

УДК 575.174.015.3:616

**ПОИСК МАРКЕРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ rs1800925 ГЕНА IL-13
И rs7216389 ГЕНА ORMDL**

Кутлина Т.Г., Валова Я.В., Мухаммадиева Г.Ф., Каримов Д.О., Кабирова Э.Ф., Борисова А.И.

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

Проведен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs1800925 гена IL-13 и rs7216389 гена ORMDL у пациентов ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». В исследовании было использовано 87 образцов ДНК больных бронхиальной астмой (БА) с различной степенью тяжести дыхательной недостаточности. При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800925 гена IL-13 у носителей генотипа СТ наблюдается более тяжелая степень дыхательной недостаточности, чем у носителей генотипа СС ($\chi^2=8,26$, $p=0,005$; $OR=5,75$; $95\%CI$ 1,77-18,64 и $\chi^2=4,6$, $p=0,03$; $OR=0,31$; $95\%CI$ 0,11-0,83, соответственно). Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs7216389 гена ORMDL статистически значимого различия между группами не показал.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, интерлейкин13, гасдермин В

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**SEARCH FOR RISK MARKERS FOR DEVELOPING RESPIRATORY INSUFFICIENCY
BASED ON THE STUDY OF POLYMORPHIC OPTIONS rs1800925 OF THE IL-13
GENE AND rs7216389 OF THE ORMDL GENE**

Kutlina T.G., Valova YA. V., Mukhammadiyeva G.F., Karimov D.O., Kabirova E.F., Borisova A.I.

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

Comparative analysis of the distribution of alleles and genotypes of the polymorphic variants rs1800925 of the IL-13 gene and rs7216389 of the ORMDL gene in patients of the Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology was carried out. The study used 87 DNA samples of patients with bronchial asthma (BA) with varying degrees of respiratory failure severity. When comparing the frequencies of alleles and genotypes of the rs1800925 polymorphic variant of the IL-13 gene, carriers of CT genotype have a more severe degree of respiratory failure than carriers of the CC genotype ($\chi^2 = 8,26$, $p = 0,005$; $OR = 5,75$; $95\% CI$ 1, 77-18,64 and $\chi^2 = 4,6$, $p = 0,03$; $OR = 0,31$; $95\% CI$ (0,11-0,83, respectively). Analysis of the frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus rs7216389 of the ORMDL gene showed no statistically significant differences between the groups.

Key words: respiratory failure, bronchial asthma, interleukin13, gasdermin B

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Дыхательная недостаточность (ДН) – неспособность дыхательной системы обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови [3]. Наиболее широко на практике распространено следующее определение: ДН – патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) меньше 60 мм рт. ст. и/или парциальное напряжение углекислого газа (P_{aCO_2}) больше 45 мм рт. ст.. В литературе также встречаются определения, в которых основными критериями ДН выступают другие уровни газов артериальной крови: например, P_{aO_2} ниже 55 мм рт. ст., а P_{aCO_2} – выше 50 мм рт. ст. Однако, нужно учесть, что в этих случаях речь идет о выраженной ДН, и упускаются из вида ранние стадии ДН [5]. Нельзя упускать из виду, что газовый состав артериальной крови у определенного человека зависит от многих факторов: фракции кислорода во вдыхаемом воздухе, барометрического давления, положения тела и возраста пациента и др. На сегодняшний день обобщенные данные об эпидемиологии ДН практически отсутствуют, однако есть данные о распространенности отдельных ее форм. По приблизительным оценкам в промышленно развитых странах число больных хронической ДН, которым требуется проведение кислородотерапии или респираторной поддержки в домашних условиях, составляет около 8–10 человек на 10 тыс. населения [1]. Распространенность же бронхиальной астмы (БА) довольно высока – около 5–10% общего населения Земли, при этом в течение жизни до 3–5% всех больных переносят тяжелое обострение БА (тяжесть обострения обусловлена выраженностью острой ДН), которое при отсутствии своевременной помощи и адекватной терапии может закончиться смертельным исходом [2]. Существует несколько типов классификаций ДН: по скорости развития, по патогенезу, по анатомическому принципу, по степени тяжести. Классификация ДН по степени тяжести основана на газометрических показателях (табл. 1). Данная классификация является универсальной и имеет большое практическое значение. Так, II степень ДН предполагает обязательное назначение кислородотерапии, а при III степени чаще всего требуется респираторная поддержка [4].

