

Сведения об авторах

Authors

Карачева Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО имени проф. В. И. Прохоренкова, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras_derma@mail.ru.

Наумова Анна Сергеевна – аспирант кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО имени проф. В. И. Прохоренкова, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: anna_naumova0308@mail.ru.

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, заведующий кафедрой физиологии имени проф. А. Т. Пшоника, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3г; тел. 8(391) 2280683; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Борисов Александр Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3г; тел. 8(391) 2280683; e-mail: 2410454@mail.ru.

Камзалакова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2201395; e-mail: clinimm93@mail.ru.

Максименко Вячеслав Геннадьевич – ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО имени проф. В. И. Прохоренкова, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: kras_derma@mail.ru.

Karacheva Yulia Viktorovna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Dermatology and Cosmetology named after V. I. Prohorenkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str, Krasnoyarsk, RF, 660099, Phone: 8 (391) 2114101; e-mail: kras_derma@mail.ru.

Naumova Anna Sergeevna – Postgraduate Student of the Department of Dermatology and Cosmetology named after V. I. Prohorenkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str, Krasnoyarsk, RF, 660099, Phone: 8 (391)2114101; e-mail: anna_naumova0308@mail.ru.

Savchenko Andrey Anatolievich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Physiology named after Prof. A. T. Pshonik, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation. The Head of the Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

Address: 3G, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, RF, 660022, Phone: 8 (391) 2283640; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Borisov Aleksandr Gennadievich – Candidate of Medical Science, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Assistant of the Department of Infectious disease and epidemiology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 3G, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, RF, 660022, Phone: 8 (391) 2283640; e-mail: 2410454@mail.ru.

Kamzalakova Nataliya Ivanovna - Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology of the Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, RF, 660022, Phone: 8 (391) 2201395; e-mail: clinimm93@mail.ru.

Maksimenko Vyacheslav Gennadievich – Assistant of the Department of Dermatology and Cosmetology named after V. I. Prohorenkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 79, Bryanskaya Str., Krasnoyarsk, RF, 660099, Phone: 8(391)2114101; e-mail: kras_derma@mail.ru.

© ТЕРСКОВА Н. В., ВАХРУШЕВ С. Г., СИМБИРЦЕВ А. С., ШНАЙДЕР Н. А.

УДК 616.323-007.61-053.2:575.174.015.3]:614.253.89

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 БЕТА У ДЕТЕЙ-ПРОБАНДОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ, ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ, ИХ РЕСПОНДЕНТОВ-РОДСТВЕННИКОВ

Н. В. Терскова¹, С. Г. Вахрушев¹, А. С. Симбирцев², Н. А. Шнайдер¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра ЛОР-болезней с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. С. Г. Вахрушев; кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, зав. – д. м. н., проф. Н. А. Шнайдер; ² ФГБУ Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства, директор – д. м. н., проф. А. С. Симбирцев.

Цель исследования. Изучить ассоциацию полиморфизма промотора гена IL-1β(+3954) с хроническим аденоидитом (ХА) у детей.

Материалы и методы. В исследование было включено 317 детей с ХА и 88 здоровых детей в качестве контроля. Анализ полиморфизма гена IL-1β в локусе 3954 был проведен способом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Между группами пациентов с ХА и здоровых детей наблюдалась статистически значимая разница в частоте генотипа С/Т гена IL-1β в полиморфном локусе 3954 (p=0.001, OR=1,52). В группе пациентов с ХА преобладал генотип С/С гена IL-1β(+3954) (p=0,024, OR=1,73).

Заключение. Ассоциация с С аллелем гена IL-1β(+3954), вероятно, предрасполагает к высокому синтезу одноименного цитокина и к возникновению и прогрессивному течению ХА.

Ключевые слова: хронический аденоидит, полиморфизм гена, интерлейкин-1β, половой диморфизм.

ALLELIC POLYMORPHISM OF INTERLEUKIN-1-BETA GENE IN CHILDREN-PROBANDS WITH CHRONIC ADENOIDITIS, HEALTHY CHILDREN, THEIR RELATIVES RESPONDENTS

N. V. Terskova¹, S. G. Vakhrushev¹, A. S. Simbirtsev², N. A. Shnayder¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

² Federal State Budgetary Institution State research Institute

f highly pure biopreparations, Federal medico-biological Agency

The aim of the research. To study the association of polymorphism promoter gene *IL-1β* (+3954) with chronic adenoiditis (CA). **Materials and methods.** The study included 317 children with CA and 88 healthy children as control. Analysis of polymorphism gene *IL-1β* in locus 3954 was conducted by the polymerase chain reaction.

