

Г.В. Шабаев

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ESR1 И IL6 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ**

Научный руководитель: ассист. Е.А. Хотько

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

G.V. Shabaev

**POLYMORPHISM OF THE ESR1 AND IL6 GENES
IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Tutor: assistant E.A. Khotko

Department of Biological Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – полидетерминированное заболевание, для которого характерно аномальное воспаление легочной ткани вследствие воздействия патогенных частиц и газов. Носительство различных полиморфных вариантов генов, кодирующих медиаторы воспаления и рецепторы к ним может существенно влиять на вероятность развития ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, полиморфизм генов, интерлейкин-6, эстрогеновый рецептор 1.

Resume. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an overdetermined disease characterized by abnormal inflammation of the lung tissue due to exposure to pathogenic particles and gasses. The carriage of various polymorphic variants of genes encoding inflammatory mediators and receptors for them can significantly affect the likelihood of COPD development.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, gene polymorphism, interleukin-6, estrogen receptor 1.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – это многофакторное заболевание, которое развивается в результате воздействия на легкие вредных газов и частиц у людей, имеющих генетическую предрасположенность [1]. Смертность от данного заболевания составляет более 3 миллионов человек в год – около 6% случаев мировой смертности. В Республике Беларусь заболеваемость находится на уровне 574,1 случая на 100 000 взрослого населения [2].

Характерной особенностью патогенеза при ХОБЛ являются выраженные воспалительные процессы в легочной паренхиме. Воспалительные клетки синтезируют интерлейкины, которые усиливают хемотаксис лейкоцитов в легочную ткань. Различные мутации, в том числе однонуклеотидные замены, в генах, кодирующих провоспалительные интерлейкины и противовоспалительные медиаторы, могут приводить к аномальному усилению или снижению выработки данных молекул и, соответственно, изменять интенсивность воспаления. Одним из медиаторов, принимающих участие в развитии воспалительных процессов при ХОБЛ, является интерлейкин-6 (IL6). Этот белок синтезируется активированными макрофагами, Т-клетками, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, глиоцитами [3]. Он является одним из важнейших медиаторов острой фазы

воспаления, стимулирует лейкоцитопоз, пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток [3]. На поверхности клеток интерлейкин-6 связывается с гетеродимерным рецепторным комплексом, называемым рецептор цитокинов I типа, состоящим из двух трансмембранных белков – рецептора IL-6 и gp130 (или CD130) [3].

Цитогенетическое расположение гена IL-6 – 7p15.3. Индукция экспрессии гена контролируется посредством многочисленных регуляторных сайтов в промоторе. Особенно важным для индукции экспрессии гена интерлейкина-6 является регуляторный сайт связывания универсального ядерного фактора транскрипции «каппа-би» (NF-κB), через который запускается синтез иРНК интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли-α [4].

В промоторе гена IL-6 обнаруживаются различные однонуклеотидные полиморфизмы. Один из них – rs1800795 (-174G>C), характеризуется появлением цитозина (C) в 174 положении вместо гуанина (G). Подобные полиморфизмы могут изменять эффективность транскрипции гена и, соответственно, количество вырабатываемого интерлейкина-6.

Ген ESR1 располагается на хромосоме 6q25.1 и кодирует рецептор эстрогена 1. Рецептор содержит N-концевой лиганд-независимый домен трансактивации, центральный ДНК-связывающий домен, шарнирный домен и C-концевой лиганд-зависимый домен трансактивации. В ядре эстрогеновый рецептор 1 типа может образовывать гомодимер или гетеродимер с рецептором эстрогена 2. Белок, кодируемый этим геном, регулирует транскрипцию многих генов, в том числе генов, кодирующих цитокины, участвующие в воспалении при ХОБЛ [5, 6].

Полиморфизм rs2234693 ESR1 расположен в первом интроне, характеризуется заменой тимина (T) на цитозин (C). Такая однонуклеотидная замена изменяет экспрессию гена ESR1 за счет изменения связывания с фактором транскрипции, а также путем усиления альтернативного сплайсинга иРНК ESR1 [5, 6].

Цель: установить наличие связи полиморфизмов rs2234693 (-397T>C) гена эстрогенового рецептора 1-го типа (ESR1) и rs1800795 (-174G>C) гена интерлейкина-6 (IL6) с вероятностью развития хронической обструктивной болезни лёгких.

Задачи:

1. Сравнить распределение частот генотипов по полиморфизмам rs2234693 и rs1800795 в группе пациентов с ХОБЛ и группе здоровых лиц.
2. Проанализировать выборки на предмет статистически значимых отличий в распределении частот генотипов между группами пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц.
3. Рассчитать показатель отношения шансов для носителей генотипов, содержащих минорные аллели, rs2234693 ESR1 и rs1800795 IL6.

