

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И ОСТРЫЙ БРОНХИТ У ДЕТЕЙ

GENES POLYMORPHISM AND ACUTE BRONCHITIS IN CHILDREN

**O. Pikuza
F. Rizvanova
E. Generalova
O. Kravcova**

Summary. Objective. To study the polymorphism of pro- and anti-inflammatory interleukin genes in children with acute bronchitis.

Methods. The main group included 110 children aged 6–15 years with acute bronchitis. The control group included 163 healthy schoolchildren. DNA samples for the study were obtained from peripheral venous blood and epithelial cells scraped from the oral mucosa.

Results. Significant differences were revealed between the group of children with bronchitis and control group according to the TNFA gene polymorphism. Significant differences in the main group depending on age are shown: predominance of the allele (–174) G of the il6 gene ($p < 0.05$) at the age of 6 years, and among children aged 7–11 years, the allele (–174) C the il6 gene dominated ($p = 0.044$). In a subgroup of patients under the age of 6 years, there was a decrease in the frequency of detection of the genotype (–174) C/C the il6 gene.

Conclusions. The results obtained can become the basis for determining prognostic markers of recurrence of acute bronchitis with further development of individualized treatment and prevention programs.

Keywords: children, acute bronchitis, gene polymorphism, cytokines, TNFA, IL6, IL4, IL1B.

Пикуза Ольга Ивановна

Д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
olgap@mail.ru

Ризванова Фарида Фаритовна

Канд. мед. наук, доцент ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный университет»
frizvanova@gmail.com

Генералова Елена Владимировна

Канд. мед. наук, доцент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
elena_generalova@rambler.ru

Кравцова Ольга Александровна

Канд. биол. наук, доцент ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный университет»
kravc@yandex.ru

Аннотация. Цель. Изучить полиморфизм генов про- и противовоспалительных интерлейкинов у детей с острым бронхитом.

Методы. В основную группу было включено 110 детей в возрасте 6–15 лет с диагнозом острый бронхит. В контрольную группу вошли 163 условно-здоровых школьника аналогичного возраста. Образцы ДНК для исследования были получены из периферической венозной крови и эпителиальных клеток соскоба со слизистой оболочки полости рта.

Результаты. Выявлены достоверные различия между группой детей с бронхитом и контролем по полиморфизму гена TNFA. Показаны значимые различия в основной группе в зависимости от возраста: преобладание аллеля (–174) G гена il6 ($p < 0,05$) в возрасте до 6 лет, а среди детей в возрасте 7–11 лет доминировал аллель (–174) C гена il6 ($p = 0,044$). В подгруппе пациентов в возрасте до 6 лет было отмечено уменьшение частоты выявления генотипа (–174) C/C гена il6.

Выводы. Полученные результаты могут стать основой для определения прогностических маркеров рецидивирования острого бронхита с дальнейшей разработкой индивидуализированных программ лечения и профилактики.

Ключевые слова: дети, острый бронхит, полиморфизм генов, цитокины, TNFA, IL6, IL4, IL1B.

Введение

В течение многих лет в центре внимания педиатров традиционно находится проблема болезней респираторной системы. По данным официальной статистики, они занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости детского населения [1, с. 64–67]. В большинстве случаев проникновение па-

тогена ограничивается верхними дыхательными путями и, соответственно, заболевание протекает нетяжело. Однако, уровень госпитализации детей по поводу острых бронхолегочных заболеваний достигает 30%. Довольно высокой остается и частота повторных заболеваний респираторного тракта [2, с. 82–84]. Между тем, повторные острые респираторные инфекции способствуют формированию хронических заболеваний

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса (+3953) T/C гена *il1b* в группах исследования

Аллели Генотипы	Бронхит (N=39)	Контроль (N=163)	OR	p
C	0,5769	0,4908	0,03	0,214
T	0,4231	0,5092	0,04	0,234
CC	0,307	0,2454	0,07	0,219
CT	0,5385	0,4908	0,02	0,314
TT	0,1538	0,2638	0,54	0,0478

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса (-308) A/G гена *tnfa* в группах исследования

Аллели Генотипы	Бронхит (N=40)	Контроль (N=110)	OR	p
A	0,575	0,486	0,07	0,219
G	0,425	0,513	0,05	0,212
AA	0,25	0,036	2,49	0,0008
AG	0,65	0,908	0,21	0,060
GG	0,1	0,063	0,03	0,231

и могут определить неудовлетворительное качество здоровья ребенка [3, с. 1497].

