

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL4 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Харлап А.Ю., Хотько Е.А.

*Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра биологической химии, г. Минск*

Ключевые слова: полиморфизм, ХОБЛ, IL-4.

Резюме: в работе исследовалась ассоциация полиморфизма rs2243250 гена IL-4 с риском развития хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Беларусь.

Resume: the study investigated the associations of polymorphism rs2243250 of the IL-4 gene with the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in residents of the Republic of Belarus.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – мультифакторное заболевание, патогенез которого включает миграцию клеток воспаления в легкие с помощью цитокинов и их рецепторов. Было показано, что одним из цитокинов, способствующим развитию ХОБЛ является интерлейкин 4 (IL-4), гиперпродукция которого способствует развитию ХОБЛ. Одной из причин измененного синтеза цитокина могут являться изменения в структуре гена, кодирующего белковый продукт. Показано, что полиморфизм rs2243250 в гене IL-4 усиливает связывание ядерных факторов транскрипции с промоторной областью гена, что приводит к наработке цитокина [1-3].

Цель: выявить ассоциацию полиморфизма rs2243250 гена IL-4 с риском развития хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Беларусь.

Задачи: 1. Сравнить распределение частот генотипов с равновесием Харди-Вайнберга; 2. Проанализировать выборки на предмет статистически значимых отличий в распределении частот генотипов; 3. Провести сравнение рисковости значимости с использованием доминантной модели наследования.

Материал и методы. Клиническое обследование и диагностика проводились на базе учреждения здравоохранения «Минский консультационно-диагностический центр». Материалом для исследования служила сыворотка крови 95 человек с ХОБЛ и 95 клинически здоровых лиц. Выделение ДНК из лимфоцитов осуществлялось с использованием набора NucleoSpin Blood для очистки ДНК из образцов крови согласно методике производителя (MACHERY-NAGEL, Германия). Полученные пробы ДНК хранились при температуре -20°C. Определение полиморфизма генов проводили методом полимеразной цепной реакции «в реальном времени» с помощью детектирующего амплификатора ДТ-322 («ДНК-Технология», РФ) с использованием TaqMan-зондов. Регистрация «дикой» или «мутантной» аллели проводилась в программе q-PCR на основании появления флуоресценции не позже 32 цикла амплификации.

Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга проводились помощью пакета программ Microsoft Office Excel. Выборки сравнивали путем составления таблиц сопряженности и вычисления критерия хи-квадрат в программе SPSS Statistics 23. Риск развития ХОБЛ в зависимости от

носительства генотипа определяли с помощью показателя отношения шансов (ОШ), при условии, что значения 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ) не пересекали 1. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При анализе распределения частот генотипов полиморфизма rs2243250 IL4 отклонений от равновесия Харди-Вайнберга как в группе пациентов (таблица 1), так и в группе здоровых лиц (таблица 2) выявлено не было, что указывает на репрезентативность исследуемых выборок.

Табл.1. Результаты теста Харди-Вайнберга для пациентов с ХОБЛ(rs2243250)

Генотип	Пациенты с ХОБЛ	HWE	Хи-квадрат	p
C/C	64,2%	62,1%	0,785	0,676 (>0,05)
C/T	28,4%	32,6%		
T/T	7,4%	5,3%		

Табл.2. Результаты теста Харди-Вайнберга для здоровых лиц(rs2243250)

