

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1360>

Анализ генотипов и содержания интерлейкинов 17A, 17F в сыворотке крови детей с сочетанным течением аллергической бронхиальной астмы и аллергического ринита

Е.В. Просекова¹, А.И. Турянская¹, М.С. Долгополов¹, О.Л. Жданова², В.А. Сабыныч¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии; Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2

² ФГБУН Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук; Российская Федерация, 690041, г. Владивосток, ул. Радио, д. 5

РЕЗЮМЕ. Обоснование. Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, одна из актуальных задач в раскрытии патогенетических звеньев аллергических заболеваний.

Цель. Определить частоту встречаемости генотипов полиморфных маркеров генов и охарактеризовать содержание интерлейкинов [interleukin (IL)] 17A и IL-17F в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 110 детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в возрасте 3–11 лет и 60 здоровых сверстников. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК с исследованием точек мутаций IL-17A в позиции 197 (G>A) и IL-17F в позиции 7488 (T>C). Содержание IL-17A и IL-17F в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом. Статистическая обработка данных по программе «Statistica 10», методы сравнения несвязанных групп по качественным признакам при равновесии Харди–Вайнберга с критерием хи-квадрат (χ^2).

Результаты. В группе здоровых детей анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов определил частоту встречаемости генотипов: IL-17A (G-197A) – гетерозиготный GA (63,333%), гомозиготный GG (36,667%); IL-17F (T-7488C) – гомозиготный TT (36,667%) и гетерозиготный CT (63,333%) и не определялись генотипы AA и CC. У детей с аллергическими заболеваниями определялись все генотипы: IL-17A (G-197A) – GG (11,818%), AA (19,091%) и GA (69,091%), IL-17F (T-7488C) – TT (5,454%), CC (35,455%) и CT (59,091%) с наибольшим удельным весом генотипа GG и генотипа TT. В исследуемых группах отсутствовали значимые различия количества в сыворотке крови IL-17A и IL-17F в зависимости от генотипа.

Заключение. У детей с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и здоровых сверстников в структуре встречаемости полиморфизмов генов IL-17A (G-197A) и IL-17F (T-7488C), в содержании IL-17A, IL-17F в сыворотке крови и риске развития заболевания зафиксированы значимые различия. Отмечено, что частота аллергического заболевания у детей с генотипами AA (IL-17A (G-197A)) и TT (IL-17F (T-7488C)) статистически значимо выше, а с генотипами GG и CC статистически значимо ниже, чем у детей с другими генотипами.

Ключевые слова: полиморфизм генов, интерлейкины 17A, 17F, бронхиальная астма, аллергический ринит, дети

Для цитирования: Е.В. Просекова, А.И. Турянская, М.С. Долгополов, О.Л. Жданова, В.А. Сабыныч. Анализ генотипов и содержания интерлейкинов 17A, 17F в сыворотке крови детей с сочетанным течением аллергической бронхиальной астмы и аллергического ринита. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):61–68. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1360>

Для корреспонденции

Просекова Елена Викторовна, д.м.н., профессор, зав. каф. клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.
E-mail: pros.ev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-6632-9800

For correspondence

Prosekova Elena Viktorovna, 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.
E-mail: pros.ev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-6632-9800

Статья поступила 25.05.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации А.Н. Пампурой

Analysis of the genotypes and interleukins 17A, 17F blood levels in children with allergic bronchial asthma and allergic rhinitis

E.V. Prosekova¹, A.I. Turyanskaya¹, M.S. Dolgoplov¹, O.L. Zhdanova², V.A. Sabynych¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Prospekt Ostryakova, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Vladivostok, 690002, Russia

² FGBUN “Institute of Automation and Control Processes” of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; 5, Radio str., Vladivostok, 690041, Russia

ABSTRACT. Introduction. The study of genes that control the activity of cytokines is one of the important issues in revealing the pathogenetic mechanisms of allergic diseases.

Aims. Determination of the frequency of occurrence of polymorphic gene markers genotypes and characterization of the interleukins 17A, 17F content in blood serum in children with bronchial asthma and allergic rhinitis.