Учитывая вышесказанное, вполне закономерно, что при изучении заболеваний органов дыхания у детей в последние годы пристальное внимание уделяется исследованию их патогенетических механизмов. При этом особое значение придается оценке роли про- и противовоспалительных цитокинов и исследованию генов, контролирующих их активность. Это позволит в будущем выявлять предрасположенности к развитию бронхолегочной патологии и, соответственно, проводить раннюю целенаправленную профилактику, а также персонализировать терапию [4, с. 41–44].

Однако, на сегодняшний день отмечается явный дефицит подобных исследований, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Изучить полиморфизм генов про- и противовоспалительных интерлейкинов у детей с острым бронхитом.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 273 ребенка в возрасте 6–15 лет. В соответствии с состоянием здоровья дети были распределены в 2 группы:

- ♦ основная группа — в нее было включено 110 детей с диагнозом острый бронхит.

- ♦ контрольная группа — состояла из 163 условно-здоровых школьников.

Все участники исследования прошли полное клиническое и инструментально-лабораторное обследование.

Образцы ДНК для исследования были получены из периферической венозной крови и эпителиальных клеток соскоба со слизистой оболочки полости рта. Амплификация полиморфных локусов проводилась методом SSP-PCR с использованием специфичных праймеров.

Результаты

Анализ распределения частот выявляемости аллелей и генотипов по полиморфизму (+3953) T/C провоспалительного интерлейкина *il1b* показал отсутствие значимых различий между группами исследования. В то же время, было установлено, что генотип (+3953) **TT** значимо реже выявлялся в основной группе (OR=0,53, 95% ДИ (0,21–0,79)) (табл. 1)

Следовательно, генотип (+3953) **TT** способствует предотвращению формирования острого бронхита.

Изучение частот выявляемости аллелей и генотипов по полиморфизму (-308) A/G гена провоспалительного цитокина *tnfa* у пациентов в группах исследования позволило установить достоверные различия. Так, у де-

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса (-590) C/T на *il4* в группах исследования

Аллели Генотипы	Бронхит (N=98)	Контроль (N=148)	OR	P
C	0,685	0,665	0,04	0,786
T	0,314	0,334	0,01	0,896
CC	0,444	0,432	0,22	0,092
CT	0,481	0,466	0,03	0,867
TT	0,074	0,101	0,07	0,875



Рис. 1. Сопоставление частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -308A/G гена *tnfa* в группах больных исследования

Примечание: планки погрешностей отражают 95% ДИ.

тей основной группы была более высокая, чем в контроле, частота генотипа (-308) AA (табл. 2).

Следовательно, данный генотип можно расценивать как маркер более высокого риска развития острого бронхита (OR=2,49; 95% ДИ (1,0-7,8)).

Генотип (-308) AG гена *tnfa*, очевидно, напротив, имел защитный эффект в плане развития острого бронхита (OR=0,21; 95% ДИ (0,1-0,7)). В нашем исследовании была выявлена меньшая частота генотипа (-308) A/G у пациентов основной группы, чем в контрольной. Следовательно, этот полиморфизм можно считать маркером риска развития острого воспаления в дыхательной системе для носителей аллеля (-308) G (рис. 1).

При сопоставлении распределения частот встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму (-590)

C/T гена цитокина *il4* в группах исследования значимых различий выявлено не было (табл. 3).

Следовательно, этот полиморфизм не оказывает существенного влияния на риск формирования острого воспалительного процесса в дыхательной системе.

Как известно, у ребенка на риск развития практически любого патологического процесса оказывает возраст. Не являются исключением и заболевания респираторного тракта. Между тем, выявление взаимосвязи маркеров генов-кандидатов формирования острого бронхита в разных возрастных группах может стать основой для формирования групп риска по развитию рецидивирующего бронхита.

