

ГЕНЕТИКА

УДК: 616.2122+616.28+616–056.3+615.8

ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Дустбабаева Н.Д.¹, Камалов З.С.²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
аллергологии и клинической иммунологии,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Мақсад. Адабиётлар маълумоти ва шахсий тадқиқотлар билан IL-13 (rs1800925 C/T, rs20541 G/A), IL-10 (rs1800896 A/G) ва IL-18 (rs1946518 G/T) генлариполиморфизмлари алел вариантлари тарқалиши ва уларни атопик дерматит, аллергик ринит ва бронхиал астма ташҳиси қўйилган беморлар ва соғлом донорларга нисбатан корреляцион боғлиқлигини аниқлаш.

Материал ва усуллар. Республика ихтисослаштирилган аллергология ва клиник иммунология илмий-амалий тиббиёт марказига юборилган 2 ёшдан 72 ёшгача бўлган (ўртача ёши 30 ёш) респиратор аллергоз ташҳиси қўйилган 495 нафар касаллар ва амалий соғлом бўлган 120 нафар шахслар (текширув пайтида ва анамнезида аллергик касалликлар бўлмаган) вена қони олинди.

Натижалар. Генетик ассоциациялар тадқиқоти шуни кўрсатадики, IL-13 гени rs1800925 полиморфизми аллел моделида, rs20541 полиморфизми бўйича генотипик ва рецессив моделида бронхиал астма ва атопик дерматит ривожланиши билан боғлиқ, чунки IL-13 атопик касалликларга чалинган беморларда энг кўп ўрганиладиган генетик ўзгариш ҳисобланади. Тадқиқотимиз натижалари яна шуни кўрсатадики, IL-18 гени rs1946518 полиморфизми барча гуруҳлар ўртасида ишончли боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Статистик таҳлил шуни кўрсатадики, IL-18 гени rs1946518 полиморфизми ирсий мойилликнинг учта турида (генотипик, доминант ва рецессив) ишончли эканлигини намоён қилди.

Хулосалар. Натижалар шуни кўрсатадики, биз аниқлаган полиморфизмлар аллергиянинг ривожланиши хавфи омиллари ҳисобланади. Аммо бу натижаларни тасдиқлаш ва кенгайтириш учун мамлакатимиз аҳолисининг турли тоифалари ўртасида янада чуқурроқ изланишлар олиб бориш зарур. Th2 иммун жавобни ўзгартирадиган генетик омиллар ва молекуляр механизмларни тушуниш келажакда касалликни башоратлаш, профилактика қилиш ва даволаш учун янги мақсадли терапевтик ёндашувларни ишлаб

SUMMARY

Objective. Using the literature data, we intend to analyze the distribution of allelic variants of polymorphisms of the genes IL-13 (rs1800925 C/T, rs20541 G/A), IL-10 (rs1800896 A/G) and IL-18 (rs1946518 G/T) and their correlation in patients diagnosed with atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma also occur in relatively healthy donors.

Material and methods. The object of our study was the venous blood of 495 patients diagnosed with respiratory allergoses aged 2 to 72 years (average age 30 years), sent to the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Allergology and Clinical Immunology of the Republic of Uzbekistan and as a control in 120 practically healthy people (at the time of examination and in there was no history of allergic diseases).

Results. Our study of genetic associations shows that the IL-13 gene is associated with the development of bronchial asthma and atopic dermatitis by polymorphism rs1800925 in the allelic model and polymorphism rs20541 in the genotypic and recessive model, since IL-13 is the most frequently studied genetic change in patients with atopic disorders. The results of our study also revealed a significant relationship between the polymorphism rs1946518 of the IL-18 gene and all study groups. Statistical analysis has shown that IL-18 rs1946518 polymorphism is reliably identified in three types of inheritance (genotypic, dominant and recessive).

Conclusions. The results showed that the polymorphisms studied by us are risk factors for the development of allergies. However, to confirm and expand these results, further research is needed among various categories of the population of our country. Understanding the genetic factors and molecular pathways that contribute to the disruption of the Th2 immune response will be useful in the future development of new targeted therapeutic approaches for prognosis, prevention and treatment.

