

УДК:616.53-002.25-002.1:575.08-07

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL1B T31C (RS16944) С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АКНЕ

Маликова Н.Н.¹, Арифов С.С.¹, Бобоев К.Т.²

¹ Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

XULOSA

Dolzarbligi. IL1b T31C (rs16944) gen polimorfizmining akne shakllanishi va klinik kechishidagi roli tahlil qilindi.

Tadqiqot maqsadi. IL1b T31C (rs16944) genining turli darajadagi akne bilan og'rigan o'zbek bemorlariga ta'sirini o'rganish.

Usullar. Akne turli klinik shakllari bo'lgan 133 bemor va 125 shartli sog'lom donorlar namunalari bo'yicha vaziyatni nazorat qilish tadqiqoti o'tkazildi.

Natijalar. Akne og'irlik darajasi bilan bog'liq bo'lgan kichik guruhlarda IL1b genining rs16944 polimorfizmining noxush allele C va heterozigotli T / C variantini tashishda yallig'lanishni rivojlanish xavfi 2 dan 6 martagacha oshdi ($P < 0,05$).

Xulosa. IL1b genining rs16944 polimorfizmi o'zbek millatiga mansub bemorlarda akne patogenezida muhim ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: oddiy husnbuzar, gen IL1b, proyallig'lanish mediatrlari, interleykinlar, yallig'lanish, akne, immun javob.

SUMMARY

Relevance. The role of polymorphism of gene IL1b T31C (rs16944) in the formation and clinical course of acne was analyzed.

The aim of the study. To investigate the effect of IL1b T31C (rs16944) gene in patients of Uzbek nationality suffering from acne of varying severity.

Methods. The case-control study was conducted on a sample of 133 patients with various clinical forms of acne and 125 conditionally healthy donors.

Results. The risk of developing inflammation in carriers of an adverse allele C and heterozygous variant T/C polymorphism rs16944 gene IL1b in subgroups related to the weight of the acne stream increased by 2 to 6 times ($P < 0.05$).

Conclusion. The polymorphism rs16944 of IL1b is important in acne pathogenesis in patients of Uzbek nationality.

Keywords: acne vulgaris, IL1b gene, anti-inflammatory mediators, interleukins, inflammation, acne, immune response.

ВВЕДЕНИЕ

Акне (вульгарные угри, угревая болезнь) относится к многофакторным заболеваниям, патогенез которых частично обусловлен генетической предрасположенностью. Исследования, выявившие новые механизмы формирования полиморфной структуры генов цитокинов, показали, что как гены самих цитокинов человека, так и их рецепторов обладают аллельным полиморфизмом [1]. Семейство цитокинов IL-1 является важным участником патогенеза угревой сыпи [8]. Недавние исследования показали значимую роль IL-1b в патогенезе акне, особенно активацию бактерий *Cutibacterium Acnes* (более известную, как *Propionibacterium Acnes*) [13]. Установлено, что IL-1b активно стимулирует выработку провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в себоцитах, что указывает на его потенциальную роль в заболеваниях сально-волосяного аппарата кожи, включая акне.

В сальных железах триглицериды растворяются

свободными жирными кислотами, глицерином и липазой, которая продуцирует бактерию *Cutibacterium Acnes* (более известную, как *Propionibacterium Acnes*) [6]. Количество *C. acnes* значительно увеличивается в период полового созревания и играет ключевую роль в развитии акне [10]. Свободные жирные кислоты, проникая в кожу через повреждённые фолликулы, вызывают цитотоксическое воздействие и образуют воспалительную реакцию. В ответ на это обнаруживаются провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-8, IL-12 и дефензины, что приводит к образованию воспалительных папул, пустул, а в тяжёлых случаях – кист и узелков [12]. Интерлейкин IL-1b, являясь ключевым провоспалительным цитокином, преимущественно секретируется активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. Результаты исследований показывают, что активация кератиноцитов бактерией *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) может индуцировать продукцию IL- α , что впоследствии