Results. Between the groups of patients with CA and healthy children there was statistically significant difference in the frequency of the genotype C / T gene *IL-1β* in polymorphic locus 3954 ($p = 0.001$, OR = 1,52). In the group of patients with CA dominated genotype C / C gene *IL-1β* (+3954) ($p = 0,024$, OR = 1,73).

Conclusion. The association with the C allele of the gene *IL-1β* (+3954), probably, predisposes to high synthesis of the same cytokine, and to the occurrence and progradient current CA.

Key words: chronic adenoids, polymorphism gene, interleukin-1β, sexual dimorphism.

Введение

Проблема курабельности хронического аденоидита (ХА) у части детей инволюционирует по мере инволюции глоточной миндалины (ГМ), то есть решается с увеличением возраста ребёнка. В то же время, у части детей при той же антигенной нагрузке проблема гипертрофируется, формируя вторичные иммунные нарушения при ХА. Попытка выявления инволюции/гипертрофии глоточной миндалины при развитии ХА была предпринята А.Г. Волковым с соавт. (2012) и основана на определении наследственной конституции [3]. Показано, что взаимосвязь варианта соматотипа и гипертрофии глоточной миндалины, развития ХА представляет собой вариант формирования иммунитета — в большей степени мукозального, в меньшей степени — общего, что не исключает применения новых научных данных при реабилитации ребёнка.

К настоящему времени имеются начальные малочисленные и локальные сведения, указывающие, что в развитии воспалительных заболеваний, гетерогенности клинических проявлений и темпов прогрессирования, не исключая ХА, наследственные факторы могут играть значительную роль [6]. Концепция наследственности в формировании вектора хронических ЛОР-заболеваний, обуславливающих совершенно определённый кластер патологических состояний в различных органах и системах, поддерживается рядом исследователей [1, 7]. По данным разных авторов, 24-36 % вариаций клинического течения определяется наследственными факторами, 11-20 % — общесредовыми, а остальная часть — случайными средовыми факторами [1, 2, 4]. При этом основное количество публикаций приходится на вторую половину XX века.

Наследственные факторы в развитии ХА, а также его неблагоприятного течения предполагают особенности формирования врождённого иммунного ответа, а также влияние на адаптивный иммунный ответ. При исследовании механизма иммунного ответа показано, что профиль индуцированных цитокинов определяет

ингибирование репликации вирусов. Однако гиперпродукция эндогенного интерлейкина-1β (*IL-1β*), обладающего фиброгенетическими свойствами, активирует механизмы иммунного повреждения ткани, что в перспективе может заканчиваться заменой функционально активной лимфоидной ткани на фиброз. Не вызывает сомнения, что функциональный исход ХА определяется уровнем регуляторных цитокинов, в частности, *IL-1β*. При этом вариативность продукции цитокинов может быть связана с генетическими механизмами, например, наличием однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокина *IL-1β*. Аллельные полиморфизмы гена цитокина *IL-1β*, находящиеся в позиции $-3954C \rightarrow T$, могут влиять на уровень продукции одноимённого цитокина и вероятность развития ХА.

Таким образом, принимая во внимание роль *IL-1β*, генетических факторов в патогенезе ХА, представляется актуальным исследовать частоту встречаемости генотипов промотора гена *IL-1β* в позиции $-3954C \rightarrow T$ у детей с ХА и здоровых детей региона Сибири; изучить влияние полиморфных вариантов на уровень продукции этих цитокинов.

Цель — исследовать ассоциацию полиморфизма промотора гена *IL-1β* с хроническим аденоидитом у детей.

