

## ПРЕДИКТОРНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

© 2019 г. М. С. Долгополов\*, Е. В. Просекова

\*E-mail: gades.med@mail.ru

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»  
Минздрава РФ, Владивосток, Россия

Поступила: 22.02.2019. Принята: 04.03.2019

В настоящее время, не смотря на значительное число исследований, актуальными остаются вопросы изучения полиморфизмов генов, ассоциированных с регуляцией иммунного гомеостаза при аллергических заболеваниях. Цель работы включала анализ частоты встречаемости вариаций генотипов интерферона-гамма и интерлейкина-4 у детей с бронхиальной астмой и здоровых сверстников. В результате проведенного исследования установлено значительное преобладание гетерозиготного варианта гена IL-4 в группе здоровых детей и группе сверстников с БА, гаплотип СС превалирует у здоровых сверстников. При анализе генетической вариации гена IFN $\gamma$  протективный эффект выявлен при гаплотипе ТТ и гетерозиготном варианте АТ в отношении риска развития бронхиальной астмы. Результаты исследования позволяют рекомендовать гаплотип ТТ в качестве протективного маркера развития аллергической БА. В исследованиях установлена предикторная значимость полиморфизмов генов IFN $\gamma$  и IL-4 при бронхиальной астме у детей.

**Ключевые слова:** генетические предикторы, бронхиальная астма, полиморфизм генов цитокинов

DOI: 10.31857/S102872210006585-8

Адрес: 690106 Владивосток, проспект Острякова, 2, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии. Долгополов Максим Сергеевич. Тел.: 8242375508 (моб.). E-mail: gades.med@mail.ru

### Авторы:

Долгополов М. С., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, аспирант ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия;

Просекова Е. В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Бронхиальная астма (БА) мультифакториальное заболевание, в патогенезе которого особое место занимает генетически обусловленные нарушения иммунного гомеостаза [1, 2, 3]. Риск развития бронхиальной астмы ассоциирован

с определенными аллельными вариантами генов в генотипе, продукты которых участвуют в цитокиновой регуляции иммунного ответа. Дисбаланс в функционировании системы цитокинов обуславливают риск развития и реализации аллергических заболеваний, влияет на продолжительность и интенсивность воспалительных реакций [1–4].

Полиморфизм гена интерлейкин-4 (IL-4) в промоторной области С590Т приводит к усилению активности гена и повышению продукции самого цитокина, активирующего синтез Ig E. Оппозитным действием в регуляции иммунного процесса при атопических аллергических заболеваниях обладает интерферон-гамма (IFN $\gamma$ ) [4, 5]. Значимость отдельных локусов в процесс реализации заболевания, модулируется влиянием генетического окружения и воздействием факторов окружающей среды [1, 2, 4].

**Цель исследования:** анализ частоты встречаемости вариаций генотипов IFN $\gamma$  и IL-4 у детей с бронхиальной астмой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено у 90 детей (в возрасте от 3 до 11 лет) с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы и 30 здоровых сверстников. Материалом исследования являлась венозная кровь. ДНК выделяли с помощью набора «GeneJET Genomic DNA Purification Kit» с дальнейшей оценкой генотипа IL-4 C-590T аллель-специфической полимеразной цепной реакцией. Детекцию участков ДНК осуществляли методом электрофореза в 2% агарозном геле и визуализировали в ультрафиолетовом спектре. Для анализа вариантов полиморфизма 874 А/Т гена IFN $\gamma$  использовали метод ПЦР в реальном времени по технологии TaqMan.