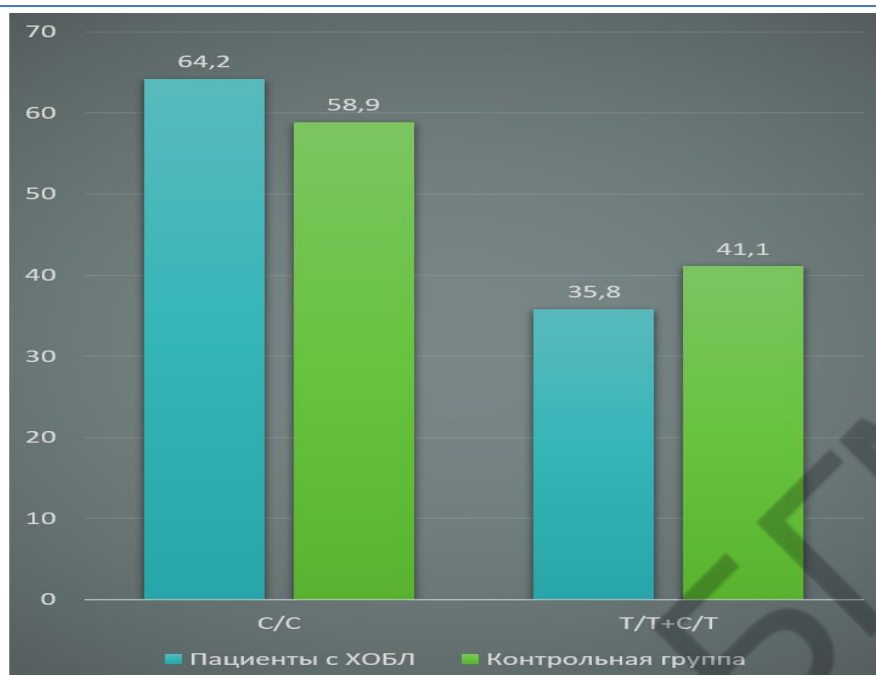
Генотип	Пациенты с ХОБЛ	HWE	Хи-квадрат	p
C/C	58,9%	62,1%	0,808	0,668 (>0,05)
C/T	37,9%	32,6%		
T/T	3,2%	5,3%		

Далее было проведено сравнение рисковости значимости генетических факторов с использованием доминантной модели наследования в отношении полиморфизма. Биологический смысл такой модели заключается в том, что при доминантном наследовании вероятность развития ХОБЛ одинакова для носителей всех генотипов (гомо- и гетерозигот), где присутствует доминантная аллель.

Сравнение частот генотипов полиморфизма rs2243250 (диаграмма 1) в обследуемой выборке с частотами в группе здоровых лиц не выявило существенных различий между исследуемыми группами (таблица 3). Рассчитанный 95%ДИ, соответствующий показателю ОШ, составил 0,446-1,438, что свидетельствует об отсутствии ассоциации данного полиморфного локуса с риском развития ХОБЛ у белорусов.

Табл.3. Анализ рисковости значимости полиморфного локуса rs2243250 гена IL4 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Носительство генотипов	Пациенты с ХОБЛ, %	Здоровые лица, %	χ^2	p	ОШ	95%ДИ
T/T + C/T	35,8	41,1	0,556	0,456	0,800	0,446-1,438
C/C	64,2	58,9				



Диагр. 1 – Распределение частот генотипов для rs2243250

Выводы: отсутствует статистически значимая ассоциация полиморфного варианта rs2243250 гена цитокина IL-4 с риском развития ХОБЛ у жителей Республики Беларусь.

Литература

1. Ganguly K., Upadhyay S., Schulz H. Impaired resolution of inflammatory response in the lungs of JF1/Msf mice following carbon nanoparticle instillation / K. Ganguly, S. Upadhyay, H. Schulz // National Center for Biotechnology Information – 1988. – № 2. – С. 27-30.
2. Scantamburlo G., Vanoni S., Dossena S. Interleukin-4 induces CpG site-specific demethylation of the pendrin promoter in primary human bronchial epithelial cells / G. Scantamburlo, S. Vanoni, S. Dossena // National Center for Biotechnology Information – 1988. – № 2. – С. 245-250.
3. Kubo F., Ariestanti, D. M., Nobuhiro N. Loss of the adhesion G-protein coupled receptor ADGRF5 in mice induces airway inflammation and the expression of CCL2 in lung endothelial cells / F. Kubo, D. M. Ariestanti, N. Nobuhiro // National Center for Biotechnology Information – 1988. – № 2. – С. 146-151.