

УДК 575.174.015.3:616.5-002

**РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА ЦИТОКИНОВ В
ФОРМИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

Валова Я.В.^{1,2}, Кутлина Т.Г.¹, Мухаммадиева Г.Ф.¹, Каримов Д.О.¹, Идиятуллина Э.Ф.¹

1-ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

2- ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Уфа, Россия

Цель работы заключалась в оценке роли полиморфизма генов семейства цитокинов с риском развития бронхиальной астмы. Анализ полиморфизма генов цитокинов проведен методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК в режиме реального времени. Статистический анализ проводили с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йетса. В результате исследования установлено, что у больных бронхиальной астмой аллель Т и генотип ТТ полиморфного варианта rs3939286 гена IL-33 встречается чаще, чем у лиц контрольной группы. Полученные результаты дают основание предполагать вовлеченность генов цитокинов в развитие бронхиальной астмы.

Ключевые слова: полиморфизм генов, бронхиальная астма

**THE ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF CYTOKINE FAMILY GENES IN
DEVELOPING BRONCHIAL ASTHMA IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Valova Y.V.^{1,2}, Kutlina T.G.¹, Mukhammadiyeva G.F.¹, Karimov D.O.¹, Idiatullina E.F.¹

1- Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

2- Bashkir State University, Ufa, Russia

The aim of the work was to determine the role of gene polymorphism of the cytokine at the risk of developing bronchial asthma. The analysis of polymorphism of cytokine genes was carried out by polymerase chain reaction of DNA synthesis in real time. Statistical analysis was carried out using the χ^2 criterion, taking into account the Yates amendments. The study has shown that in patients with bronchial asthma the T allele and the TT genotype of the polymorph variant rs3939286 of the IL-33 gene are more common than in the control group. The results suggest that cytokine genes are involved in the development of bronchial asthma.

Key words: gene polymorphism, bronchial asthma

Бронхиальная астма (БА) – хроническое респираторное заболевание, характеризующееся непроходимостью, воспалением и аллергической реакцией дыхательных путей, возникающей в ответ на различные раздражители [2]. Данная патология относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний

органов дыхания. По данным мировой статистики, БА встречается более чем у 5% населения, заболеваемость варьирует от 1 до 30% в различных регионах. БА является многофакторным заболеванием, это значит, что в развитие болезни вносят вклад как внутренние факторы, обуславливающие более высокую или более низкую степень предрасположенности человека к развитию бронхиальной астмы, так и внешние факторы, которые либо провоцируют развитие заболевания, либо способствуют ее обострению.

К внутренним факторам относят генетическую предрасположенность, атопию, пол и расовую/этническую принадлежность. Внешними факторами, как правило, являются домашние аллергены, внедомашние аллергены (пыльца, грибы), профессиональные сенсibilизаторы, респираторные инфекции и другие [4].

В развитых странах БА является наиболее распространенным профессиональным заболеванием дыхательной системы. Среди взрослых около 10% заболевших астмой имеют профессиональную причину заболевания [1]. БА, возникающая в результате воздействия неблагоприятных факторов производственной среды, значительно увеличивает экономические затраты, связанные с временной или постоянной утратой трудоспособности рабочих. Сохранить здоровье и трудоспособность работающих, а также существенно снизить экономические затраты, связанные с компенсациями пострадавшим, можно путем определения генетических маркеров риска развития данной патологии и последующего внедрения молекулярно-генетических методов в систему диагностики.

Цель работы заключалась в поиске ассоциаций полиморфных вариантов генов семейства цитокинов с риском развития бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили образцы ДНК 140 пациентов, страдающих БА, находившихся на стационарном лечении в клинике ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» г. Уфы и 341 неродственный индивид, не имеющий признаков бронхолегочной и аллергической патологии на момент сбора материала, проживающий в Республике Башкортостан. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической венозной крови классическим методом фенольно-хлороформной экстракции. Для генотипирования полиморфных локусов исследуемых генов применялись локуспецифические олигонуклеотидные праймеры и зонды, разработанные с помощью программы PrimerQuest (Integrated DNA Technologies, Inc.). Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Statistica v.6.0, Microsoft Excel. Для сравнения частот генотипов и аллелей в исследуемых группах применялся двусторонний критерий χ^2 . Различия между группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs3939286 гена IL-33 в общей выборке больных БА и в контрольной группе показал, что аллель T и образованный им гомозиготный генотип TT достоверно чаще встречались в группе больных, по сравнению с контрольной выборкой ($\chi^2=3,71$, $p=0,05$; OR=1,42 ; 95%CI 1,01-1,99 и $\chi^2=4,73$, $p=0,03$; OR=2,85; 95%CI

1,18-6,86 соответственно). Напротив, аллель С статистически значимо чаще встречался в группе здоровых индивидов (81,96%), тогда как его частота в группе больных БА составила 76,2% ($\chi^2=3,714$; $p=0,054$; $OR=0,707$; 95%CI 0,504-0,992). Обнаружены ассоциации полиморфного варианта rs1800925 гена *IL-13* со степенью тяжести заболевания. У носителей генотипа СТ наблюдается более тяжелое течение БА, чем у носителей генотипа СС, который определял более легкое течение заболевания ($\chi^2=6,03$, $p=0,01$; $OR=3,8$; 95%CI 1,26-11,7 и $\chi^2=4,49$, $p=0,03$; $OR=0,32$; 95%CI 0,11-0,92 соответственно).