Materials and methods. A comprehensive survey of 110 children with allergic diseases of 311 years old and 60 healthy peers. The material for genetic analysis was DNA with the study of mutation points of IL-17A at position 197 (G>A) and IL-17F 7488 (T>C). The content of IL-17A, IL-17F interleukins was measured by enzymelinked assay. For the statistical analysis we used the “Statistica 10”, methods for comparing unrelated groups of genotypes distributions to expected values at Hardy–Weinberg equilibrium with χ^2 .

Results. The frequency of occurrence of genotypes in a group of healthy children was as follows: IL-17A (G197A) – heterozygous GA (63,333%), homozygous GG (36,667%); IL-17F (T7488C) TT (36,667%), CT (63,333%), genotypes AA and CC weren't determined. In children with allergic diseases, all genotypes were determined: IL-17A (G197A), GG (11,818%), AA (19,091%) and GA (69,091%), IL-17F (T7488C), TT (5,454%), CC (35,455%) and CT (59,091%) with the highest specific gravity of the GG genotype and TT. There were no significant differences in IL-17A, IL-17F levels in the blood serum depending on the genotype.

Discussion. There were significant differences in the structure of the polymorphisms of the IL-17A, IL-17F genes, blood levels of IL-17A, IL-17F and the risk of the disease in allergic children and healthy peers. The frequency of allergic diseases in children with genotypes AA and TT is statistically higher, but with genotypes GG, CC is statistically lower than with other genotypes.

Keywords: genes polymorphism, interleukins 17A, 17F, bronchial asthma, allergic rhinitis, children

For citation: E.V. Prosekova, A.I. Turyanskaya, M.S. Dolgoplov, O.L. Zhdanova, V.A. Sabynych. Analysis of the genotypes and interleukins 17A, 17F blood levels in children with allergic bronchial asthma and allergic rhinitis. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):61-68. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1360>

В патогенезе аллергического воспаления ведущими являются изменения иммунного гомеостаза, определяющие тип иммунного реагирования и профиль продуцируемых цитокинов, модулирующие клеточную кооперацию и вторичные эффекты клеточной активации [1–5]. К генам, контролирующим тип иммунного ответа, развитие гиперчувствительности или толерантности, предрасположенность к разным формам течения болезни, относятся гены цитокинов. Мутации в генах, дефекты продукции и рецепции отдельных цитокинов составляют значимую часть иммуопосредованных механизмов развития и прогрессирования патологических процессов при аллергических заболеваниях [6, 7]. Индукция антигеном выработки, спектр и концентрация цитокинов в лимфоидной ткани регулируют дифференцировку Т-хелперов по различным профилям: Th1, Th2, Th9, Th17 [1, 2, 8, 9]. Наличие

полиморфизмов генов ассоциировано с изменением синтеза биохимических продуктов и определяет вариации содержания цитокинов в сыворотке крови при аллергических заболеваниях [4, 6, 7, 10].

При аллергических заболеваниях органов дыхания интерес представляет изучение патогенетической роли интерлейкина [interleukin (IL)] 17 (IL-17). Исследователи отмечают свойство IL-17A активировать продукцию β -дефензина 2, колониестимулирующего фактора для гранулоцитов, а увеличенная продукция IL-17A и IL-17F может инициировать воспаление в дыхательных путях и гиперреактивность эпителия легких. В ряде работ отмечена способность IL-17A стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, участвующих в ремоделировании дыхательных путей при бронхиальной астме, а также то, что активация рецептора IL-17A в гладкомышечных клетках ды-

хательных путей может индуцировать синтез IL-8, обуславливающий миграцию нейтрофилов в бронхи и воспаление [1, 5, 11].

Н.И. Баранова и соавт. отмечают значимость генетических полиморфизмов IL-17 в патогенезе аллергических заболеваний, ассоциацию полиморфизма генов с дисбалансом продукции цитокинов и формированием той или иной формы аллергического заболевания [8].