Материалы и методы

В исследование было включено 317 детей с ХА (150 девочек, 167 мальчиков) в качестве основной группы и 88 здоровых детей в качестве контроля (46 девочек, 42 мальчика). Определение генотипов *IL-1β* проводилось методом Real-time PCR в амплификаторе Rotor-Gene 6000 (CorbetLifeScience, Австралия). Реакционная смесь в объеме 15 мкл содержала 0,3 мкмоль праймера специфического к -3954 , а также каждого праймера контрольной амплификации, ПЦР буфер (16 мМ трис-HCl, pH 8,9, 2,4 мМ MgCl₂, 65 мМ (NH₄)₂SO₄), 0,2 мМ dNTP, 1x SYBRE green, 1 ед Taq-полимеразы, 5 мкг геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Специфический праймер: (rs1143634) *CTCCACCTTTCAGAACCTATCTTCTT[C/T]*

GACACATGGGATAACGAGGCTTATG. Условия проведения ПЦР денатурация (95 °С, 3 мин), 5 циклов в режиме 95 °С – 10 сек, 57 °С 10 сек, 72 °С – 10 сек, далее 30 циклов в режиме 95 °С – 3 сек, 59 °С – 3 сек; 72 °С – 3 сек, 78 °С – 10 сек (съём флуоресценции), 82 °С – 10 сек (съём флуоресценции), затем съём кривой плавления 60 циклов с 65 °С при инкременте температуры 0,5 °С и съеме флуоресценции на каждом цикле. Полученные данные интерпретировали, исходя из анализа графиков накопления флуоресценции, специфичность оценивалась с помощью кривой плавления.

Обработка статистической информации проводилась с использованием:

1) стандартных методов и возможностей современной вычислительной техники на базе персонального компьютера Pentium-IV. Все собранные в ходе исследования сведения были размещены в электронных таблицах MS Excel 2007. Статистические вычисления производились в прикладных компьютерных программах MS Excel 2007, «STATISTICA for Windows v. 7.0»;

2) методов статистической генетики — системный анализ оперативных процессов для межгенных взаимодействий предусматривал сопоставление частот парных сочетаний генотипов в группах больных и здоровых с расчётом критерия Пирсона (χ^2) и отношения шансов (OR — *odds ratio*, англ.). Анализ взаимодействий генотип-среда проводился путём сопоставления величин отношения шансов, рассчитанных для индивидуальных генотипов в группах, сформированных по критерию наличия или отсутствия фактора риска. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов. Подсчитывали OR по формуле (1):

$$OR = (a \times d) / (b \times c), \text{ где} \quad (1)$$

- a — частота аллеля (генотипа) в выборке больных;
- b — частота аллеля (генотипа) в контрольной группе;
- c — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных;
- d — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке.

OR указан с 95 % доверительным интервалом.

Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). В случае если при вычислении критерия χ^2 среди ожидаемых значений в 25 % оказывались меньше пяти, — для определения достоверности различий использовался точный критерий Фишера.

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рассматривая ХА как мультифакториальную патологию и учитывая возможную роль генетической предрасположенности к развитию патологии, нами проведено изучение роли полиморфизмов генов цитокинов, которые определяют характер воспалительных реакций.

Согласно критериям включения исследования была преднамеренно исключена возможность популяционной стратификации, строго выполнялась рандомизированная стратификация.

Распределение генотипов гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 в исследованных выборках детей и их родственников (группы О1, К1 и О2, К2 соответственно) продемонстрировало, что для них не выполнялось равновесие Харди-Вайнберга, то есть в популяции действовал отбор, происходил мутационный процесс, присутствовал обмен субъектов с другими популяциями, происходил дрейф генов, все скрещивания были случайны.

Для сравнения полученных результатов в популяции детей Сибирского региона с другими популяциями были привлечены из базы *NCBI* опубликованные данные по частотам аллелей и генотипов исследованных локусов среди здоровых европейцев (американцы, французы) и представителей монголоидной расы — китайцев [9].

Частоты аллелей и генотипов исследованного полиморфного гена *IL-1β* в изученной общей детской популяционной выборке, европеоидных жителей Сибирского региона России, этнически — русских, не отличались от других европеоидных популяций по литературным данным ($p > 0,05$) (табл. 1).

В настоящем исследовании популяционная частота гомозиготного генотипа по «дикому» аллелю *C/C* гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 составила $(61,5 \pm 2,4) \%$ ($n = 249$), частота гетерозиготного генотипа по мутантному аллелю — $(26,7 \pm 2,2) \%$ ($n = 108$), а гомозиготного генотипа по мутантному аллелю — $(11,8 \pm 1,6) \%$ ($n = 48$), что формировало статистические различия в распределении генотипов ($p < 0,05$).