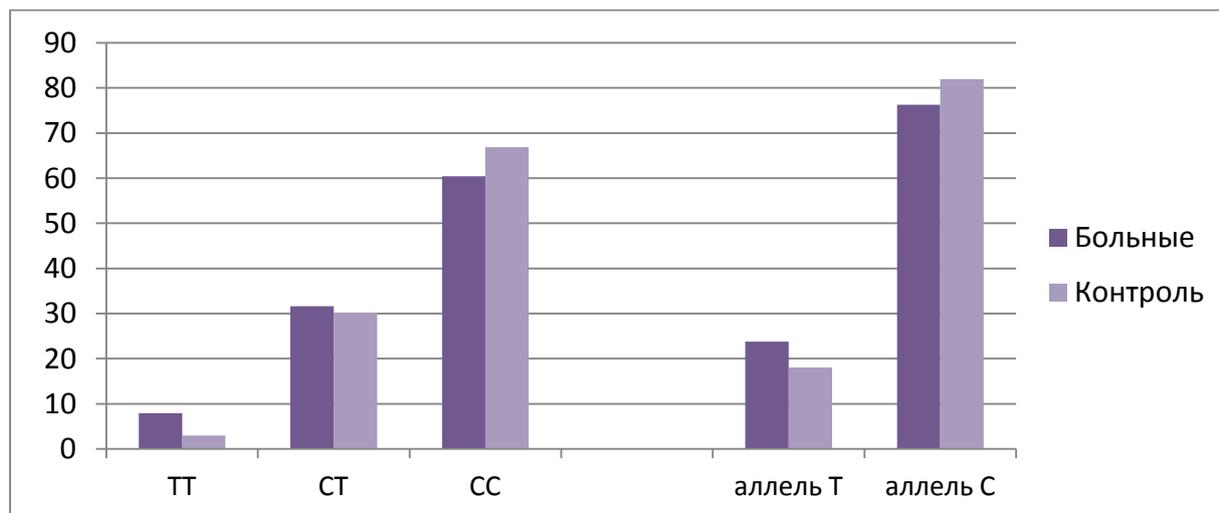


Рисунок 1. Распределение частот аллелей и генотипов гена *IL-33* в исследуемых группах

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800925 гена *IL-13* в общей выборке больных БА и в контрольной группе не показал статистически значимых различий. Однако при сравнении групп больных, различающихся по степени дыхательной недостаточности, было обнаружено, что генотип СТ достоверно чаще встречался в группе больных со 2 степенью дыхательной недостаточности, тогда как частота генотипа СС напротив была достоверно выше в группе больных с 1 степенью дыхательной недостаточности ($\chi^2=8,0$, $p=0,0056$; $OR=5,7$; 95%CI 1,58-22,7 и $\chi^2=4,5$, $p=0,03$; $OR=0,33$; 95%CI 0,09-0,91 соответственно).

Полученные данные согласуются с результатами других исследователей. Многие авторы отмечают важную роль генов интерлейкинов, в частности *IL-33* и *IL-13*, в патогенезе таких заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит и др. [3, 5]. Результаты недавних исследований показали, что полиморфный локус rs3939286 гена *IL-33* ассоциирован с аллергическим дерматитом и аллергическим ринитом [6].

Таким образом, в результате проведенного исследования были показано, что полиморфный вариант гена *IL-33* (rs3939286) ассоциирован с риском развития БА в Республике Башкортостан.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и Республики Башкортостан в рамках научного проекта №16-16-02008.

Список литературы:

1. Арсентьева, И. Л., Арсентьева Н. Л. Современные представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении бронхиальной астмы / И. Л. Арсентьева, Н. Л. Арсентьева // Медицинские новости. – 2011. – № 5.
2. Бакумов, П. А. Профессиональная бронхиальная астма / П. А. Бакумов и др. // Лекарственный вестник. – 2014. – Т. 8. – № 1. – С. 18 - 30.
3. Кобякова, О. С., Кулманакова И. М. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с atopической бронхиальной астмой // Генетика. – 2002. – Т. 38. – № 12.
4. Лунин А. А. Бронхиальная астма. Пособие для врачей / А. А. Лунин и др. // Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия. – 2003.)
5. Фрейдин М. Б., Пузырев В. П. Синтропные гены аллергических заболеваний // Генетика. – 2010. – Т. 46. – № 2. – С. 255 - 261
6. Новые возможности в прогнозировании риска развития профессиональных аллергических заболеваний / А. У. Шагалина, А. Б. Бакиров, Л. М. Масыгутова, Д. О. Каримов // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31. – № 5.