При изучении патогенетических механизмов аллергических заболеваний актуальны исследования полиморфизма генов и генетических ассоциаций кандидатных генов, вовлеченных в регуляцию иммунного ответа, контролирующих проникновение и элиминацию антигенов, инициирующих различные этапы иммунопатогенеза, влияющих на течение и исход болезни. Одним из механизмов, определяющих вариабельность продукции цитокинов, является наличие однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с изменением синтеза биохимических продуктов у пациентов с различными аллергическими заболеваниями [4, 6, 7, 10, 11].

Характеристика встречаемости и значимости генетических полиморфизмов в регуляции продукции IL-17 позволит расширить представления о патогенезе и особенностях течения аллергических заболеваний органов дыхания у детей.

Цель исследования состояла в определении частоты встречаемости генотипов полиморфных маркеров генов и характеристика содержания интерлейкинов 17A, 17F в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

Задачи исследования включали:

1. Анализ структуры полиморфизмов генов интерлейкинов 17A (G-197A) и 17F (T-7488C).
2. Оценку структуры генотипов интерлейкинов 17A, 17F у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания и у здоровых сверстников.
3. Изучение корреляции содержания цитокинов в сыворотке крови и структуры генотипа.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 170 детей в возрасте 3–11 лет, включая 110 детей с верифицированным диагнозом аллергической бронхиальной астмы (БА) в сочетании с аллергическим ринитом (АР) со средней степенью тяжести. Исследование проводили в межприступный период и у 60 сопоставимых по полу практически здоровых сверстников. Группа контроля наблюдалась в центре здоровья КГБУЗ «Владивостокский клинико-диагностический центр» (главный врач А.А. Кабиева). Верификация диагноза проводилась в соответствии с национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017), международными согласительными документами «Global strategy for asthma management and

prevention» (2018) и ARIA (2019) [1–3]. Критерии исключения из исследования: возраст до 3 лет и старше 11 лет, острое респираторное заболевание, интермиттирующее, легкое или тяжелое течение заболевания, приступный период, применение в 6 предшествующих месяцев иммунокорректирующих препаратов. Комплексное клинико-лабораторное обследование и наблюдение проведено на кафедре клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (ректор В.Б. Шуматов). В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266, дизайн исследования одобрен Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, родителями подписаны информированные добровольные согласия.

Содержание интерлейкинов IL-17A и IL-17F в сыворотке крови исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа реактивами eBiociens (Bender Medsystems GmbH, Австрия); порог чувствительности 0,5 пг/мл.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбраны точки мутации IL-17A в позиции 197 (G>A) и IL-17F в позиции 7488 (T>C). Выделение общей ДНК из лейкоцитов крови проводилось с использованием органического растворителя хлороформа наборами Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, США).

Для типирования однонуклеотидных полиморфизмов генов интерлейкинов 17 применяли метод полимеразной цепной реакции с плавлением продуктов реакции в присутствии примыкающих олигонуклеотидов с генотипированием полиморфизмов IL-17A (G-197A) rs22759133 и IL-17F (T-7488C) rs763780. Амплификация проводилась с использованием детектирующего амплификатора в термоцикле (модель Ре «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск) и стандартных наборов праймеров научно-производственной фирмы «Литех» – «SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия, проходящего в ультрафиолетовом свете.

Детекция осуществлялась в окрашенном бромистым этидием агарозном геле методом горизонтального электрофореза. Фотофиксация проводилась с помощью системы гель-документирования VersaDoc Model 4000 (Bio-Rad, США).

Для статистической обработки цифровых данных использовали методы описательной, параметрической и непараметрической статистики программы

«Statistica 10» с подсчетом среднего квадратичного отклонения (σ), доверительного интервала (ДИ), медианы (Me) 25–75%, коэффициента достоверности показателя (t) и различий (t и p) с критическим уровнем значимости $p < 0,05$. Исследовали связи коэффициентом ранговой корреляции Спирмена и проверку нормальности распределения значением признака (Shapiro–Wilk, s). Объем выполненных исследований позволил оценить результаты с достоверностью 95–99%. При сравнении двух выборочных средних в пределах одной выборки использовали критерий Вилкоксона, при сравнении групп между собой – критерий Манна–Уитни. Показатели представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} ; Q_{75}). Для обработки цифровых данных использовали методы сравнения несвязанных групп по качественным признакам, оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовали критерий хи-квадрат (χ^2).