Полиморфный маркер *C3954T* гена *IL-1β* характеризовался высокой гетерогенностью ($13,3 - 26,7 \%$ в разных популяциях), но не проявлял расовой специфичности: у европеоидов и монголоидов преобладал аллель *C**. Однако гомозиготный генотип по мутантному аллелю *T/T* гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 статистически чаще встречался у европеоидной расы.

Изучение распределения частот аллелей гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 выявило преобладание аллеля «дикого» типа *C**, как в основной группе, так и в контрольной группе детей (табл. 2).

Кроме того, установлены статистически значимые различия между выборкой детей-пробандов с ХА детей основной группы и здоровыми детьми контрольной группы в отношении распределения частот аллелей. Так, достоверно выше отмечалась частота мутантного аллеля *T** в контрольной группе ($p = 0,024$). Можно сделать предположение о протективной роли мутантного аллеля *T** гена *IL-1β* локуса 3954 при развитии ХА.

В ходе проведённого исследования установлено, что в обеих исследуемых группах детей, как в основной, так и в контрольной, чаще встречался гомозиготный генотип по «дикому» аллелю *C/C* гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 по сравнению с гетерозиготным и гомозиготным генотипами по мутантному аллелю исследуемого полиморфизма ($p < 0,05$). При этом количество носителей гетерозиготного генотипа значимо превышало количество гомозиготных носителей варианта *T/T* ($p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнение частоты генотипов и аллелей гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 в общей популяции детей Сибирского региона с другими популяциями

Популяция	Генотипы гена <i>IL-1β</i> в полиморфном локусе 3954				
	C/C	C/T	T/T	C*	T*
	Абс. ч., (% ± m)				
Россия, Сибирский регион, европеоиды (русские, подгруппы O1+K1 собственного наблюдения) (n = 405)	249 61,5 ± 2,4	108 26,7 ± 2,2	48 11,8 ± 1,6	606 74,8 ± 1,5	204 25,2 ± 1,5
США, европеоиды (американцы) (n = 50)	29 58,0 ± 7,0 p = 0,747	13 26,0 ± 6,2 p = 0,945	8 16,0 ± 5,2 p = 0,539	71 70,8 ± 6,5 p = 0,573	29 29,2 ± 6,5 p = 0,573
Франция, европеоиды (французы) (n = 40)	26 66,7 ± 7,3 p = 0,790	8 19,0 ± 6,1 p = 0,467	6 14,3 ± 5,4 p = 0,743	64 76,2 ± 4,6 p = 0,869	20 23,8 ± 4,6 p = 0,869
США, негроиды (афро-американцы) (n = 124)	94 75,8 ± 3,8 p = 0,005	28 22,6 ± 3,8 p = 0,427	2 1,6 ± 1,1 p = 0,001	216 87,1 ± 2,1 p = 0,006	32 12,9 ± 2,1 p = 0,006
Китай, азиаты (восточные китайцы) (n = 90)	78 86,7 ± 3,6 p < 0,001	12 13,3 ± 3,6 p = 0,011	0 0,0 ± 4,3 p = 0,001	168 93,3 ± 1,4 p < 0,001	12 6,7 ± 1,4 p < 0,001
США (штат Колорадо), азиаты (китайцы) (n = 176)	124 70,5 ± 3,4 p = 0,048	40 22,7 ± 3,2 p = 0,363	12 6,8 ± 1,9 p = 0,092	288 81,8 ± 2,1 p = 0,083	64 18,2 ± 2,1 p = 0,083

Примечание: p — статистическая значимость различий при сравнении популяций разных рас с группой собственного наблюдения.

Таблица 2

Ассоциации аллелей и генотипов гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 с предрасположенностью к ХА

Ген цитокина, полиморфизм	Генотипы	Распределение частот генотипов (n = 405)				Критерий различий при χ^2 (p)
		Подгруппа O1 (n = 317)		Подгруппа K1 (n = 88)		
		n	%	n	%	
<i>IL-1β</i>	C/C	204	64,4 ± 2,7	45	51,1 ± 5,3	0,033
	C/T	72	22,7 ± 2,4	36	40,9 ± 5,2	0,001
	T/T	41	12,9 ± 1,9	7	8,0 ± 2,9	0,275
	C*	480	75,7 ± 1,7	126	71,6 ± 3,4	0,201
	T*	154	24,3 ± 1,7	50	28,4 ± 3,4	0,024

