

## Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей

О.И. Пикуза<sup>1</sup>, Ф.Ф. Ризванова<sup>1</sup>, Е.В. Генералова<sup>1</sup>, О.А. Кравцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

### Polymorphism of the genes of pro-and anti-inflammatory cytokines and acute bronchitis in children

O.I. Pikuza<sup>1</sup>, F.F. Rizvanova<sup>1</sup>, E.V. Generalova<sup>1</sup>, O.A. Kravtsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

<sup>2</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Определенную роль в развитии респираторных заболеваний играют цитокины, обладающие как про-, так и противовоспалительной активностью, и баланс этих факторов влияет на процесс протекания заболевания. Как показывают исследования последних лет, негативное влияние средовых факторов, как правило, реализуется на фоне индивидуальной генетической предрасположенности практически при любой известной на сегодняшний день патологии. Цель исследования: выявить молекулярно-генетические факторы риска развития острого бронхита и внебольничной пневмонии у детей на основе анализа полиморфизма генов про- и противовоспалительных интерлейкинов. Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 110 детей в возрасте от 6 до 15 лет с острым бронхитом (основная группа). В группу контроля вошли 163 условно-здоровых ребенка того же возраста.

Значимые различия были выявлены по полиморфизму гена *TNFA*, обладающего провоспалительными свойствами. В то же время анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма (-174)C/G гена *IL6* и +3953C/T гена *IL1B* не выявил значимых различий с контролем. Результаты исследования могут быть использованы в разработке прогностических маркеров острой патологии у детей и оптимизации тактики лечения и профилактических мероприятий с индивидуальным подходом для каждого пациента.

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

**Для цитирования:** Пикуза О.И., Ризванова Ф.Ф., Генералова Е.В., Кравцова О.А. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 136–138. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-136-XX

Certain role in the development of respiratory diseases is played by cytokines that possess both pro-and anti-inflammatory activity, and the balance of these factors influences the course of the disease. As shown by studies in recent years, the negative influence of environmental factors, as a rule, implemented against the background of the individual genetic predisposition in virtually any known to date pathology.

Objective research: to identify molecular genetic risk factors for the development of acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children on the basis of the analysis of polymorphisms of pro- and anti-inflammatory interleukins. A complex clinical-laboratory and instrumental examination of 110 children aged 6 to 15 years with acute bronchitis (the main group) was carried out. The control group included 163 conditionally healthy children of the same age.

Significant differences were revealed by the polymorphism of the *TNFA* gene, which has pro-inflammatory properties. At the same time, analysis of the frequency allocation of alleles and genotypes of polymorphism (-174)C/G of *IL6* and + 3953C/T gene *IL1B* did not reveal significant differences with the control. The results of the study can be used in the development of prognostic markers of acute pathology in children and optimization of treatment tactics and preventive measures with an individual approach for each patient.

**Key words:** children, gene polymorphism, cytokines, *TNFA*, *IL6*, *IL4*, *IL1B*, acute bronchitis.

**For citation:** Pikuza O.I., Rizvanova F.F., Generalova E.V., Kravtsova O.A. Polymorphism of the genes of pro-and anti-inflammatory cytokines and acute bronchitis in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(5): 136–138 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-136-138

**В** патологии детского возраста доминируют заболевания органов дыхания, среди которых одно из ведущих мест в раннем детстве занимают острые

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Пикуза Ольга Ивановна – д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета  
Ризванова Фарида Фаритовна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета  
Генералова Елена Владимировна – к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета  
420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Кравцова Ольга Александровна – к.б.н., доц. кафедры биохимии и биотехнологии Казанского (Приволжского) федерального университета  
420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

бронхиты [1]. Несмотря на то что проблема патологии легких у детей, казалось бы, хорошо освещена в литературе и разработаны общенациональные программы по их лечению и профилактике, генетические основы заболеваний бронхолегочной системы остаются малоизученными. В этой связи особо актуальными на сегодняшний день следует считать исследования по выявлению генетических маркеров, ассоциированных с более частым возникновением рецидивов острой патологии легких у детей, так как именно данная возрастная категория является наиболее уязвимой в виду незрелости иммунной системой.