запускает гиперкератинизацию инфундибулярных отделов фолликулов. Этот процесс считается начальным этапом развития комедонов. Имеются исследования, описывающие механизм, регулирующий воспалительные реакции на *P. acnes*. мРНК IL-1b и активная процессированная форма IL-1b в большом количестве присутствуют в воспалительных поражениях акне. Более того, описано, что *P. acnes* как триггер активации моноцитарно-макрофагальной NLRP3-инфламмосомы, процессинга и секреции IL-1b, которая зависит от фагоцитоза, лизосомальной дестабилизации, активных форм кислорода и оттока клеточного K⁺ [9]. В статье представлен анализ влияния гена IL-1b на развитие воспаления при акне. Кроме этого полиморфизм данного гена был изучен и в других нозологиях, к примеру российские коллеги изучили ассоциацию данного локуса с атопическим дерматитом у женщин [2]. Группа ученых доказали что полиморфизм гена IL1b может рассматриваться как дополнительный врожденный фактор, способствующий предрасположенности к развитию сосудистых нарушений [3].

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение роли провоспалительного цитокина T31C (rs16944) гена IL1b в патогенезе акне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на образцах геномной ДНК пациентов, выделенных из периферической крови пациентов. Всего исследовано 133 больных с различными степенями тяжести акне. Контрольная группа была сформирована из 125- условно-здоровых лиц узбекской национальности, без каких-либо дерма-

тологических и других заболеваний. Диагноз угри обыкновенные верифицирован в соответствии с МКБ L70.0.

Выделение ДНК из ядер лимфоцитов проводили стандартизованными тест-наборами производства «Ампли Прайм РИБО-преп» («AmpliSens», Россия), согласно инструкции производителя. Концентрации выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDrop Technologies, США) при длине волны A260/280 нм. Тестирование полиморфизма интерлейкинов IL1b (T31C), проводилось при помощи трансиллюминатора UVT1 фирмы «Biotom» (Россия) и видеокамеры CCD CAMERA HI - Res EX vision (Китай) с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование полиморфизма гена IL1b (rs16944) в патогенезе акне выявило различия в распределении и возможное влияние на тяжесть заболевания.

Не было установлено статистически достоверных различий в распределении аллелей и генотипов в результате анализа участия полиморфизма rs16944 гена IL-1b. Вероятно значимых различий в распределении аллелей T и C между основной группой пациентов с акне и контролем не обнаружено (T: 66.5% и 67.6%, неблагоприятная аллель C: 33.5% и 32.4%; $p=0.8$), см. таб.

Таблица 1

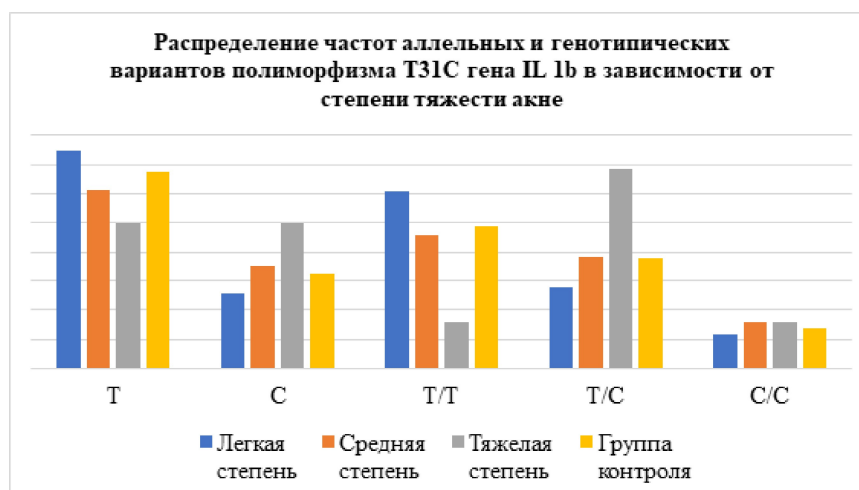
Частота аллелей и генотипов полиморфизма T31C гена IL1b в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов		χ^2	p	RR	OR	95%CI
	Основная группа	Контрольная группа					
	%	%					
T	66,5	67,6	0,1	0,8	1,0	1,0	0,66 - 1,38
C	33,5	32,4	0,1	0,8	1,0	1,0	0,73 - 1,51
T/T	47,4	48,8	0,1	0,9	1,0	0,9	0,58 - 1,54
T/C	38,3	37,6	0,0	0,9	1,0	1,0	0,62 - 1,71
C/C	14,3	13,6	0,0	0,9	1,1	1,1	0,52 - 2,14