Таблица 1

Классификация ДН по степени тяжести

Степень ДН	P_{aO_2} , мм рт. ст.	SaO_2 , %
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	< 40	< 75

Обозначение: SaO_2 – насыщение гемоглобина кислородом.

Интерлейкин13 (ИЛ13) – один из основных по значимости цитокинов в патогенезе БА. Изначально предполагали, что ИЛ-13 играет ту же роль в развитии аллергического воспаления, что и ИЛ-4, за исключением того, что ИЛ-4 обладает способностью влиять на дифференцировку Т лимфоцитов, а у ИЛ-13 такой способности не обнаружено. Однако, было выяснено, что ИЛ-13 является мощным индуктором макрофагального, эозинофильного и лимфоцитарного ответа и связан с развитием фиброза дыхательных путей, повышенной бронхореактивностью и активацией слизеобразующих клеток. В исследованиях было продемонстрировано, что другие цитокины, такие как ИЛ-9, модулируют свои эффекты в легких через свою способность индуцировать ИЛ-13, и,

таким образом, ИЛ-13 является конечной точкой приложения Th2опосредованных воспалительных эффектов [5]. Вышеизложенные данные свидетельствуют о важной роли гена *IL13* в патогенезе астмы.

Дыхательная недостаточность является следствием сложного взаимодействия между факторами окружающей среды и генетическими факторами. Было выявлено большое количество генов, принимающих участие в патогенезе данного заболевания. Из числа подобных генов наименее изученным остается ген *ORMDL*. Ген *ORMDL* кодирует белок гасдермин В. Эти белки участвуют в многочисленных клеточных процессах, которые связаны с ростом и прогрессией опухолей, в дифференцировке клеток, в управлении клеточным циклом и апоптозом. Роль гасдермина В при развитии аллергических заболеваний, в частности при ДН до сих пор не ясна, но известно, что гасдермин В участвует в терминальной дифференцировке эпителиальных клеток. *ORMDL*, возможно, также играет важную роль в пролиферации стволовых клеток.

Исследования показали как положительные, так и отрицательные ассоциации между полиморфным вариантом rs7216389 гена *ORMDL* и аллергическими заболеваниями. В исследовании Галантера с соавт., популяция пуэрториканцев показала положительную ассоциацию полиморфного варианта rs7216389 с бронхиальной астмой, в то время как популяция афроамериканцев и мексиканцев показала отрицательную ассоциацию. Учитывая неоднозначность результатов исследований ассоциации полиморфизмов гена *ORMDL* с аллергическими заболеваниями в различных популяциях, анализ полиморфного локуса rs7216389 в выборке больных ДН, проживающих на территории Республики Башкортостан представляется актуальным.

Целью данной работы было изучение ассоциации полиморфных вариантов rs1800925 гена *IL13* и rs7216389 гена *ORMDL* в группах больных БА с различной степенью тяжести дыхательной недостаточности.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования служили образцы ДНК 87 пациентов, страдающих БА, находившихся на стационарном лечении в клинике ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» г. Уфы. 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. Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800925 гена *IL-13* представлены в таблице 2.