Keywords: polymorphism, gene, genotype, bronchial asthma, interleukin, laboratory tests.

чиқшида фойдали бўлади.

Калит сўзлар: полиморфизм, ген, генотип, бронхиял астма, интерлейкин, лаборатор тадқиқотлар.

Патофизиология атопических заболеваний (АЗ) многогранна и включает сложное взаимодействие нескольких факторов, включая генетику, окружающую среду и нарушение регуляции иммунных путей [1] В иммунопатогенезе АЗ происходит нарушение регуляции Т-хелперных клеток 2-го типа (ТН2) и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, что приводит к значительному увеличению иммунных цитокинов 2-го типа [2]. Цитокины представляют собой белки, стимулируемые иммунными клетками, играют важную роль в регуляции иммунного ответа и действуют как связь между клетками. Цитокины разделяют на две группы в зависимости от их функции: противовоспалительные и провоспалительные цитокины. Отсутствие баланса между про- и противовоспалительными цитокинами нарушает правильную функцию иммунной системы [3]. Противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA) и TGF- β , ингибируют воспаление и подавляют клетки иммунной системы. [4]. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α и интерфероны, облегчают воспалительные реакции и имеют тенденцию стимулировать иммунные клетки, и существуют цитокины, обладающие обоими свойствами [5]. Один и тот же цитокин может секретироваться разными клетками и, в зависимости от контекста, обладает как про-, так и противовоспалительной активностью, вызывая множественные иммунные ответы. [6]. Цитокины классифицируют в зависимости от места стимуляции: клетки Th1 или клетки Th2. Недавно была идентифицирована третья подгруппа, отличающаяся от клеток Th1 и Th2, названная Th-клетками (Th17) и T-регуляторными клетками (T-reg). [7]. В последние годы широко изучаются полиморфизмы гена интерлейкина. Определенные аллельные варианты генов цитокинов могут играть важную роль в патофизиологии различных заболеваний [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Используя литературные данные, мы намерены проанализировать распространение аллельных вариантов полиморфизмов генов IL-13 (rs1800925 C/T, rs20541 G/A), IL-10 (rs1800896 A/G) и IL-18 (rs1946518 G/T) и их корреляционную связь у больных с диагнозом атопический дерматит, аллергический ринит и бронхиальная астма и у относительно здоровых доноров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом нашего исследования явилась венозная кровь 495 больных с диагнозом респираторные аллергии в возрасте от 2 до 72 лет (средний возраст 30 лет), направленных в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр аллергологии и клинической иммунологии

Республики Узбекистан и в качестве контроля у 120 практически здоровых людей (на момент обследования и в анамнезе проявлений аллергических заболеваний не было). Диагноз установлен аллергологом при обследовании согласно международным рекомендациям. Общая выборка больных на основании клинико-лабораторной диагностики была разделена на три основные группы: 1. с диагнозом аллергический ринит (АР) (239); 2. бронхиальная астма (БА) (148); 3. атопический дерматит (АД) (108). Средний возраст больных с АР составил 33,7 \pm 9,9 года (от 2 лет до 60 лет), из них 126 женщин и 116 мужчин; средний возраст больных БА составил 38,8 \pm 9,4 года (от 2 лет до 70 лет), женщин - 97, мужчин - 52; для больных АД средний возраст составил 38,8 \pm 9,4 (от 2 лет до 70 лет); было 55 мужчин и 53 женщины.

Все включенные участники дали согласие на исследование. Генотипирование данного образца было проведено в рамках проекта AL-202007183 «Разработка панели маркеров молекулярно - генетической диагностики, прогнозирования раннего развития и клинического течения респираторных аллергозов».

Экстракцию ДНК цельной крови больных проводили с использованием наборов QIAamp DNA Blood Kits 250 (QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA).

Для настоящего исследования были выбраны 4 полиморфизма: IL-13 (rs1800925 C/T, rs20541 G/A), IL-10 (rs1800896 A/G) и IL-18 (rs1946518 G/T) Выбор полиморфизмов был основан на информации, собранной из базы данных pubmed, касающейся проверки полиморфизмов, предполагаемой функции, известной связи с аллергией и связанных с ней фенотипов.

