журнал. - 2022. - Т. 17, №3. - С.13-22. doi: 10.48612/agmu/2022.17.3.13.22.
5. Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита // Бюллетень сибирской медицины. - 2021; 20 (2): 148–159. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-148-159>.
6. Мизерницкий Ю.Л., Доровская Н.Л., Мельникова И.М. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте // Медицинский совет. - 2019;(17):83-89. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-83-89.
7. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилев Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. «Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких» // Медицинская иммунология. - 2019. - Т. 21. - № 1. - С. 89-98. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98.
8. Iskhakova F.Sh. Molecular genetic diagnostics of allergic rhinitis in patients with bronchial asthma // International Journal of Scientific Pediatrics. - 2023. - volume 2. - Issue 08. - P.301-306.