Генотипы T/T, T/C и C/C не показали значимых различий между группами, не выявляя тенденции к превалированию. Частота генотипа T/T в основной группе и в группе контроля встречалась в 47.4% и в 48.8% случаев соответственно ($\chi^2=0.1$; $p=0.9$; OR=0.9). Генотип T/C также не имел статистически значимых различий в исследуемых группах, где он был выявлен в 38.3% и 37.6% соответственно ($\chi^2=0.0$; $p=0.9$; OR=1.0). По частоте встречаемости гомозиготный генотипический вариант C/C составлял 14.3% у пациентов с акне и 13.6% в контрольной выборке ($\chi^2=0.0$; $p=0.9$; OR=1.1), см. таб. 1.

При сравнительном анализе распределения частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма T31C гена IL1b в зависимости от степени

тяжести акне, выявлена выраженная связь к прямой зависимости частоты встречаемости гетерозиготного генотипа T/C от тяжести патологии. Как показано на диаграмме неблагоприятный аллель C преобладал в подгруппе пациентов с тяжелой степенью тяжести по сравнению с группой контроля. При тяжелой степени акне аллель T встречался реже (50% против 67.6% в контроле, $p=0.05$), а аллель C – чаще (50% против 32.4%, $p=0.05$). Гетерозиготный генотип T/C был значительно более частым у пациентов с тяжелой формой (68.4% против 37.6%, $p=0.03$), что указывает на его роль в повышении риска воспаления (OR=3.6). Аналогичная тенденция наблюдалась при сравнении тяжелой и легкой степени акне.



Исходя из вышеуказанного, аллель С и генотип Т/С связаны с тяжестью воспаления при акне, увеличивая риск развития воспаления в 2–6 раз ($p < 0.05$).

Результаты вычисления прогностической эффективности локуса rs16944 гена IL-1b в качестве

самостоятельного маркера в возникновении акне приведены в таблице 2. В исследованных группах показатели чувствительности и специфичности были равны: SE=0.14, SP=0.86, рассчитанный AUC был равен 0.51.

Таблица 2

Прогностическая эффективность полиморфизма rs16944 гена IL1b

N	Группа и подгруппа пациентов	SE	SP	AUC	OR	95%CI	p
1	Основная группа	0,14	0,86	0,51	1,06	0,52 – 2,18	0,51
A	Тяжелая степень	0,16	0,86	0,51	1,19	0,32 – 4,48	0,13
B	Средняя степень	0,16	0,86	0,51	1,2	0,51 – 2,81	0,33
C	Легкая степень	0,12	0,86	0,49	2,48	0,17 - 36,93	0,29

На основании вышеизложенного, по результатам нашего исследования была выявлена ассоциация неблагоприятных аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs16944 гена IL-1b в подгруппах, связанных с тяжестью течения акне.

ВЫВОДЫ

Исследование выявило значимую роль полиморфизма гена IL1b в патогенезе воспаления при акне, особенно в тяжелых формах заболевания, где неблагоприятные аллели и генотипы С и С/С связаны с повышенным риском воспаления. Полиморфизм rs16944 гена IL-1b может служить прогностическим маркером тяжести и риска воспаления при акне.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль полиморфизма rs16944 гена IL-1b в формировании и развитии акне до конца не ясна. Исследований, касающихся связи данного гена с формированием акне не очень много, а полученные данные достаточно противоречивы. Например в исследовании турецких ученых Gulsen Akoglu et.al. проведено изучение 90 пациентов с обыкновенными угрями, разделенных на подгруппы по степени тяжести угревой сыпи. Анализ результата показал, что полиморфный вариант IL-1b не связан с восприимчивостью к акне и образованию рубцов постакне, а также с тяжестью акне [4].