Результаты

В группе здоровых детей анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов IL-17A (G-197A) и IL-17F (T-7488C) определил следующую структуру генотипов: по IL-17A – гетерозиготный GA (63,333%), гомозиготный GG (36,667%); по IL-17F – гомозиготный – TT (36,667%) и гетерозиготный – CT (63,333%) и не определялись генотипы IL-17A (G-197A) AA и IL-17F (T-7488C) CC.

Исследование полиморфизмов генов цитокинов IL-17A (G-197A) и IL-17F (T-7488C) у детей с БА и АР выявило следующее распределение генотипов: IL-17A гомозиготные – GG (11,818%), AA (19,091%) и гетерозиготный – GA (69,091%), IL-17F – гомозиготные TT (5,454%), CC (35,455%) и гетерозиготный – CT (59,091%). У детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания определялись все

генотипы (табл. 1), с наибольшим удельным весом генотипа GG (IL-17A (G-197A)) и генотипа TT (IL-17F (T-7488C)).

У детей с БА и АР зафиксированы самые высокие значения содержания IL-17A в сыворотке крови при генотипе AA со средней величиной $160,369 \pm 19,560$ пг/мл и доверительными интервалами 127,899–192,839 пг/мл. У детей с генотипом GA данные показатели составляли $132,487 \pm 6,650$ пг/мл и $121,447–143,526$ пг/мл, при генотипе GG – $141,900 \pm 16,714$ и $114,154–169,645$ соответственно при $p > 0,05$.

Результаты исследований содержания IL-17F в сыворотке крови детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания при различных генотипах выявили наиболее высокие уровни у детей при гомозиготном генотипе TT со средними показателями $54,617 \pm 14,346$ пг/мл и ДИ 30,803–78,431 пг/мл. Вариации в показателях содержания IL-17F в сыворотке крови у детей с разными генотипами не достигали значимых различий.

Для определения статистической значимости различия по генотипам у здоровых детей и детей с БА и АР проводили тестирование двух гипотез с использованием критерия χ^2 Пирсона:

1. Являются ли фактором риска аллергических заболеваний органов дыхания генотипы IL-17A (G-197A) – AA, IL-17F (T-7488C) – CC и сочетание этих двух генотипов.

2. Являются ли фактором, снижающим риск заболевания, генотипы IL-17A (G-197A) – GG, IL-17F (T-7488C) – TT и сочетание этих двух генотипов.

При проверке первой гипотезы, отвечая на вопрос, имеются ли статистически значимые различия по генотипам у здоровых детей и детей с БА и АР по генотипам IL-17A, число степеней свободы равно 2, и значение критерия χ^2 составило 16,419 (критическое значение χ^2 при уровне значимости $p = 0,01$ составляет 9,21), что определяет статистически значимый уровень – $p < 0,001$. Связь между факторным и

Таблица 1. Структура полиморфизмов и частота генотипов IL-17A и IL-17F у детей с БА и АР, здоровых сверстников

Встречаемость генотипов абсолютные значения						
Исследуемые группы и число наблюдений (n)	Генотипы IL-17A (G-197A)			Генотипы IL-17F (T-7488C)		
	AA	GA	GG	CC	CT	TT
Дети с БА и АР (n=110)	21	76	13	39	65	6
Здоровые дети (n=60)	0	38	22	0	38	22
Частоты генотипов						
	Генотипы IL-17A (G-197A)			Генотипы IL-17F (T-7488C)		
	AA	GA	GG	CC	CT	TT
Дети с БА и АР (n=110)	0,19	0,69	0,12	0,35	0,59	0,05
Здоровые дети (n=60)	0,00	0,63	0,37	0,00	0,63	0,37

результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,01$.