Общий объем реакции составил 16 мкл: из них смесь праймеров 1 мкл (дизайн праймеров и их проверка с помощью программ Primer-BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) и Oligo Analyzer 3.1 (<http://eu.idtdna.com/calc/analyzer>), праймер заказан Integrated DNA Technologies), буфер 10 мкл (QuantiNovaTM SYBR Green PCR Kit, Qiagen, Venlo, Netherlands) и интересующая ДНК 5 мкл (1-5нг на мкл). Аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию (AC-PCR) проводили на системе ПЦР в реальном времени Bio-Rad CFX96 (BioRad Laboratories, Hercules, California, USA). Амплификацию проводили по строению праймера по следующему протоколу: начальная денатурация (2 мин при 95 $^{\circ}$ C) и двухэтапная амплификация: 1-я стадия: денатурация (15 секунд при 95 $^{\circ}$ C), отжиг (от 40 секунд до 1 минуты при температуре от 63 до 66 $^{\circ}$ C), элонгация (40 секунд при 72 $^{\circ}$ C) от 7 до 10 циклов и 2-й этап: денатурация (20 секунд при 95 $^{\circ}$ C), отжиг (от 40 секунд до 1 минуты при температуре от

59 до 60°C), элонгация (40 с при 72°C) 40-43 циклов. Анализ результатов АС-ПЦР проводился с использованием программы детектора SYBR. Полученные результаты документировались в виде кривых роста детекторов SYBR в графическом режиме с использованием соответствующей программы.

Секвенирование ПЦР-фрагмента проводилось со следующим последствием: очищение ампликоны проводилось с помощью Exo SAP (GMLAG, Швейцария), реакции секвенирования проводили с использованием Big Dye Terminators 3.1 (TFS, США), продукты реакции секвенирования очищали с помощью Big Dye Xterminator (TFS, США) и продукты реакции секвенирования разделяли на генетическом анализаторе 3500 (TFS).

Анализ данных проводился с использованием стандартных статистических методов. Статистическую обработку результатов базовых данных проводили с помощью программ MS Office Excel 2016 (Microsoft).

Для расчета количества и процентного содержания различных генотипов в полиморфизмах изучаемых генов были использованы соответствующие методы, тест на равновесие Харди-Вайнберга проводился путем сравнения наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов по степени соответствия χ^2 (Реброва О.Ю., 2002). Расчет проводился с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль» на сайте «Ген Эксперт» (Россия, <https://calc.pcr24.ru/index.php>). Анализ взаимодействий между полиморфизмами проводился с использованием программного обеспечения MDR (Multifactor Dimensionality Reduction (mdr-2.0_beta_8.3; <http://www.multifactorDimensionalityreduction.org/>)). Нуклеотидные последовательности анализируемых участков гена интерлейкина депонированы в GenBank (NCBI) под номерами доступа: IL13(AF377331.2, U31120.1, U10307.1, L13029.1, X69079.1, L06801.1, NM_002188.3, NG_012090.1, AC004039.1, L42079.1.), IL10(GQ405199.1, DQ217938.1, AF418271.1, NG_012088.1, AL513315.15), IL18(NG_028143.1, EF444989.1, AP002884.5)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа частот распределения генотипных вариантов полиморфизмов обследуемым и контрольным группам представлено в 1 таблице. Частота распределения генотипных вариантов полиморфизмов rs1800925 C/T и rs20541 G/A гена IL-13 среди больных с атопическими заболеваниями носители C/C и G/G генотипов составили 17,0% и 46%, а гетерозиготного генотипа C/T и G/A - 67% и 41% соответственно, в то же время носители T/T и A/A генотипов составили 16% и 13% соответственно. Результаты исследования по полиморфизму rs1800896 A/G гена IL-10, и rs1946518 G/T гена IL-18 у больных распределены следующим образом: генотип A/A и GG - 51% и 34%, гетерозиготный генотип

A/G, GT - 29% и 53%, а гомозиготный рецессивный генотипы встречались G/G - 20% и TT - 13% соответственно.