Таблица 2
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs1800925 гена IL-13 в группах больных БА с различной степенью тяжести дыхательной недостаточности

Генотипы	ДН2 и ДН3		ДН1		χ^2	p	OR	CI - 95%
	абс.	%	абс.	%				
СС	28	46,67	20	74,07	4,60	0,032	0,31	0,11 - 0,83
СТ	30	50,00	4	14,81	8,26	0,005	5,75	1,77 - 18,64
ТТ	2	3,33	3	11,11	0,89	0,346	0,28	0,04 - 1,76
Т	34	28,33	10	18,52	1,41	0,235	1,74	0,79 - 3,85
С	86	71,67	44	81,48	1,41	0,235	0,58	0,26 - 1,27

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800925 гена *IL-13* между выборками больных с разной степенью дыхательной недостаточности были обнаружены достоверные различия. У носителей генотипа СТ наблюдается более тяжелая степень дыхательной недостаточности, чем у носителей генотипа СС, который определяет более легкую степень дыхательной недостаточности при данном заболевании ($\chi^2=8,26$, $p=0,005$; $OR=5,75$; $95\%CI$ 1,77-18,64 и $\chi^2=4,6$, $p=0,03$; $OR=0,31$; $95\%CI$ 0,11-0,83, соответственно).

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs7216389 гена *ORMDL* представлены в таблице 3.

Таблица 3
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs7216389 гена ORMDL в группах больных БА с различной степенью тяжести дыхательной недостаточности

Генотипы	ДН2 и ДН3		ДН1		χ^2	p	OR	CI – 95%
	абс.	%	абс.	%				
СС	22	30,56	4	26,67	0,00	0,992	0,83	0,24 – 2,89
СТ	32	44,44	8	53,33	0,12	0,731	1,43	0,47 – 4,36
ТТ	18	25,00	3	20,00	0,01	0,937	0,75	0,19 – 2,96
С	76	52,78	16	53,33	0,02	0,885	1,02	0,47 – 2,25
Т	68	47,22	14	46,67	0,02	0,885	0,98	0,45 – 2,15

В результате проведенного анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs7216389 гена *ORMDL* статистически значимого различия между группами больных БА с различной степенью тяжести дыхательной недостаточности не

установлено. В выборке с ДН1 преобладает генотип СТ с частотой 53,33%, по сравнению с ДН2 и ДН3 – 44,44% ($\chi^2=0,12$; $p=0,731$; $OR=1,43$; 95% CI 0,47-4,36).

Выводы:

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1800925 в группах больных БА с различной степенью тяжести дыхательной недостаточности выявил статистически достоверные различия: у носителей генотипа СТ наблюдается более тяжелая степень дыхательной недостаточности, чем у носителей генотипа СС ($\chi^2=8,26$, $p=0,005$; $OR=5,75$ и $\chi^2=4,6$, $p=0,03$; $OR=0,31$, соответственно). В анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs7216389 гена *ORMDL* статистически достоверных различий не выявлено.

Список литературы:

- 1 Авдеев, С.Н. / Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / С. Н. Авдеев // под ред. Чучалина А.Г. - М., 2004. - С. 136-157.
- 2 Авдеев, С.Н., Чучалин Д.Г.//Хронические обструктивные болезни легких/под ред. Чучалина Д.Г. - М., 1998. - С. 249 - 274.
- 3 Зильбер, А.П. / Дыхательная недостаточность/ А. П. Зильбер. - М., 1989. - С. 87-88.
- 4 Ассоциация полиморфизма гена IL13 с развитием бронхиальной астмы у жителей Республики Башкортостан / Т.Г. Кутлина, Я. В. Валова, Д. О. Каримов, Г.Ф. Мухаммадиева // Биология будущего : материалы студенческой научной конференции. – Уфа. – 2018. – С. 36-37.
- 5 Чучалин, А. Г. / Неотложные состояния. Диагностика и лечение. Справочное руководство // А. Г. Чучалин, С.Н. Авдеев; под ред. Чазова Е.И. - М., 2002. - С. 173 - 183.
- 6 Поиск маркеров риска развития аллергического ринита на основе изучения полиморфного варианта rs7216389 гена GSDMB / М. М. Шаймухаметова, Т. Г. Кутлина, Д. О. Каримов, А. У. Шагалина, А.Б. Бакиров / // Медицина труда и экология человека. - 2015. - № 4. С. 238-241.
- 7 Greene K.E., Peters J.I. // Clin. Chest Med. - 1994. - V. 15. - P. 1.

Поступила/Received: 07.11.2018

Принята в печать/Accepted: 16.11.2018