По генотипам IL-17F – число степеней свободы равно 2, значение критерия χ^2 составило 33,269 и определило, что связь между факторным и результативным признаками статистически значима ($p < 0,001$). Определено, что отличия высоко значимы как по генотипам IL-17A, так и по генотипам IL-17F.

При проведении анализа связи генотип-заболевание использовали попарные сравнения и критерий Фишера, вычисляли, являются ли генотипы IL-17A (G-197A) AA и IL-17F (T-7488C) CC факторами риска по рассматриваемому заболеванию. Получено $p = 0,0024$, что позволяет сделать вывод о наличии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от воздействия фактора риска. Частота наличия заболевания у детей с генотипом IL-17A (G-197A) AA статистически значимо выше, чем у детей с другими генотипами, и частота наличия заболевания у детей с генотипом IL-17F (T-7488C) CC статистически значимо выше, чем у детей с другими генотипами.

При оценке гипотезы, являются ли генотипы GG (IL-17A (G-197A)) и TT (IL-17F (T-7488C)) факторами снижения риска по заболеванию, используя критерий χ^2 Пирсона, получили данные $p < 0,001$. Частота наличия заболевания у детей с генотипами GG и TT статистически значимо ниже, чем у детей с другими генотипами.

Регрессионный анализ связи генотипа и количества IL-17A в сыворотке крови зафиксировал статистически значимую зависимость от обоих генотипов, но в целом регрессия с очень низким коэффициентом детерминации ($R^2 = 0,31$). Это иллюстрирует, что зависимость от генотипа объясняет меньшую часть вариации зависимой переменной и около 70% вариации уровня IL-17A связаны с другими факторами, которые не учитывались.

В регрессионном анализе связи генотипа и количества IL-17F в сыворотке крови коэффициент детерминации ($R^2 = 0,06$) и значима только константа.

Учитывая, что группа контроля здоровых детей отличалась по генотипическому составу от группы детей с БА и АР, был проведен сравнительный анализ показателей содержания IL-17A и IL-17F в сыворотке крови у детей с различными генотипами при аллергопатологии (табл. 2).

Сравнение уровней содержания IL-17A, IL-17F в сыворотке крови у детей с БА и АР при различных генотипах значимых различий в показателях не выявило.

Достоверные отличия в показателях содержания исследуемых цитокинов в сыворотке крови были связаны с наличием или отсутствием заболевания. У детей с аллергопатологией в сыворотке крови показатели содержания IL-17A достоверно выше, чем у здоровых сверстников (Me – 119,500 и LQ-HQ – 101,900–143,000 в пг/мл против 23,900 и 20,100–27,600 пг/мл соответственно при $t = 4,959$ и $p < 0,001$); вариации по показателям IL-17F без значимости различий (28,85 и 25,54–40,29 пг/мл. против 25,50 и 22,60–28,58 пг/мл соответственно при $t = 1,479$ и $p > 0,05$).

Обсуждение

БА и АР – мультифакториальные заболевания, при которых предрасположенность и развитие сопряжено со сложным взаимодействием множества генов и факторов внешней среды [1–3]. Поиск генетических маркеров, контролирующих иммунные патогенетические звенья аллергических заболеваний, одна из актуальных задач. К перспективным направлениям исследований относят выявление ассоциаций полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием и тяжестью течения аллергических заболеваний [4, 7, 9, 10]. Полиморфизм единичных

Таблица 2. Показатели содержания IL-17A, IL-17F в сыворотке крови у детей с БА и АР с разными генотипами

№ п/п	Исследуемый цитокин, генотипы и число наблюдений		Содержание IL-17A, IL-17F в сыворотке крови	
			Me (Q_{25} – Q_{75}) в пг/мл и достоверность различий между генотипами (t, p)	
1	IL-17A (G-197A)	AA (n=21)	123,5 (102,50–206,90)	AA – GA 0,899 $p > 0,05$
		GA (n=76)	115,15 (91,38–146,20)	AA – GG 0,517 $p > 0,05$
		GG (n=13)	117,4 (117,40–134,10)	GA – GG 0,222 $p > 0,05$
2	IL-17F (T-7488C)	CC (n=39)	28,36 (25,23–37,55)	CC – CT 0,941 $p > 0,05$
		CT (n=65)	28,31 (25,54–39,41)	CC – TT 1,068 $p > 0,05$
		TT (n=6)	45,945 (32,53–50,43)	TT – CT 0,446 $p > 0,05$