В исследовании Yasmina ElAtta et. all., где провели биопсию кожи у 60 пациентов. Результаты вы-

явили значительную положительную связь между экспрессией IL-1b и клинической тяжестью угрей обыкновенных ($p = 0,022$), а также показали, что IL-1b можно считать ключевым цитокином в патогенезе акне, его тяжести и развитии рубцов постакне [7]. Однако, китайские ученые Chen X et. all. проводили исследование у 306 пациентов с акне для изучения влияния полиморфизмов генов RETN, IL-1 и IL-6 на риск развития угревой сыпи в китайской популяции. Результаты показали, что полиморфизм гена IL-1 не способствует патогенезу акне у китайской популяции [5]. Qin M et. All в своей работе показал, что P. acnes запускает выработку IL-1b через инфламасомный путь, в частности, с участием NLRP3 и каспазы-1. Это доказывает, что при акне воспалительная реакция, вызванная секрецией IL-1, приводит к проявлению заболевания [11].

Таким образом, нами было выявлено наличие значимой ассоциации полиморфизма rs16944 гена IL-1b с риском развития акне в узбекской популяции. В силу противоречивых мировых литературных данных, по всей видимости, частоты распределения генотипических вариантов данного полиморфного локуса, а также его роль в развитии различных заболеваний варьируют в зависимости от популяционной и этнической принадлежности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5. – № 1-2. – С. 11-28.
2. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Колесник К.Н., Лыков С.Г. Полиморфизм -511C/T гена IL1B и атопический дерматит. Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2015. – № 2. – С. 35-38.
3. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Полиморфизм промоторного региона гена IL-1b у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе. Медицинская иммунология. – 2010. – № 3. – С. 219-226.
4. Akoglu G, Tan C, Ayvaz DC, Tezcan I. Tumor necrosis factor α -308 G/A and interleukin 1 β -511 C/T gene polymorphisms in patients with scarring acne. J Cosmet Dermatol. 2019 Feb;18(1):395-400. doi: 10.1111/jocd.12558. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29675912
5. Chen X, Min S, Chen C, Lin X, Wang D, Jiang G. Influence of RETN, IL-1, and IL-6 gene polymorphisms on the risk of acne vulgaris in the Chinese population. J Cosmet Dermatol. 2022 Oct;21(10):4965-4973. doi: 10.1111/jocd.14911. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35279931
6. Cooper AJ, Harris VR. Modern management of acne. Med J Aust. 2017 Jan 16;206(1):41-45. doi: 10.5694/mja16.00516. PMID: 28076744
7. ElAttar Y, Mourad B, Alngomy HA, Shams El Deen A, Ismail M. Study of interleukin-1 beta expression in acne vulgaris and acne scars. J Cosmet Dermatol. 2022 Oct;21(10):4864-4870. doi: 10.1111/jocd.14852. Epub 2022 May 23
8. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. J Invest Dermatol. 1992 Jun;98(6):895-901. doi: 10.1111/1523-1747.ep12460324. PMID: 1534342
9. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, Fenini G, Kolios A, Navarini A, Ganceviciene R, Schaubert J, Contassot E, French LE. IL-1 β drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo. J Invest Dermatol. 2014 Mar;134(3):677-685. doi: 10.1038/jid.2013.438. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24157462
10. Leung AKC, Barankin B, Hon KL. Adolescent acne vulgaris: an overview of therapeutic options. Consultant Pediatr. 2015;14:63–65
11. Qin M, Pirouz A, Kim MH, Krutzyk SR, Garbán HJ, Kim J. Propionibacterium acnes Induces IL-1 β secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. J Invest Dermatol. 2014 Feb;134(2):381-388. doi: 10.1038/jid.2013.309. Epub 2013 Jul 24. Erratum in: J Invest Dermatol. 2014 Jun;134(6):1779. PMID: 23884315; PMCID: PMC4116307
12. Thibouyrot D, Dréno B, Sanders V, Rueda MJ, Gollnick H. Changes in the management of acne: 2009-2019. J Am Acad Dermatol. 2020 May;82(5):1268-1269. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.012. PMID: 32303330
13. Zhang H, Zhang Z. Genetic Variants Associated with Acne Vulgaris. Int J Gen Med. 2023 Aug 28;16:3843-3856. doi: 10.2147/IJGM.S421835