Материал и методы. Клиническое обследование и диагностика проводились на базе учреждения здравоохранения «Минский клинический консультативно-диагностический центр». Были составлены две выборки исследуемых лиц: опытная – 95 пациентов с ХОБЛ, контрольная – 95 человек без патологий дыхательной системы. У всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. Для получения ДНК осуществлялся забор крови. Выделение ДНК из лимфоцитов проводилось 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 проводилось методом ПЦР «в реальном времени» с помощью детектирующего амплификатора ДТ-322 («ДНК-Технология», РФ) с использованием TaqMan-зондов. Регистрация мажорной или минорной аллели проводилась в программе q-PCR на основании флюоресценции не позже 32 цикла амплификации. Для статистической обработки данных использовались программы «IBM SPSS Statistics 23» и «Microsoft Excel». Для сравнительной оценки носительства генотипов и аллелей у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей вычисляли критерий χ^2 . Для оценки связи того или иного генотипа и аллели с вероятностью развития ХОБЛ рассчитывали параметр отношения шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервала (ДИ). Статистически значимыми принимали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При анализе распределения частот генотипов полиморфизма rs2234693 ESR1 не обнаружено отклонений от равновесия Харди-Вайнберга ни в группе пациентов ($\chi^2=2,44$, $p=0,118$), ни в группе здоровых лиц ($\chi^2=0,04$, $p=0,834$), что свидетельствует о репрезентативности исследуемых выборок. Соответствие частот встречаемости генотипов полиморфного локуса rs1800795 IL-6 ожидаемому распределению также свидетельствует о репрезентативности выборок ($\chi^2=1,37$, $p=0,241$ для пациентов с ХОБЛ и $\chi^2=3,4$, $p=0,065$ для клинически здоровых лиц).

Проведенное сравнение частот распределения генотипов rs2234693 между изучаемыми группами показало, что среди лиц, страдающих ХОБЛ, 59,0% являются носителями генотипов с аллелью С, в то время как среди здоровых лиц такое носительство встречается лишь в 35,8% случаев ($\chi^2=10,20$, $p=0,002$). Рассчитанный показатель отношения шансов свидетельствует о повышении вероятности развития ХОБЛ у носителей генотипов с аллелью С в 2,6 раза (95%ДИ=1,4–4,6) (таблица 1).

Табл. 1. Вероятность развития ХОБЛ при полиморфных вариантах гена ESR1

Генотип	Пациенты,% (N)	Здоровые лица, % (N)	χ^2	p	ОШ	95%ДИ
C/C, C/T	59,0 (56)	35,8 (34)	10,2	0,002	2,6	1,4-4,6
T/T	41,0 (39)	64,2 (61)			0,2	0,1-0,7

Также выявлены значимые различия в частоте встречаемости генотипов rs1800795 у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей ($\chi^2=6,78$, $p=0,010$). Для этого полиморфного локуса характерна ассоциация генотипа CC с пониженной в 2,5 раза вероятностью развития заболевания (ОШ= 0,4; 95%ДИ=0,2-0,8) (таблица 2).

Табл. 2. Вероятность развития ХОБЛ при полиморфных вариантах гена IL6

Генотип	Пациенты,% (N)	Здоровые лица, % (N)	χ^2	p	ОШ	95%ДИ
C/G, G/G	81,1 (77)	64,2 (61)	6,78	0,01	2,4	1,2-4,6
C/C	18,9 (18)	35,8 (34)			0,4	0,2-0,8

Выводы:

1. Носительство генотипов с аллелью С полиморфного варианта rs2234693 гена эстрогенового рецептора 1-го типа ассоциировано с повышением вероятности

развития ХОБЛ в 2,6 раза у жителей Республики Беларусь.

2. Носительство генотипа СС полиморфного варианта rs1800795 гена интерлейкина 6 ассоциировано со снижением вероятности развития ХОБЛ в 2,5 раза у жителей Республики Беларусь.

Литература

1. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease / С. Yuan et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1385-1393.

2. В группе риска – пациенты с астмой и ХОБЛ [Электронный ресурс] / Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» – Режим доступа: <http://www.rnrcpf.by/ru/belorusskoe-respiratornoe-obschestvo-/2020-05-06-09-04-25.html>. (дата обращения: 15.03.22.).

3. Tanaka, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto. // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2014. – Vol. 6. – №10. – P. 1-16.

4. Tumor necrosis factor- α induced the release of interleukin-6 from endometriotic stromal cells by the nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinase pathways / N. Yamauchi et al. // *Fertility and Sterility Home.* – 2004. – Vol. 82. – P. 1023-1028.

5. GeneCards: The Human Gene Database [Electronic resource] – Mode of access: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ESR1>. (date of access: 15.03.22.).

6. Estrogen receptor 1 gene (ESR1) rs2234693 polymorphism and breast cancer risk in Saudi women / R. J. Al-Amri et al. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2020. – Vol. 21. – № 11. – P. 3235-3240.