С этой целью мы сопоставили распределение частот аллелей и генотипов у детей основной группы в зави-

Таблица 5. Распределение частот полиморфизма –174CG гена ИЛ-6 в возрастных подгруппах пациентов с острым бронхитом

Аллели генотипы	Возрастные группы			P
	до 6 лет (n=26)	7–11 лет (n=48)	12–15 лет (n=32)	
C	0,269	0,647	0,522	0,044
G	0,730	0,352	0,477	0,05
CC	0,076	0,549	0,477	0,009
CG	0,384	0,196	0,090	0,21
GG	0,538	0,254	0,431	0,34

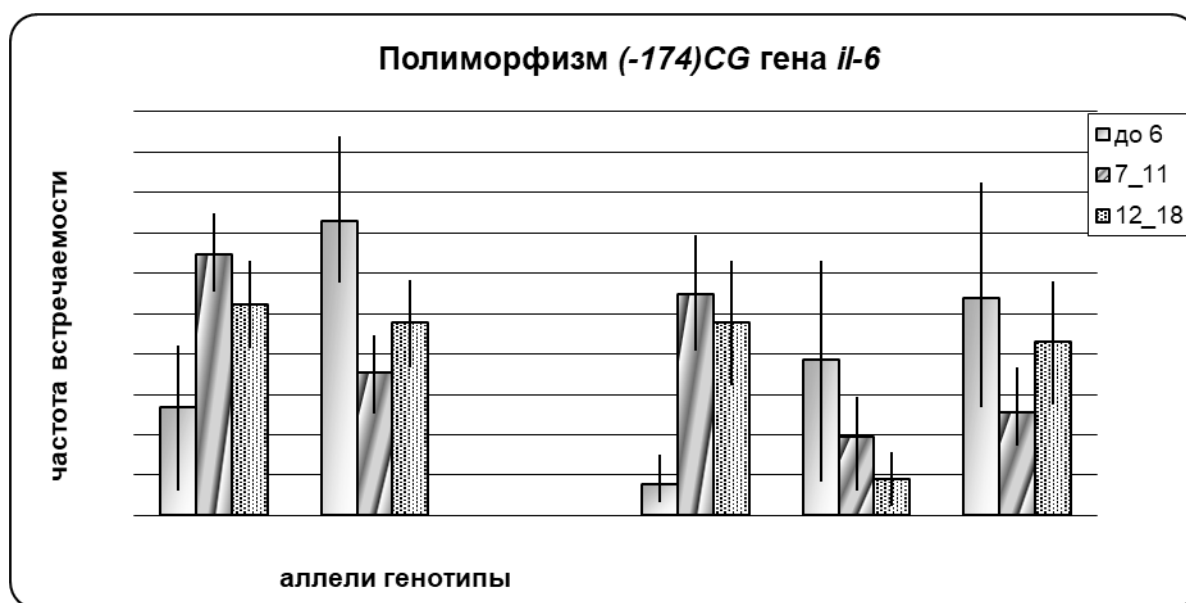


Рис. 2. Сопоставление частот аллелей и генотипов в основной группе в зависимости от возраста пациентов

Примечание: планки погрешностей отражают 95% ДИ.

симости от возраста: до 6 лет, от 6 до 11 лет и 12 лет и старше. Достоверные различия были отмечены лишь по полиморфизму –174CG гена *il6* (табл. 5).

Как следует из данных таблицы, среди детей с острым бронхитом в возрастной группе до 6 лет отмечалось доминирование аллеля (–174) *G* гена *il6*, при одновременном сокращении частоты выявляемости генотипа (–174) *C/C*. Среди детей в возрастной подгруппе от 7 до 11 лет отчетливо преобладал аллель (–174) *C* (рис.2).

Следовательно, у детей в возрастной группе младше 6 лет аллель (–174) *C* и генотип (–174) *C/C*, вероятно имеют защитный характер. Между тем, у детей старше 6 лет генотип (–174) *C/C* можно считать маркером риска развития острого бронхита ($OR=12,78$; 95% ДИ (3,5–14,1)) ($p=0,0091$).

Обсуждение

На первый взгляд, проблема острых заболеваний дыхательной системы у детей достаточно подробно освещена в современной литературе. Однако, генетические основы респираторной патологии у детей остаются изученными недостаточно. Весьма многообещающим подходом в изучении генетических основ ряда заболеваний является изучение генов-кандидатов, которые ассоциируются с предрасположенностью к их формированию [5, с. 116–117].