**Цель исследования:** выявить молекулярно-генетические факторы риска развития острого бронхита

и внебольничной пневмонии у детей на основе анализа полиморфизма генов про- и противовоспалительных интерлейкинов.

**Задачи исследования:**

1. Анализ ассоциации полиморфизма генов *TNFA* (-308)A/G, *IL6* (-174)C/T, *IL4* (-590)C/T и *IL1b* (+3953) T/C с риском развития воспалительного процесса в бронхах.
2. Анализ ассоциации полиморфизма генов *TNFA* (-308)A/G, *IL6* (-174)C/T, *IL4* (-590)C/T и *IL1b* (+3953) T/C с особенностями воспалительного процесса в бронхах у детей.

**Характеристика детей и методы исследования**

В ходе работы было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 110 детей в возрасте от 6 до 15 лет с острым бронхитом, которые составили основную группу. В группу контроля вошли 163 условно-здоровых ребенка того же возраста.

Соматическое, лабораторное и инструментальное обследование детей были проведены согласно общепринятым клиническим методам. Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК, полученные из периферической венозной крови детей, и соскоб эпителиальных клеток со слизистой оболочки полости рта. Амплификацию полиморфных локусов осуществляли методом SSP-PCR с использованием специфичных праймеров.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета статистических программ «SPSS-13.0». Достоверность различий частот аллелей и генотипов оценивали с использованием 95% доверительного интервала (ДИ) для генерального значения частоты. Силу ассоциации выражали в значениях относительного риска, рассчитанного как отношение шансов (OR), приводя 95% ДИ.

**Результаты**

Результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизмам генов цитокинов у пациентов с острой патологией легких, а также в контрольной группе, представлены в табл. 1. Как видно из приведенных данных, значимые различия были установлены по полиморфизму гена *TNFA*, обладающего провоспалительным свойством. В то же время анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма (-174)C/G гена *IL6* и +3953C/T гена *IL1B* не выявил значимых различий с контролем.

Исследование ассоциации полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов с количественными, патогенетически важными для острого бронхита признаками, проводили с помощью статистического анализа взаимосвязи средних значений клинических признаков у детей с различным генотипом исследуемых генов. Проведен анализ сроков регрессии клинических симптомов острого бронхита у детей в зависимости от полиморфизма генов выбранных цитокинов. У детей с генотипом (+3953)T/T гена *IL1B* регрессия клинических симптомов наступала в среднем через 5,2±1,01 дня с момента госпитализации ( $p<0,05$ ). При полиморфизме (-590)C/T гена *IL4* и -308A/G гена *TNFA* регрессия наступала в среднем через 9,3±1,5 и 10,6±2,21 дня с момента госпитализации соответственно. Следует отметить, что при генотипе (-174)G/G гена *IL6* клиническая симптоматика острого бронхита у детей сохранялась более длительно и исчезала через 12±1,22 дня болезни ( $p<0,05$ ). Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о влиянии полиморфизма на предрасположенность и динамику клинической симптоматики болезни (табл. 2).

**Обсуждение**

Согласно данным литературы, фактор некроза опухоли занимает центральное место в «воспалении»

Таблица 1. Результаты анализа ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с острым бронхитом у детей  
Table 1. Results of the analysis of the association of polymorphisms of cytokine genes with acute bronchitis in children

Аллель, генотип	Частота			p	Аллель, генотип	Частота		
	ОБ	К				ОБ	К	p
<b>-590C/T IL4</b>					<b>-308G/A TNFA</b>			
C	0,5612	0,6655	0,0248	G	0,425	0,5136	0,219	
T	0,4388	0,3345	0,0922	A	0,575	0,4864		
CC	0,2959	0,4324		GG	0,1	0,0636		
CT	0,5306	0,4662		GA	0,65	0,9		0,0008
TT	0,1735	0,1014		AA	0,25	0,0364		
<b>-174C/G IL6</b>					<b>+3953C/T IL1B</b>			
C	0,498	0,5561	0,5897	C	0,5769	0,4908	0,214	
G		0,4439	0,4103	T	0,4231	0,5092		
CC		0,3084	0,3397	CC	0,3077	0,2454	0,06	
CG	0,8208	0,4953	0,5	CT	0,5385	0,4908		
GG		0,1963	0,1603	TT	0,1538	0,2638		

Примечание. ОБ – группа детей с острым бронхитом; К – контрольная группа.