Для обработки цифровых данных использовали методы описательной и при распределении отличном от нормального с коэффициентом вариации CV>30% непараметрической статистики, корреляционного анализа (критерий  $\chi^2$ ). Объем выполненных исследований и валидные статистические методы позволили оценить результаты с достоверностью и критическим уровнем значимости  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов оппозитных цитокинов в группе здоровых детей без отягощенной аллергической наследственности выявил следующую структуру генотипов IL-4: гомозиготный СС – 74% и ТТ – 4,3%, гетерозиготный ТС – 21,7%. У пациентов с бронхиальной астмой частота встречаемости генотипа СС у 10%, ТС и ТТ по 45%. Критерий достоверности  $\chi^2$  составил – 14.630, что определило  $p < 0,01$  и статистически сильную связь носительства варианта -590Т при уровне значимости  $p < 0,001$ . Распределение вариаций генотипов IFN $\gamma$  в контрольной группе детей без ал-

лергопатологии соответствовало: гомозиготный вариант АА – 13%, ТТ – 30% и гетерозиготный АТ – 57%. У детей с бронхиальной астмой установлено следующее распределение АА – 62,5%, ТТ – 17,5% и 20% варианта АТ. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 28.062. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p = 0,01$  составляет 9.21.

В результате проведенного исследования установлено значительное преобладание гетерозиготного варианта гена IL-4 в группе здоровых детей и группе сверстников с БА, гаплотип СС превалирует у здоровых сверстников. При анализе генетической вариации гена IFN $\gamma$  протективный эффект выявлен при гаплотипе ТТ и гетерозиготном варианте АТ в отношении риска развития бронхиальной астмы. Результаты исследования позволяют рекомендовать гаплотип ТТ в качестве протективного маркера развития аллергической БА.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lauener R. Genetics of asthma. EAACI Global Atlas of Asthma. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2013, 23–24.
2. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Фолиант, СПб 2018, 512. [Simbirtsev A. S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. Folio, St. Petersburg 2018, 512.]
3. Lambrecht B. N., Hammad H. The immunology of asthma. Nat. Immunol. 2015, 16, 45–56.
4. Смольникова М. В., Фрейдлин М. Б., Смирнова С. В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. Медицинская иммунология. 2017, 19(5), 605–614. [Smolnikova M. V., Freidin M. B., Smirnova S. V. Cytokine genes as genetic markers of controlled and uncontrolled atopic bronchial asthma. Medical Immunology. 2017, 19(5), 605–614.]
5. Tang L., Lin H. G., Chen B. F. Association of IL-4 promoter polymorphisms with asthma: a metaanalysis. GenetMolRes. 2014, 13(1), 1383–1394.

**PREDICTOR SIGNIFICANCE OF POLYMORPHISMS  
OF INTERFERON GAMMA AND INTERLEUKIN4 GENES  
IN CHILDREN IN BRONCHIAL ASTHMA**

© 2019 M. S. Dolgopolov\*, E. V. Prosekova

\*E-mail: gades.med@mail.ru

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russia*

**Received:** 22.02.2019. **Accepted:** 04.03.2019

At present, in spite of a considerable number of studies, the questions of studying the polymorphisms of genes associated with the regulation of immune homeostasis in allergic diseases remain relevant. The aim of the work included the analysis of the frequency of occurrence of variations in the interferon-gamma and interleukin-4 genotypes in children with asthma and healthy peers. As a result of the study, a significant prevalence of the heterozygous variant of the  $IL-4$  gene was found in the group of healthy children and the peer group with BA, the haplotype CC prevails in healthy peers. When analyzing the genetic variation of the  $IFN\gamma$  gene, a protective effect was revealed in the haplotype of TT and the heterozygous variant of AT in relation to the risk of developing bronchial asthma. The results of the study allow us to recommend haplotype TT as a protective marker for the development of allergic BA. The studies established the predictor significance of polymorphisms of the  $IFN\gamma$  and  $IL-4$  genes in children with bronchial asthma.

*Key words:* genetic predictors, bronchial asthma, cytokine gene polymorphism

**Authors:**

**Dolgopolov M. S.**, ✉ Teaching Assistant of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russia. **E-mail:** gades.med@mail.ru;

**Prosekova E. V.**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russia.