Результаты ряда исследований, проведенных в последние годы, позволили установить определенные гены-кандидаты, ассоциированные с развитием болезней дыхательной системы [6, с. 49; 7, с. 32–40]. К ним причисляют гены, чьи продукты экспрессии потенциально способны играть роль в развитии воспаления в респиратор-

ном тракте. Среди таких генов-кандидатов пристальное внимание привлекают гены про- и противовоспалительных цитокинов [8, с. 59–62; 9, с. 61–65]. Более того, по данным исследований полиморфизм генов цитокинов может иметь значение не только для оценки предрасположенности к развитию болезней респираторного тракта, но и для разработки стратегии и тактики лечения. Например, при решении вопроса о применении антицитокиновых препаратов. Очевидно, характер воспалительного ответа может варьировать в широких пределах в зависимости от набора высоко- и низкопродуцирующих вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов, что способствует формированию про- и противовоспалительного генотипов. Кроме того, анализируя доступную литературу, можно прийти к выводу, что у пациентов с «противовоспалительным» генотипом применение блокаторов синтеза противовоспалительных цитокинов будет весьма высокоэффективно, а для пациентов с «провоспалительным» генотипом, напротив, не окажет значимого эффекта [10, с. 561–568; 11, с. 3–15].

Однако, большинство опубликованных на сегодняшний день исследований генетических аспектов болезней органов дыхания сосредоточены на obstructивных либо хронических болезнях респираторного тракта. При этом детям с острым бронхитом внимания практически не уделяется. Между тем, повторные эпи-

зоды острого бронхита могут повлечь за собой развитие сенсibilизации и аллергических состояний, например, бронхиальной астмы [12, с. 167–170].

В нашей работе установлены генетические факторы, в значительной степени определяющие предрасположенность к развитию воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Выявление их взаимосвязи с регуляцией воспаления может стать основой для разработки прогностических критериев формирования рецидивов острого бронхита, а также новых высокоэффективных подходов к лечению и профилактике заболеваний респираторного тракта.

Заключение

На основании данных, полученных в исследовании, можно прийти к выводу, что у детей генотипы *GA* полиморфизма (-308) *G/A* гена *tnfa* и *CT* полиморфизма ($+3953$) *C/T* гена *il1b* имеют защитный характер в отношении развития острого бронхита. У детей старше 6 лет с генотипом *CC* полиморфизма (-174) *C/G* гена *ib* отмечается более высокий риск развития острого бронхита. Соответственно, для оценки риска формирования острого бронхита у детей рекомендуется генотипирование полиморфизма генов цитокинов в качестве дополнительного критерия предиктивной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с.
2. Закирова У.И. Прогнозирование развития и диспансерное наблюдение детей с рецидивирующим бронхитом с учетом клинико-генетических особенностей заболевания // Журнал теоретической и клинической медицины. 2018. № 3. С. 82–84.
3. Зайцева О.В. Профилактика и лечение рецидивирующих инфекционных заболеваний дыхательных путей у детей. // РМЖ. 2014. вып. 21. С. 1497.
4. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А., Кравцова О.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. 2010. № 45. С. 41–44
5. Байгозина Е.А., Совалкин В.И. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомальной пневмонии // Пульмонология. 2008. № 1. С. 116–117.
6. Корытина Г.Ф. Молекулярно-генетический анализ наследственной предрасположенности к хроническим заболеваниям органов дыхания: автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. Уфа, 2012. 49 с.
7. Испаева Ж.Б., Бекмагамбетова Р.Б. Гены и роль генетических факторов участвующих в развитии бронхиальной астмы (обзор литературы) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021. № 2. С. 32–40
8. Селиверстова Е.Н., Сергиенко Д.Ф., Башкина О.А. и др. Клинико-диагностическое и прогностическое значение гена ИЛ-4 при рецидивирующем течении синдрома бронхиальной обструкции у детей // Астраханский медицинский журнал. 2019. № 2. С. 59–62
9. Казакова А.В., Уварова Е.В., Лимарева Л.В. и др. Особенности полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у девочек, предрасположенных к частым респираторным заболеваниям // Вестник РГМУ. 2019. № 6. С. 61–65
10. Mira J.P., Cariou A., Grall F. et al Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study // JAMA. 1999. Vol. 282 (6). P. 561–8.
11. Puneet P., Moochhala S., Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2005. Vol. 288. № 1. P. 3–15
12. Иванова О.Н. Лечение детей с рецидивирующими бронхитами // Евразийское Научное Объединение. 2019. № 11–3 (57). С. 167–170.

© Пикуза Ольга Ивановна (olgarp@mail.ru), Ризванова Фарида Фаритовна (frizvanova@gmail.com),

Генералова Елена Владимировна (elena_generalova@rambler.ru), Кравцова Ольга Александровна (kravc@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»