Генотипическое распределение в группах пациентов с диагнозом АР полиморфизмов rs1800896 C/T и rs20541 G/A гена IL-13 генотипов C/C и G/G составил 14% и 48% соответственно, гетерозиготный генотип C/T и G/A - 72% и 41%, а гомозиготный T/T и A/A - генотип - 14% и 11% соответственно. А по полиморфизмам rs1800896 A/G гена IL-10 и rs1946518 G/T гена IL-18 доминантный гомозиготный генотип A/A и GG составил 49% и 32%, гетерозиготный генотип A/G - 30% и GT - 52%, а гомозиготные рецессивные генотипы встречались G/G - 21% и TT - 16% соответственно.

Генотипическое распределение полиморфизмов rs1800896 C/T и rs20541 G/A гена IL-13 генотипов C/C и G/G у больных с БА составило 26% и 45% соответственно, гетерозиготного генотипа C/T и G/A - 60% и 41%, а гомозиготного T/T и A/A -генотипов - 14% и 14% соответственно. По полиморфизму rs1800896 A/G гена IL-10 и rs1946518 G/T гена IL-18, доминантный гомозиготный генотип A/A и GG составил 58% и 32%, гетерозиготный генотип A/G - 28% и GT - 56%, а гомозиготный рецессивные генотипы встречались G/G - 14% и TT - 12%, соответственно.

Генотипные варианты полиморфизмов rs1800925 C/T и rs20541 G/A гена IL-13 среди больных с АД были распределены следующим образом, носители C/C и G/G генотипа составили 12% и 45% соответственно, а по гетерозиготным генотипам C/T- 64% и G/A-38%, в то же время носители T/T и A/A генотипа составили 24% и 17%, соответственно. Результаты исследования по полиморфизму rs1800896 A/G гена IL-10, и rs1946518 G/T гена IL-18 у больных распределены следующим образом: генотип A/A - 48% и GG - 38%, гетерозиготный генотип A/G - 27%, GT - 52%, а гомозиготные рецессивные генотипы встречались G/G - 25% и TT - 10%, соответственно.

В контрольной группе анализ частот распределения генотипов CC, CT и TT полиморфизма rs1800925 C/T гена IL-13 составили 16%, 78% и 6% соответственно. А по полиморфизму rs20541 A/G, гомозиготный генотип G/G - 52%, гетерозиготный генотип A/G - 42%, генотип A/A 6% соответственно. Результаты исследования по полиморфизму rs1800896 A/G гена IL-10, и rs1946518 G/T гена IL-18 распределены следующим образом: генотип A/A и GG - 55% и 50%, гетерозиготный генотип A/G - 32% и GT - 21%, а гомозиготные рецессивные генотипы встречались G/G - 13% и TT - 29%, соответственно.

Результаты исследований, проведенных нами по полиморфизмам трех генов IL-13, IL-10, IL-18, свидетельствуют о том, что между основной (А3) и контрольной группами статистически достоверные различия не выявлены.

Статистические значения при сравнении результатов аллельно-генотипического распределения

в группах заболеваний (АР, БА, АД) и контрольной группе представлены в таблицах № 2, 3, 4. При сравнении больных с диагнозом АР с контрольной группой по изучаемым полиморфизмам гена IL-13, IL-10 и IL-18 (2 табл.) выявлено следующее: при изучении распределения полиморфизмов гена IL-13, IL-10 достоверные значения не были ($p > 0.05$), в то время как

по полиморфизму (rs1946518) гена IL-18 выявлены статистически значимые ассоциации (генотипная модель: $p = 1.0E-7$, OR 1.67, 95% CI 0.30–0.74; доминантная модель: $p = 0.0009$, OR 1.3, 95% CI 0.30–3.31; рецессивная модель: $p = 0.004$, OR 1.3, 95% CI 0.79 - 1.27).