нуклеотидов считается наиболее частым изменением структуры генов, при котором какой-либо генетический признак в организме существует в нескольких формах, что приводит к сосуществованию более одного морфологического типа в одной популяции [5, 7, 9]. Актуальны исследования и поиск генетических маркеров, ассоциированных с предрасположенностью к заболеванию или неэффективностью терапии, что обусловлено требованиями персонализированной терапии. В настоящее время активно исследуются при различных иммуноопосредованных заболеваниях, включая аллергические болезни, полиморфизмы генов семейства интерлейкина 17. Интерлейкины 17A и 17F играют значительную роль в защите организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций, но чрезмерная продукция данных цитокинов сопряжена с иммуновоспалительными и аутоиммунными заболеваниями [5, 11–13].

В литературных источниках говорится о сотне найденных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов генов IL-17A, IL-17F при многочисленных и иногда разноречивых данных. Lee и соавт. и О.В. Вдович отметили, что замены, расположенные в минорных аллелях генов IL-17A rs22759133 (G/A) и rs3819024 (A/G), находятся в промоторной области гена IL-17A вблизи мотивов, связанных с ядерными факторами активированных Т-клеток и данный участок нужен для экспрессии гена IL-17A, а замена в аллели rs22759133 нуклеотида G в положении 197 на A приводит к повышенной продукции цитокина [12, 13].

В литературных источниках представлены иногда противоречащие данные о полиморфизме генов цитокинов и их значимости при реализации различных заболеваний. Vazzi и соавт. (2011) у пациентов с БА, проживающих в Саудовской Аравии, выявили гипопродукцию IL-17F у носителей генотипа СТ [5]. В исследованиях Е.М. Костиной и соавт. в группе пациентов с инфекционно-зависимой БА фиксировался максимальный уровень содержания IL-17A в сыворотке крови у носителей гетерозиготного генотипа GA (IL-17A (G-197A) rs22759133) [4]. Li и соавт. отметили ассоциацию повышенной продукции IL-17A у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В с генотипом GG (IL-17A (G-197A) rs22759133) [14].

Проведенный нами анализ взаимосвязи полиморфизма генотипа и особенностей продукции интерлейкинов IL-17A и IL-17F в исследуемых группах зафиксировал статистически значимую зависимость повышения уровня IL-17A в сыворотке крови при генотипах AA и GA (IL-17A (G-197A) rs22759133), но регрессия имела низкий коэффициент детерминации, и особенности генотипа объясняют только около 30% вариации количества IL-17A. Регрессионный анализ зависимости уровня IL-17F в сыворотке

крови от генотипов CC, CT, TT (IL-17F (T-7488C) rs763780) определил значимость константы и то, что большая часть вариации количества IL-17F не связана с генотипом.

В нашем исследовании полученные данные о различиях в структуре и частоте встречаемости генотипов интерлейкинов IL-17A, IL-17F согласуются с данными исследования Н.А. Миромановой [15]. При исследовании значения полиморфизма гена интерлейкина 17A в патогенезе гриппа у детей и распространенности генотипов гена IL-17A (G-197A) показано, что в группе 200 здоровых детей редко встречался генотип AA (только у 1%), но он выявлялся у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами болезни [15].

