

*А. Ю. Харлап*

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ IL4 И ЕГО РЕЦЕПТОРА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*Научный руководитель ассист. Е. А. Хотько*

*Кафедра биологической химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A. Y. Kharlap*

## IL4 GENE AND ITS RECEPTOR POLYMORPHISM IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*Tutor assistant E. A. Khotko*

*Department of Biological Chemistry,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В работе исследовалась ассоциация полиморфизмов rs1801275 гена цитокинового рецептора IL4R и rs2243250 гена IL-4 с риском развития хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Беларусь.

**Ключевые слова:** полиморфизм, ХОБЛ, IL-4, IL-4R.

**Resume.** The study investigated the associations of polymorphisms rs1801275 of the IL4R gene and rs2243250 of the IL-4 gene with the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in residents of the Republic of Belarus.

**Keywords:** polymorphism, COPD, IL-4, IL-4R.

**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). Функциональная активность молекулы зависит как от самого IL-4, так и от рецептора (IL4R), с которым происходит комплементарное связывание. Модификация структуры одного из участников лиганд-рецепторного взаимодействия, а также количество синтезируемого белка могут быть связаны с наличием однонуклеотидных замен в генах, кодирующих эти белковые молекулы. Так, полиморфизм IL4R rs1801275 приводит к замене глутамина на аргинин в 551 положении цитоплазматического домена зрелого белка, что оказывает существенное влияние на специфическое связывание с IL-4. Ещё одним полиморфизмом, ассоциированным с ХОБЛ, является rs2243250 в структуре гена IL-4, который усиливает связывание ядерных факторов транскрипции с промоторной областью гена и приводит к наработке цитокина [1-3].

**Цель:** выявить ассоциацию полиморфизмов rs1801275 гена цитокинового рецептора IL4R и 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  $-20^{\circ}\text{C}$ . 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 флюоресценции не позже 32 цикла амплификации.

Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга проводили в программе Ген-эксперт. 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 ОШ, при условии, что значения ДИ95% не пересекали 1. Результаты считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При анализе распределения частот генотипов полиморфизма rs1801275 IL4R 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. Анализ для полиморфизма rs2243250 гена IL4 дал схожие результаты для пациентов с ХОБЛ (таблица 3) и здоровых лиц (таблица 4).

**Табл. 1.** Результаты теста Харди-Вайнберга для пациентов с ХОБЛ (rs1801275)

Генотип	Пациенты с ХОБЛ	HWE	Хи-квадрат	p
A/A	31,6%	24,2%	1,523	0,467 ( $>0,05$ )
A/G	62,1%	70,5%		
G/G	6,3%	5,3%		

**Табл. 2** Результаты теста Харди-Вайнберга для здоровых лиц (rs1801275)

Генотип	Пациенты с ХОБЛ	HWE	Хи-квадрат	p
A/A	16,9%	24,2%	1,816	0,403 ( $>0,05$ )
A/G	78,9%	70,5%		
G/G	4,2%	5,3%		

**Табл. 3.** 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. 4.** Результаты теста Харди-Вайнберга для здоровых лиц (rs2243250)

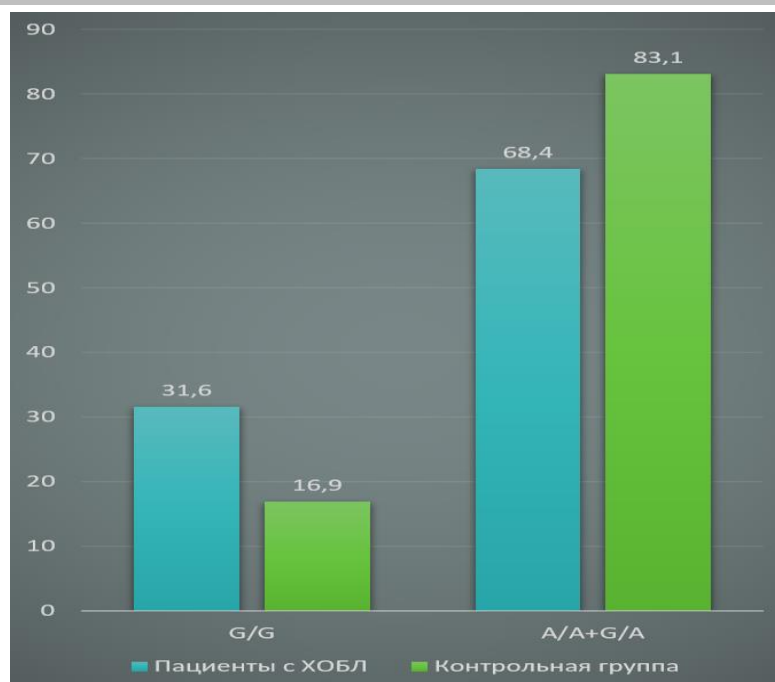
Генотип	Пациенты с ХОБЛ	HWE	Хи-квадрат	p
C/C	58,9%	62,1%	0,808	0,668 (>0,05)
C/T	37,9%	32,6%		
T/T	3,2%	5,3%		