Примечание: p — статистическая значимость различий при сравнении между подгруппой O1 и K1.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 между выборкой больных и здоровых детей выявил статистически значимые различия. В частности, частота гомозиготного генотипа по «дикому» аллелю C/C гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 была выше в основной группе больных ХА детей (подгруппа O1), чем у здоровых детей контрольной группы (подгруппа K1) и составила (64,4 ± 2,7) % (соответственно OR = 1,13 [95 % ДИ: 1,01 – 1,27] и OR = 0,66 [95 % ДИ: 0,45 – 0,95], p = 0,003), тогда как частота гетерозиготного генотипа C/T, напротив, была ниже в основной группе, чем в контроле, и составила (22,7 ± 2,4) % (соответственно OR = 0,77 [95 % ДИ: 0,79 – 0,99] и OR = 1,52 [95 % ДИ: 1,05 – 2,22]). В то же время, сравнительный анализ распределения частот гомозиготного генотипа по мутантному аллелю T/T гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 не выявил статистически

значимых различий, хотя частота указанного генотипа была выше в основной группе больных ХА детей, чем в контрольной группе и составила (12,9 ± 1,9) % (соответственно OR = 1,10 [95 % ДИ: 0,97 – 1,26] и OR = 0,64 [95 % ДИ: 0,32 – 1,31]).

При расчёте показателя отношения шансов были получены значения, указывающие на превалирующую прогностическую значимость аллеля C* (OR = 1,05 [95 % ДИ: 0,96 – 1,15]) и генотипа C/C (OR = 1,13 [95 % ДИ: 1,01 – 1,27]) в группе больных детей с ХА против значимости аллеля C* (OR = 0,85 [95 % ДИ: 0,64 – 1,13]) и генотипа C/C (OR = 0,66 [95 % ДИ: 0,45 – 0,95]) в контрольной группе здоровых детей. Следовательно, при расчёте показателя отношения шансов были получены значения, указывающие на существенную прогностическую значимость аллеля C* (OR = 1,24 [95 % ДИ: 0,85 – 1,80]) и генотипа C/C (OR = 1,73 [95 % ДИ: 1,07 – 2,78], p = 0,024) в отношении риска развития ХА (p = 0,024). Напротив, при расчёте показателя отношения шансов были получены меньшие значения значимости аллеля T* (OR = 0,95 [95 % ДИ: 0,87 – 1,04]) против значимости этого же аллеля в контрольной группе (OR = 1,18 [95 % ДИ: 0,88 – 1,57]). Следовательно, при расчёте показателя отношения шансов были получены низкие значения, но указывающие на существенную прогностическую значимость аллеля T* (OR = 0,81 [95 % ДИ: 0,56 – 1,18]) как протективного аллеля в отношении риска развития ХА. При этом высокие показатели прогностической значимости гомозиготного генотипа T/T (OR = 1,72 [95 % ДИ: 0,74 – 3,98]) были сопоставимы с показателями прогностической значимости гомозиготного генотипа C/C (OR = 1,73 [95 % ДИ: 1,07 – 2,78]) и соответствовали риску ХА. Это подтверждалось

фактом увеличения гетерозиготных генотипов при одновременном уменьшении риска ХА (OR = 0,58 [95 % ДИ: 0,25 – 1,35]).

При анализе полиморфизмов отмеченного гена в подгруппах основной группы, сформированных соответственно из детей-пробандов с ХА, и респондентов-родственников I, II, III степени родства детей-пробандов с ХА (подгруппы О1 и О2) не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 3).

При расчёте показателя отношения шансов были получены значения, указывающие на сопоставимую прогностическую значимость аллелей С* и Т* гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 в отношении риска развития ХА у детей-пробандов и респондентов-родственников I, II, III степени родства ($p = 0,191$) (табл. 4).

При анализе полиморфизмов отмеченного гена в подгруппах контрольной группы, сформированных соответственно из здоровых детей и респондентов-родственников I, II, III степени родства здоровых детей (подгруппы К1 и К2) не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 5).

Принимая во внимание тот факт, что кандидатные гены при развитии мультифакториального заболевания могут характеризоваться половым диморфизмом [5, 10, 11, 12], представляло интерес исследование выявленной в основной группе (О1) связи носителей гомозиготного генотипа по «дикому» аллелю и «дикого» аллеля С* гена *IL-1β* полиморфного локуса 3954 с предрасположенностью к ХА и, наоборот, исследование выявленной в контрольной группе (К1) связи носителей гетерозиготного генотипа по мутантному аллелю и мутантному аллелю Т* гена *IL-1β* полиморфного локуса 3954 с протективной ролью в развитии ХА, раздельно у детей мужского и женского пола. Не вызывало сомнения, что генетическая компонента подверженности имела одинаковое распределение для обоих полов, но пороги проявления признака могли быть различными [8].