Н.И. Баранова и соавт. при изучении роли полиморфизма генов цитокинов в патогенезе хронической крапивницы отметили, что генотип GG IL-17A гораздо реже встречался у пациентов с крапивницей по сравнению с группой практически здоровых лиц [8]. Исследователи зафиксировали, что у пациентов с хронической аллергической крапивницей повышенные показатели IL-17A в сыворотке крови чаще ассоциировались с гомозиготным носительством AA (по сравнению с контрольной группой) и гетерозиготным носительством GA по сравнению с группой пациентов с хронической идиопатической крапивницей. Сделан вывод, что выявленные различия полиморфизма генов цитокинов свидетельствуют о различиях молекулярно-генетических основ формирования разных форм иммуноопосредованных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2019. Available at: www.ginasthma.org. Ссылка активна на 20.05.2020.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Москва: Оригинал-макет. 2017:160.
3. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schünemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG et al. 2019 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019. DOI: 10.1111/all.13805.
4. Костина ЕМ, Молотилова БА, Левашова ОА, Осипова МВ. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17A и ТНФ-α у больных с инфекционно зависимой бронхиальной астмой. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2013;1:53-58.
5. Bazzi MD, Sultan MA, A Tassan N, Alanazi M, A-Amri A, A-Hajjaj MS, A-Muhsen S, Alba-Concepcion K, Warsy A. Interleukin 17A and F and asthma in Saudi Arabia: gene polymorphisms and protein levels. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(7):551-555.
6. Nie W, Meng L, Wang X, Xiu. Interferon-gamma +874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2014;24(5):324-330.
7. Zhang Suqin, Li Yuqin, Liu Yufe. Interleukin-4-589C/T Polymorphism is Associated with Increased Pediatric Asthma Risk: A Meta-Analysis. *Inflammation*. 2015;38(3):1207-1212.

8. Баранова НИ, Левашова ОА, Коженкова СВ. Изучение роли полиморфизма генов цитокинов в патогенезе хронической крапивницы. Медицинская иммунология. 2015;17(2):167-172. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-2-167-172.
9. Брагина ЕЮ, Фрейдin МБ, Бабушкина НП и соавт. Анализ генов цитокиновой сети в развитии «обратной» коморбидности для бронхиальной астмы и туберкулеза. Медицинская генетика. 2017;16(1):20-24.
10. Смольникова МВ, Фрейдin МБ, Смирнова СВ. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением. Медицинская иммунология. 2017;19(5):605-614. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.
11. Костина ЕМ, Молотиллов БА, Баранова НИ, Левашова ОА. Особенности полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ФНО- α у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами инфекционно-зависимой бронхиальной астмы. Аллергология и иммунология. 2013;14(1):5-9.
12. Lee YH, Bae SC. Associations between circulating IL-17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: A metaanalysis. Postgrad Med J. 2017;93:465-471. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2016-134637.
13. Вдович ОВ. Ювенильный ревматоидный артрит: молекулярно-генетические факторы риска, особенности течения в зависимости от полиморфизма гена IL-17. Россия молодая: передовые технологии – в промышленность. 2011;2:168-170.
14. Li N, Zhu Q, Li Z et al. IL17A gene polymorphisms, serum IL-17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. Mol Carcinog. 2014;53(6):447-457. DOI: 10.1002/mc.21992.
15. Миromanova HA. Значение полиморфизма гена интерлейкина-17 (IL-17A G-197A, IL-17F HIS161ARG) в патогенезе гриппа у детей. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013;6(94):33-37.
4. Kostina EM, Molotilov BA, Levashova OA, Osipova MV. The study of polymorphism of cytokine genes IL-4, IL-10, IL-17A and TNF- α in patients with infectious dependent bronchial asthma. Immunopathology, allergology, infectology. 2013;1:53-58 (In Russ.).
5. Bazzi MD, Sultan MA, A Tassan N, Alanazi M, A-Amri A, A-Hajjaj MS, A-Muhsen S, Alba-Concepcion K, Warsy A. Interleukin 17A and F and asthma in Saudi Arabia: gene polymorphisms and protein levels. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(7):551-555.
6. Nie W, Meng L, Wang X, Xiu. Interferon-gamma +874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. Journal of investigational allergology & clinical immunology 2014;24(5):324-330.
7. Zhang Suqin, Li Yuqin, Liu Yufe. Interleukin-4-589C/T Polymorphism is Associated with Increased Pediatric Asthma Risk: A Meta-Analysis. Inflammation. 2015;38(3):1207-1212.
8. Baranova NI, Levashova OA, Kozhenkova SV. Studies on the role of cytokines polymorphism in pathogenesis of chronic urticaria. Medical Immunology. 2015;17(2):167-172 (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2015-2-167-172.
9. Bragina EY, Freidin MB, Babushkina NP et al. Analysis of cytokine network's genes in the development of «inverse» comorbidity between asthma and tuberculosis. Medical Genetics. 2017;16(1):20-24 (In Russ.).
10. Smolnikova MV, Freidin MB, Smirnova SV. Cytokine genes as genetic markers of controlled and uncontrolled atopic bronchial asthma. Medical Immunology. 2017;19(5):605-614 (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.
11. Kostina YeM, Molotilov BA, Baranova NI, Levashova OA. Osobennosti polimorfizma genov tsitokinov IL-4, IL-10, IL-17A i FNO- α u bolnykh s razlichnymi kliniko-patogeneticheskimi variantami infektsionno-zavisimoy bronkhialnoy astmy. Allergology and immunology. 2013;14(1):5-9 (In Russ.).
12. Lee YH, Bae SC. Associations between circulating IL-17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: A metaanalysis. Postgrad Med. 2017;93:465-471. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2016-134637.
13. Vdovich OV. Yuvenilny revmatoidny artrit: molekulyarno-geneticheskiye faktory riska, osobennosti techeniya v zavisimosti ot polimorfizma gena IL-17. Rossiya molodaya: peredovyye tekhnologii – v promyshlennost. 2011;2:168-170 (In Russ.).
14. Li N, Zhu Q, Li Z et al. IL17A gene polymorphisms, serum IL-17A and IgE levels, and hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B virus infection. Mol Carcinog. 2014;53(6):447-457. DOI: 10.1002/mc.21992.
15. Miromanova NA. Znachenie polimorfizma gena interleykina-17 (IL-17A G-197A, IL-17F HIS161ARG) v patogeneze grippa u detey. Byulleten VSNTS SO RAMN. 2013;6(94):33-37 (In Russ.).