Далее было проведено сравнение рисковой значимости генетических факторов с использованием доминантной модели наследования в отношении полиморфизма. Биологический смысл такой модели заключается в том, что при доминантном наследовании значение признака (вероятности развития ХОБЛ) одинаково для всех генотипов (гомо- и гетерозигот), где присутствует доминантная аллель. После анализа частотного распределения был также рассчитан показатель отношения шансов и соответствующий 95%-ный доверительный интервал с целью количественной оценки взаимосвязи полиморфизма с развитием заболевания.

Сравнение частот генотипов полиморфизма rs1801275 в обследуемой выборке с частотами в группе здоровых лиц выявило существенные различия между исследуемыми группами (таблица 5). Так, среди здоровых лиц процент носителей аллели G составлял 83,1%, в то время как среди лиц, страдающих ХОБЛ, этот показатель был равен 68,4% (диаграмма 1). После анализа частотного распределения был также рассчитан показатель отношения шансов для полиморфизма rs1801275 (таблица 5). В результате полученных нами данных, ОШ составило 0,439 (95%ДИ=0,220-0,875,  $\chi^2=5,622$ ,  $p=0,018$ ). Это свидетельствует о пониженном риске развития ХОБЛ у гетеро- и гомозиготных носителей с аллелью G в 2,28 раза.

**Табл. 5.** Анализ рисковой значимости полиморфного локуса rs1801275 гена IL4R в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Носительство генотипов	Пациенты с ХОБЛ, %	Здоровые лица, n %	$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
A/A + G/A	68,4	83,1	5,622	0,018	0,439	0,220-0,875
G/G	31,6	16,9				

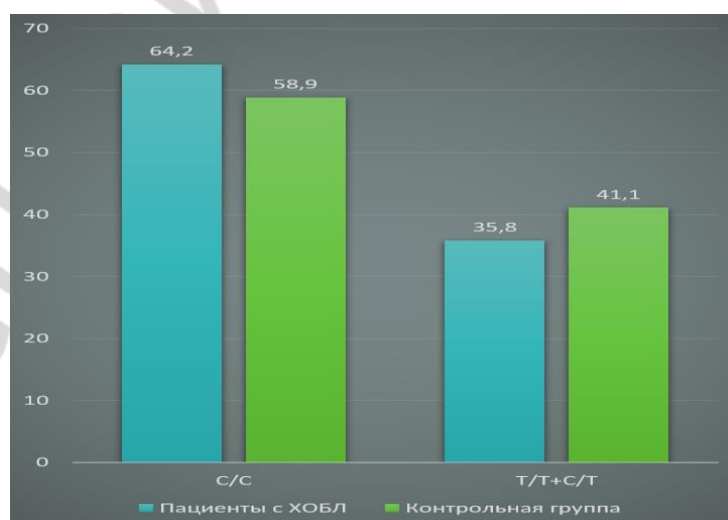


Диагр. 1. – Распределение частот генотипов для rs1801275

Однако сравнение частот генотипов для полиморфизма rs2243250 (диаграмма 2) значимых отличий не выявило (таблица 6), что указывает на отсутствие ассоциации с риском развития ХОБЛ у белорусов.

Табл. 6. Анализ рисковости значимости полиморфного локуса rs2243250 гена IL4 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Носительство генотипов	Пациенты с ХОБЛ, %	Здоровые лица, n %	$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
T/T + C/T	35,8	41,1	0,556	0,456	-	-
C/C	64,2	58,9				



Диагр. 2. – Распределение частот генотипов для rs2243250

### **Выводы:**

1 Носительство минорной аллели G полиморфного варианта rs1801275 гена цитокинового рецептора IL4R ассоциировано со снижением вероятности развития ХОБЛ в 2,28 раза ( $p=0,018$ ; ОШ=0,439; 95%ДИ<1) у жителей Республики Беларусь.

2 Полиморфный вариант rs2243250 гена цитокина IL-4 не ассоциирован с вероятностью 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 pndrin 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.

РЕПОЗИТОРИЙ