Действительно, результаты собственного исследования продемонстрировали сопоставимое распределение генотипов для обоих полов в группе детей-пробандов с ХА (табл. 6).

Однако распределение генотипов в подгруппах одной гендерной принадлежности продемонстрировало статистически значимое доминирование гомозиготного генотипа С/С гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 и редуцирование гетерозиготного генотипа по мутантному аллелю Т* этого же гена у мальчиков с ХА ($p < 0,05$). В гендерной группе девочек с ХА также констатировано редуцирование гетерозиготного генотипа по мутантному аллелю Т* гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 ($p < 0,05$) при статистически значимом увеличении частоты гомозиготного генотипа Т/Т.

Таблица 3

Ассоциации аллелей и генотипов гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 в подгруппах основной группы

Ген цитокина, полиморфизм	Генотипы	Распределение частот генотипов (n = 612)				Критерий различий при $df = 1, \chi^2 (p)$
		Подгруппа О1 (n = 317)		Подгруппа О2 (n = 295)		
		n	%	n	%	
<i>IL-1β</i>	C/C	204	64,4 ± 2,7	186	63,1 ± 2,8	0,830
	C/T	72	22,7 ± 2,4	73	24,7 ± 2,5	$p > 0,05$
	T/T	41	12,9 ± 1,9	36	12,2 ± 1,9	$p > 0,05$
	C*	480	75,7 ± 1,7	445	75,4 ± 1,8	0,785
	T*	154	24,3 ± 1,7	145	24,6 ± 1,8	0,738

Примечание: p — статистическая значимость различий при сравнении между подгруппой О1 и О2.

Таблица 4

Риск развития ХА у детей-пробандов и респондентов-родственников I, II, III степени родства

Соотношение генотипов, аллелей гена <i>IL-1β</i> в локусе 3954	Отношения шансов, OR [95 % ДИ]	
	Подгруппа О1	Подгруппа О2
C/C / C/T + T/T	1,03 [95 % ДИ: 0,75–1,41]	0,97 [95 % ДИ: 0,74–1,29]
	1,06 [95 % ДИ: 0,59–1,92]	
T/T / C/C + C/T	0,70 [95 % ДИ: 0,39–1,26]	1,29 [95 % ДИ: 0,92–1,80]
	0,55 [95%ДИ: 0,22–1,36]	

Таблица 5

Ассоциации аллелей и генотипов гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 в подгруппах контрольной группы

Ген цитокина, полиморфизм	Генотипы	Распределение частот генотипов (n = 155)				Критерий различий при $\chi^2 (p)$
		Подгруппа К1 (n = 88)		Подгруппа К2 (n = 67)		
		n	%	n	%	
<i>IL-1β</i>	C/C	45	51,1 ± 5,3	36	53,7 ± 6,1	0,950
	C/T	36	40,9 ± 5,2	26	38,8 ± 6,0	$p > 0,05$
	T/T	7	8,0 ± 2,9	5	7,5 ± 3,2	$p > 0,05$
	C*	126	71,6 ± 3,4	98	73,1 ± 3,8	0,910
	T*	50	28,4 ± 3,4	36	26,9 ± 3,8	0,749

Примечание: p — статистическая значимость различий при сравнении между группой К1 и К2.

Распределение аллелей в подгруппах одной гендерной принадлежности продемонстрировало статистически незначимое доминирование «дикого» аллеля С* гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 ($p = 0,381$) и редуцирование мутантного аллеля Т* этого же гена у мальчиков с ХА. У девочек с ХА не было выявлено статистически значимых различий в распределении аллелей гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954.