REFERENCES

Информация об авторах / Information about the authors

Просекова Елена Викторовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2.
E-mail: pros.ev@mail.ru, моб.
Тел.: +7 (908) 993-09-04
ORCID ID: 0000-0001-6632-9800

Турьянская Алина Ивановна – ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Prosekova Elena Viktorovna – 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. 2, Prospekt Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russian Federation.
E-mail: pros.ev@mail.ru, mobile phone +7 (908) 993-09-04
ORCID ID: 0000-0001-6632-9800

Turyanskaya Alina Ivanovna – Teaching Assistant of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution

Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2.
E-mail: alinakld@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-6993-9575

Долгополов Максим Сергеевич – ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2.
E-mail: gades.med@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-4657-6868

Жданова Оксана Леонидовна – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник ФГБУН Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук. Российская Федерация, 690041, г. Владивосток, ул. Радио, д. 5.
ORCID ID: 0000-0002-3090-986X

Сабыныч Виталий Александрович – к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2.
E-mail: irinidi@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3874-6433

of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2, Prospekt Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russian Federation.
E-mail: alinakld@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-6993-9575

Dolgoplov Maxim Sergeevich – 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. 2, Prospekt Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russian Federation.
E-mail: gades.med@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-4657-6868

Zhdanova Oksana Leonidovna – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, senior research associate FGBUN “Institute of Automation and Control Processes” of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; 5, str. Radio, Vladivostok, 690041, Russian Federation.
ORCID ID: 0000-0002-3090-986X

Sabynych Vitaly Alexandrovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor 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. 2, Prospekt Ostryakova, Vladivostok, 690002, Russian Federation.
E-mail: irinidi@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3874-6433

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – Е.В. Просекова.
- Сбор и обработка материала – А.И. Турянская, М.С. Долгополов.
- Статистическая обработка данных – А.И. Турянская, О.Л. Жданова.
- Написание текста – Е.В. Просекова, В.А. Сабыныч.
- Редактирование – Е.В. Просекова.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Источники финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.