Таблица 2. Клинические показатели у больных с острым бронхитом с различными генотипами полиморфизма генов цитокинов  
Table 2. Clinical parameters in patients with acute bronchitis with different genotypes of polymorphism of cytokine genes

Полиморфизм, генотип	Объем выборки, абс.	Дни кашля		Дни хрипов		Острота заболевания		Эффективность лечения		p
		M	SE	M	SE	M	SE	M	SE	
<b>-590C/T IL4</b>										
CC	28	12,57	0,88	8,75	0,51	11,85	1,22	11,39	0,46	
CT	49	14,02	0,75	7,68	0,56	9,97	0,87	11,45	0,32	
TT	16	13,75	0,95	9,06	1,07	9,37	1,5	12,68	0,74	<0,05
<b>-174C/G IL6</b>										
CC	30	14,56	0,91	8,17	0,60	<b>12,53</b>	1,22	11,86	0,34	<0,05
CG	50	12,91	0,59	8,28	0,55	9,75	0,88	11,87	0,38	
GG	21	12,95	1,23	8,1	0,78	9,8	1,20	11,28	0,54	
<b>-308G/A TNFA</b>										
AA	9	15,37	1,49	7,22	1,06	10,66	2,21	9,8	0,53	<0,05
AG	23	12,82	1,05	7,18	0,77	10,30	1,28	10,8	0,38	
GG	5	11,25	0,75	6	1	9,5	3,96	10,8	1,08	
<b>+3953C/T IL1B</b>										
CC	12	13,66	1,70	6,427,94	1,01	11,83	1,93	11,83	0,49	<0,05
CT	18	12,88	1,14	4,8	0,72	11	1,48	10,75	0,49	
TT	5	12,22	1,21		1,42	<b>5,2</b>	1,01	10,8	0,37	

Примечание. M – средние выборочные значения; SE – стандартная ошибка; p – значения статистической достоверности.

тельном каскаде» и играет ключевую роль в развитии воспаления и в хронизации воспалительного процесса. В проведенном нами исследовании было показано, что у больных с острым бронхитом повышена частота генотипа *TNFA* (-308)A/A, ассоциированного с острым воспалением и, согласно данным литературы, с тенденцией к хронизации болезни. Таким образом, его можно считать маркером повышенного риска заболевания. Поскольку у больных прослеживалось снижение частоты генотипа (-308)A/G, данный маркер можно отнести к защитным (OR=0,26, 95% ДИ[0,22–0,70]) или расценивать как пониженный риск развития острого бронхита.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Джумагазиев А.А. Применение иммуномодуляторов и метаболитов для профилактики острого бронхита и острой пневмонии у детей. Новая наука: Теоретический и практический взгляд 2016; 117(3): 44–45.

Поступила 15.08.17

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Заключение

Проведенное нами исследование позволило установить значимость полиморфных маркеров генов цитокинов (*TNFA* -308A/G, *IL6* -174C/T, *IL4* -590C/T и *IL1B* +3953 T/C), регулирующих их синтез, в риске возникновения и развития основных фенотипических проявлений острых бронхитов у детей и выявить ассоциации клинико-лабораторных признаков заболевания с полиморфными вариантами исследуемых локусов. С практической точки зрения выявленный факт важен в плане построения стандартов лечения воспалительного поражения бронхов для предупреждения торпидности процесса.

- [Dzumagaziev A.A. The use of immunomodulators and metabolites for the prevention of acute bronchitis and acute pneumonia in children. Novaya nauka: Teoreticheskij i prakticheskij vzglyad 2016; 117(3): 44–45. (in Russ)]

Received on 2017.08.15

#### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.