При расчёте показателя отношения шансов были получены значения, указывающие на превалирующую прогностическую значимость аллеля С* (OR = 1,09 [95 % ДИ: 0,97 – 1,23]) и существенную прогностическую статистическую значимость генотипа С/С гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 (OR = 1,16 [95 % ДИ: 1,00 – 1,35]) в группе

Таблица 6

Распределение генотипов и аллелей гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 в исследуемых группах в зависимости от пола

Ген цитокина, полиморфизм	Генотипы	Распределение частот генотипов, n (%±m)			
		Мальчики		Девочки	
		Подгруппа О1 (n = 167)	Подгруппа К1 (n = 42)	Подгруппа О1 (n = 150)	Подгруппа К1 (n = 46)
<i>IL-1β</i>	<i>C/C</i>	105 (62,9±3,7) ¹	19 (45,2±7,7) ¹	99 (66,0±3,9)	26 (56,5±7,3)
	<i>C/T</i>	40 (24,0±3,3) ¹	18 (42,9±7,6) ¹	32 (21,3±3,3) ¹	18 (39,1±7,2) ¹
	<i>T/T</i>	22 (13,2±2,6)	5 (11,9±5,0)	19 (12,7±2,7) ¹	2 (4,3±3,0) ¹
	<i>C*</i>	250 (74,9±2,4)	56 (66,7±5,1)	230 (76,7±2,4)	70 (76,1±4,4)
	<i>T*</i>	84 (25,1±2,4)	28 (33,3±5,1)	70 (23,3±2,4)	22 (23,9±4,4)

Примечание. ¹ — статистическая значимость различий при сравнении между подгруппой О1 и К1 одного пола при $p < 0,05$.

больных мальчиков с ХА против значимости аллеля *C** (OR = 0,73 [95 % ДИ: 0,49 – 1,09]) и генотипа *C/C* (OR = 0,57 [95 % ДИ: 0,30 – 0,97]) в контрольной группе здоровых мальчиков. Следовательно, при расчёте показателя отношения шансов были получены значения, указывающие на предикторную прогностическую значимость аллеля *C** (OR = 1,49 [95 % ДИ: 0,89 – 2,50]) и существенную предикторную прогностическую значимость генотипа *C/C* (OR = 2,05 [95 % ДИ: 1,04 – 4,06]) в отношении риска развития ХА у мальчиков.

При расчёте показателя отношения шансов были получены значения, указывающие на сопоставимую прогностическую значимость аллеля *C** (OR = 1,01 [95 % ДИ: 0,88 – 1,15]) и существенную прогностическую статистическую значимость генотипа *C/C* (OR = 1,10 [95 % ДИ: 0,93 – 1,31]) в группе больных девочек с ХА против значимости аллеля *C** (OR = 0,98 [95 % ДИ: 0,64 – 1,48]) и генотипа *C/C* (OR = 0,74 [95 % ДИ: 0,45 – 1,22]) в контрольной группе здоровых девочек (табл. 7).

Следовательно, при расчёте показателя отношения шансов были получены значения, указывающие на превалирующую, но несущественную прогностическую значимость аллеля *C** (OR = 1,03 [95 % ДИ: 0,60 – 1,79]) и существенную значимость генотипа *C/C* (OR = 1,49 [95 % ДИ: 0,76 – 2,93]) в отношении риска развития ХА у девочек.

При сопоставлении отношений шансов в гендерных группах больных детей с ХА констатируется, что отдельные генотипы гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 оказывали влияние на риск развития ХА у представителей одного пола. Сводные данные о статистически значимых ассоциациях изучаемого полиморфизма гена *IL-1β* в локусе 3954 демонстрировали, что *C/C* генотип гена *IL-1β* проявлял ассоциации с ХА (OR = 2,05 [95 % ДИ: 1,04 – 4,06]; $p = 0,028$) у мальчиков.

Таблица 7

Проявление полового диморфизма в ассоциациях генотипов гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 с предрасположенностью к хроническому аденоидиту в основной группе детей (n = 317)

Генотипы, аллели <i>IL-1β</i> в локусе 3954	Отношения шансов, OR [95 % ДИ] ($p \leq 0,05$)	
	мальчики	девочки
<i>C/C / C/T + T/T</i>	2,05 [95 % ДИ: 1,04–4,06]	1,49 [95 % ДИ: 0,76–2,93]
<i>T/T / C/C + C/T</i>	1,12 [95 % ДИ: 0,40–3,16]	3,19 [95 % ДИ: 0,71–14,29]
<i>C* / T*</i>	1,49 [95 % ДИ: 0,89–2,50]	1,03 [95 % ДИ: 0,60–1,79]