Таблица 1

Полиморфизмы гена IL-13 (rs1800925 и rs20541), IL-10 (rs1800896) и IL-18 (rs1946518) и их частота генотипов у больных с АР, БА и АД и контрольной группы

Абсолютные значения встречаемости генотипов их частоты						
Исследуемые группы и число наблюдений (n)	Генотипы IL-13 (rs1800925)			Генотипы IL-13 (rs20541)		
	CC	CT	TT	GG	GA	AA
АЗ (n=450)	81(17%)	293(67%)	76(16%)	214(46%)	185(41%)	51(13%)
АР (214)	31(14%)	153(72%)	30(14%)	106(48%)	90(41%)	18(11%)
БА (134)	36(26%)	78(60%)	20(14%)	61(45%)	56(41%)	17(14%)
АД (102)	14(12%)	62(64%)	26(24%)	46(45%)	39(38%)	17(17%)
Контрольная группа (n=120)	18(16%)	95(78%)	7(6%)	62(52%)	51(42%)	7(6%)
	Генотипы IL-10 (rs1800896)			Генотипы IL-18 (rs1946518)		
	AA	AG	GG	GG	GT	TT
АЗ (n=450)	226(51%)	132(29%)	92(20%)	150(34%)	248(53%)	52(13%)
АР (214)	103(49%)	64(30%)	45(21%)	68(32%)	115(52%)	31(16%)
БА (134)	75(58%)	38(28%)	21(14%)	42(32%)	78(56%)	14(12%)
АД (102)	48(48%)	28(27%)	26(25%)	39(38%)	54(52%)	9(10%)
Контрольная группа (n=120)	63(55%)	39(32%)	18(13%)	61(50%)	24(21%)	35(29%)

Таблица 2

Статистические значения при сравнении результатов аллельно-генотипического распределения в группах заболеваний (АР, БА, АД) и контрольной группе

Ген (полиморфизм)	Модель наследования	Аллель и Генотип	Проверка ассоциации и гетерогенности			
			χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
IL13 (rs1800925)	Аллели	Аллель С	1.56	0.21	0.82	0.60 – 1.12
		Аллель Т			1.22	0.89 – 1.68
	Генотипы	Генотип С/С	4.25	0.12	0.78	0.42 – 1.47
		Генотип С/Т			0.80	0.48 – 1.36
		Генотип Т/Т			2.28	1.00 – 5.18
	Доминантная	Генотип С/С	0.58	0.45	0.78	0.42 – 1.47
		Генотип С/Т+Т/Т			1.28	0.68 – 2.40
	Рецессивная	Генотип С/С+С/Т	4.01	0.05	0.44	0.19 – 1.00
Генотип Т/Т		2.28			1.00 – 5.18	
IL13 (rs20541)	Аллели	Аллель G	1.20	0.27	0.83	0.59 – 1.16
		Аллель A			1.21	0.86 – 1.70
	Генотипы	Генотип G/G	1.75	0.42	0.86	0.56 – 1.33
		Генотип G/A			0.98	0.63 – 1.53
		Генотип A/A			1.72	0.75 – 3.93
	Доминантная	Генотип G/G	0.45	0.5	0.86	0.56 – 1.33
		Генотип G/A+A/A			1.16	0.75 – 1.79
	Рецессивная	Генотип G/G+G/A	1.67	0.2	0.58	0.25 – 1.33
Генотип A/A		1.72			0.75 – 3.93	
IL10 rs1800896	Аллели	Аллель A	0.01	0.98	1.01	0.72 – 1.40
		Аллель G			0.99	0.71 – 1.38
	Генотипы	Генотип A/A	0.08	0.96	0.98	0.62 – 1.53
		Генотип A/G			1.07	0.65 – 1.75
		Генотип G/G			0.95	0.55 – 1.65
	Доминантная	Генотип A/A+A/G	0.03	0.86	1.05	0.61 – 1.81
		Генотип G/G			0.95	0.55 – 1.65
	Рецессивная	Генотип A/A	4.96	0.86	1.05	0.61 – 1.81
Генотип A/G+G/G		0.95			0.55 – 1.65	

IL18 rs1946518	Аллели	Аллель G	0.41	0.52	0.90	0.66 – 1.23
		Аллель T			1.11	0.81 – 1.51
	Генотипы	Генотип G/G	8.43	1.0E-7	0.47	0.30 – 0.74
		Генотип G/T			4.07	2.46 – 6.72
		Генотип T/T			0.47	0.28 – 0.79
	Доминантная	Генотип G/G	11.09	0.0009	0.47	0.30 – 0.74
		Генотип G/T+T/T			2.12	1.36 – 3.31
	Рецессивная	Генотип G/G+G/T	8.44	0.004	2.14	1.27 – 3.60
Генотип T/T		0.47			0.28 – 0.79	

Таблица 3

Статистические значения при сравнении результатов аллельно-генотипического распределения в группах заболеваний (АР, БА, АД) и контрольной группе

Ген (полиморфизм)	Модель наследования	Аллель и Генотип	Проверка ассоциации и гетерогенности			
			χ^2	p	OR	
					знач.	95% CI
IL13 (rs1800925)	Аллели	Аллель C	14.23	0.0002	0.49	0.34 – 0.71
		Аллель T			2.05	1.41 – 2.98
	Генотипы	Генотип C/C	17.31	0.0002	0.34	0.20 – 0.57
		Генотип C/T			2.08	1.25 – 3.44
		Генотип T/T			2.28	0.95 – 5.50
	Доминантная	Генотип C/C	16.64	5.0E-5	0.34	0.20 – 0.57
		Генотип C/T+T/T			2.97	1.75 – 5.06
	Рецессивная	Генотип C/C+C/T	3.52	0.06	0.44	0.18 – 1.06
Генотип T/T		2.28			0.95 – 5.50	
IL13 (rs20541)	Аллели	Аллель G	3.41	0.06	0.71	0.49 – 1.02
		Аллель A			1.41	0.98 – 2.04
	Генотипы	Генотип G/G	4.49	0.11	0.75	0.47 – 1.22
		Генотип G/A			0.97	0.60 – 1.58
		Генотип A/A			2.40	1.02 – 5.62
	Доминантная	Генотип G/G	1.33	0.25	0.75	0.47 – 1.22
		Генотип G/A+A/A			1.33	0.82 – 2.14
	Рецессивная	Генотип G/G+G/A	4.24	0.04	0.42	0.18 – 0.98
Генотип A/A		2.40			1.02 – 5.62	
IL10 (rs1800896)	Аллели	Аллель A	0.05	0.83	1.04	0.70 – 1.56
		Аллель G			0.96	0.64 – 1.43
	Генотипы	Генотип A/A	0.39	0.82	1.12	0.67 – 1.88
		Генотип A/G			0.84	0.48 – 1.47
		Генотип G/G			1.09	0.51 – 2.30
	Доминантная	Генотип A/A+A/G	0.05	0.83	0.92	0.43 – 1.95
		Генотип G/G			1.09	0.51 – 2.30
	Рецессивная	Генотип A/A	0.18	0.67	1.12	0.67 – 1.88
Генотип A/G+G/G		0.89			0.53 – 1.50	
IL18 (rs1946518)	Аллели	Аллель G	0.03	0.87	0.97	0.69 – 1.37
		Аллель T			1.03	0.73 – 1.45
	Генотипы	Генотип G/G	36.03	2.0E-8	0.47	0.28 – 0.76
		Генотип G/T			4.81	2.80 – 8.26
		Генотип T/T			0.34	0.18 – 0.63
	Доминантная	Генотип G/G	9.35	0.002	0.47	0.28 – 0.76
		Генотип G/T+T/T			2.15	1.31 – 3.52
	Рецессивная	Генотип G/G+G/T	12.07	0.0005	2.95	1.58 – 5.53
Генотип T/T		0.34			0.18 – 0.63	

При бронхиальной астме по полиморфизму IL10 rs1800896 с контрольными группами достоверной значимости не выявлено ($p > 0.05$). При этом значимость была обнаружена у полиморфизма rs1800925 гена IL-13 (аллельная модель: $p = 0.0002$, OR 1.27,

95% CI 0.34 -2,98; генотипная модель: $p = 0.0002$, OR 1.56, 95% CI 0.20–5,50; доминантная модель: $p = 5.0E-5$, OR 1.65, 95% CI 0.20–5.06). Тогда как по полиморфизму rs20541 гена IL-13 значимая ассоциация была по рецессивной модели ($p = 0.04$, OR 1.3, 95%

CI 0.79 - 1.27). По генам IL18 (rs1946518) значимая достоверность выявлены по следующим генотипам ($p = 2.0E-8$, OR 1.87, 95% CI 0.28–6,72), по доминантным генотипам ($p = 0.0009$, OR 1.31, 95% CI 0.30 - 3.31), и рецессивной модели ($p = 0.0005$, OR 1.64, 95% CI 0.18 - 5.53).

Общие результаты связи между полиморфизмом гена IL-13 (rs1800925, rs20541), IL-10 (rs1800896), IL-18 (rs1946518) и риском развития atopического дерматита суммированы в таблице 4. Результаты показали, что при аллельно-генотипическом распределении в группах с диагнозом АД и контрольной группой была обнаружена статистически значимая связь между геном IL13 rs1800925 в трех генетических моделях (аллельная модель: $p = 0,03$, OR 1,1, 95% CI 0,44 -

2,26, генотипная модель: $p = 0,001$, OR 1,95, 95% CI 0,28–10,97, рецессивная модель: $p = 0,0002$, OR 2,43, 95% CI 0,09–10,97), а по полиморфизмам rs20541 гена IL13 были значимы по следующим генотипным моделям ($p = 0,009$, OR 1,36, 95% CI 1,13–1,63), и рецессивной модели ($p = 0,01$, OR 1,64, 95% CI 1,13–2,40). По полиморфизму rs1800896 гена IL-10 достоверная значимость выявлена только по рецессивной модели ($p = 0,03$, OR 1,33, 95% CI 0,22 - 4,63). Кроме того, была обнаружена статистически значимая связь между IL18 rs1946518 и риском АД в трех генетических моделях (генотипная модель: $p = 6.0E-7$, OR 1,67, 95% CI 0,12–7,36, доминантная модель: $p = 0,0009$, OR 1,3, 95% CI 0,3 - 3,31, рецессивная модель: $p = 0,004$, OR 1,3, 95% CI 0,28 - 3,60).

Таблица 4

Статистические значения при сравнении результатов аллельно-генотипического распределения в группах заболеваний (АР, БА, АД) и контрольной группе

Ген (полиморфизм)	Модель наследования	Аллель и Генотип	Проверка ассоциации и гетерогенности			
			χ^2	p	OR знач.	95% CI
IL13 (rs1800925)	Аллели	Аллель С	4.91	0.03	0.65	0.44 – 0.95
		Аллель Т			1.54	1.05 – 2.26
	Генотипы	Генотип С/С	13.87	0.001	0.72	0.33 – 1.59
		Генотип С/Т			0.51	0.28 – 0.93
		Генотип Т/Т			4.64	1.96 – 10.97
	Доминантная	Генотип С/С	0.67	0.41	0.72	0.33 – 1.59
		Генотип С/Т+Т/Т			1.39	0.63 – 3.06
	Рецессивная	Генотип С/С+С/Т	13.82	0.0002	0.22	0.09 – 0.51
Генотип Т/Т		4.64			1.96 – 10.97	
IL13 (rs20541)	Аллели	Аллель G	3.91	0.05	0.67	0.45 – 1.00
		Аллель A			1.49	1.00 – 2.21
	Генотипы	Генотип G/G	6.22	0.04	0.76	0.45 – 1.28
		Генотип G/A			0.86	0.51 – 1.46
		Генотип A/A			2.93	1.22 – 7.05
	Доминантная	Генотип G/G	1.05	0.31	0.76	0.45 – 1.28
		Генотип G/A+A/A			1.31	0.78 – 2.20
	Рецессивная	Генотип G/G+G/A	6.18	0.01	0.34	0.14 – 0.82
Генотип A/A		2.93			1.22 – 7.05	
IL10 (rs1800896)	Аллели	Аллель A	3.73	0.05	0.66	0.43 – 1.01
		Аллель G			1.51	0.99 – 2.30
	Генотипы	Генотип A/A	4.72	0.09	0.77	0.44 – 1.36
		Генотип A/G			0.76	0.41 – 1.41
		Генотип G/G			2.22	1.07 – 4.63
	Доминантная	Генотип A/A+A/G	0.79	0.37	0.77	0.44 – 1.36
		Генотип G/G			1.29	0.74 – 2.26
	Рецессивная	Генотип A/A	4.67	0.03	0.45	0.22 – 0.94
Генотип A/G+G/G		2.22			1.07 – 4.63	
IL18 (rs1946518)	Аллели	Аллель G	0.78	0.38	1.19	0.81 – 1.73
		Аллель T			0.84	0.58 – 1.23
	Генотипы	Генотип G/G	11.86	6.0E-7	0.62	0.37 – 1.05
		Генотип G/T			4.14	2.33 – 7.36
		Генотип T/T			0.25	0.12 – 0.54
	Доминантная	Генотип G/G	11.09	0.0009	0.47	0.30 – 0.74
		Генотип G/T+T/T			2.12	1.36 – 3.31
	Рецессивная	Генотип G/G+G/T	8.44	0.004	2.14	1.27 – 3.60
Генотип T/T		0.47			0.28 – 0.79	

Известно, что atopическое заболевание характеризуется гетерогенностью и не имеет единого иммунологического механизма [Custovic A. Custovic, D.2020// Werfel T. Allam, J. P.2016// Tokura Y., Hayano S.2022].

Наше исследование генетических ассоциаций показывает, что ген IL-13 связан с развитием бронхиальной астмы и atopического дерматита по полиморфизму rs1800925 в аллельной модели и полиморфизму rs20541 в генотипической и рецессивной модели, поскольку IL-13 является наиболее частым изучаемым генетическим изменением у пациентов с atopическими расстройствами. В настоящее время известно, что имеются убедительные доказательства того, что при АД IL-13 гораздо сильнее экспрессируется в пораженной коже и оказывает большое влияние на функцию эпидермального барьера и местный иммунный ответ. [Omranina M. Eslami, M. M.2020// Bieber T.2020].

Из литературы известно, что IL-10 участвует в патофизиологическом механизме многих заболеваний, поскольку регулирует как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Генотип -1082AA чаще встречается при бронхиальной астме, а генотип -1082GG чаще встречается при туберкулезе и болезни Крона по сравнению с контрольной группой [Trifunović J. Miller, L.,2015]. Однако наше исследование не выявило значимого значения в группе бронхиальной астмы, тогда как в группе atopического дерматита оно было связано по рецессивному типу.

Результаты нашего исследования выявили достоверную связь между полиморфизмом rs1946518 гена IL-18 и всеми группами исследования. Статистический анализ показал, что полиморфизм IL-18 rs1946518 достоверно идентифицируются при трех типах наследования (генотипическом, доминантном и рецессивном). Многие исследовательские работы показали, что IL-18 является мощным активатором В-клеток и важным регулятором как врожденных, так и приобретенных иммунных ответов [Zhang H. Wang, J.2018//].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты показали, что изученные нами полиморфизмы являются факторами риска

развития аллергии. Однако для подтверждения и расширения этих результатов необходимы дальнейшие исследования среди различных категорий населения нашей страны. Понимание генетических факторов и молекулярных путей, которые способствуют нарушению иммунного ответа Th2, будет полезно в будущей разработке новых таргетных терапевтических подходов для прогноза, профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akdis C. A. Arkwright, P. D., Brügger, M. C., Busse, W., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // *Allergy*. – 2020. – Т. 75. – №. 7. – С. 1582-1605.
2. Akdis M. Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K. et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Т. 138. – №. 4. – С. 984-1010.
3. Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis // *Allergy*. – 2020. – Т. 75. – №. 1. – С. 54-62.
4. Cheng D. Hao, Y., Zhou, W., & Ma, Y. The relationship between interleukin-18 polymorphisms and allergic disease: a meta-analysis // *BioMed Research International*. – 2014. – Т. 2014.
5. Cosmi L. Liotta, F., Maggi, L., & Annunziato, F. Role of type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2017. – Т. 17. – С. 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0735-9>
6. Custovic A. Custovic, D., Kljaić Bukvić, B., Fontanella, S., & Haider, S. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march // *Expert review of clinical immunology*. – 2020. – Т. 16. – №. 9. – С. 873-881.
7. Gandhi N. A., Pirozzi G., Graham N. M. H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases // *Expert review of clinical immunology*. – 2017. – Т. 13. – №. 5. – С. 425-437.
8. Gulati K. Guhathakurta, S., Joshi, J., et al. Cytokines and their role in health and disease: a brief overview // *Moj Immunol*. – 2016. – Т. 4. – №. 2. – С. 00121. <https://doi.org/10.1111/imr.12620>