В то же время в отношении значимости аллеля *T** расчёты отношения шансов показали сопоставимую его прогностическую значимость (OR = 0,92 [95 % ДИ: 0,81 – 1,03]; $p = 0,130$) и более существенную значимость генотипа *T/T* (OR = 1,02 [95 % ДИ: 0,84 – 1,24]; $p = 0,100$) в группе больных мальчиков с ХА против значимости аллеля *T** (OR = 1,37 [95 % ДИ: 0,92 – 2,04]) и генотипа *T/T* (OR = 0,91 [95 % ДИ: 0,39 – 2,11]) в контрольной группе здоровых мальчиков. Следовательно, при расчёте показателя отношения шансов были получены значения, указывающие на превалирующую, но несущественную прогностическую значимость аллеля *T** (OR = 0,67 [95 % ДИ: 0,40 – 1,13]) и существенную значимость генотипа *T/T* (OR = 1,12 [95 % ДИ: 0,40 – 3,16]) в отношении риска развития ХА у мальчиков.

В то же время в отношении значимости аллеля *T** расчёты отношения шансов показали сопоставимую его прогностическую значимость (OR = 0,99 [95 % ДИ: 0,87 – 1,13]) и существенную значимость генотипа *T/T* (OR = 1,21 [95 % ДИ: 1,03 – 1,42]) в группе больных девочек с ХА против значимости аллеля *T** (OR = 1,02 [95 % ДИ: 0,67 – 1,56]) и генотипа *T/T* (OR = 0,38 [95 % ДИ: 0,10 – 1,45]) в контрольной группе здоровых девочек. Следовательно, при расчёте показателя отношения шансов были получены значения, указывающие на несущественную прогностическую значимость аллеля *T** (OR = 0,97 [95 % ДИ: 0,56 – 1,68]) и существенную значимость генотипа *T/T* (OR = 3,19 [95 % ДИ: 0,71 – 14,29]) в отношении риска развития ХА у девочек.

При анализе проявлений полового диморфизма в ассоциациях генотипов гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 с предрасположенностью к ХА в основной группе детей продемонстрировано, что положительную ассоциацию с заболеванием (фактор риска) в группе мальчиков имели субъекты с гомозиготным генотипом по «дикому» аллелю *C** гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954. Напротив, в группе девочек фактор риска имели субъекты с гомозиготным генотипом по мутантному аллелю *T** гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954.

При анализе проявлений полового диморфизма в ассоциациях генотипов гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 с предрасположенностью к ХА в основной группе детей продемонстрировано, что положительную ассоциацию с заболеванием (фактор риска) в группе мальчиков имели субъекты с гомозиготным генотипом по «дикому» аллелю *C** гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954. Напротив, в группе девочек фактор риска имели субъекты с гомозиготным генотипом по мутантному аллелю *T** гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954.

Заключение

Полученные результаты убедительно показали, что полиморфизм гена *IL-1β* в полиморфном локусе 3954 является важной генетической составляющей, обуславливающий половой диморфизм подверженности при патогенетически однотипном развитии ХА. Половая специфичность подверженности ХА у мальчиков и девочек, вероятно, связана с участием цитокинов в эндогенной регуляции, активации половых гормонов [333]. Более того, диаметрность факторов риска в соответствии с половым диморфизмом ориентировало, по-видимому, на целесообразность гетерозиготных генотипов (фактор

устойчивости) в общей популяции детского населения, что подтверждалось сравнительно низкой частотой гетерозиготного генотипа *C/T* в основной группе по сравнению с контрольной группой.

Литература

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. — СПб.: Интермедика, 2000. — 271 с.
2. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология: учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 432 с.
3. Волков А.Г., Киселев В.В., Кирий Г.И. Соматометрические особенности у детей с гипертрофией носоглоточной миндалины // Российская оториноларингология. — 2011. — № 6 (55). — С. 17-20.
4. Русецкий Ю.Ю., Седых Т.К., Черныщенко И.О., Мартынова Н.М. Микробиологическая эффективность антисептической обработки операционного поля и хирургической раны у детей в ходе эндоскопической аденоотомии // Российская ринология. — 2013. — № 1. — С. 11-14.
5. Фанта И.В. Эпидемиология ЛОР-заболеваемости в Санкт-Петербурге // Новости оториноларингологии и логопатологии. — 2000. — № 1. — С. 76-78.
6. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 361-368.
7. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патология физиология: учебник. — М.: Вече, 2000. — 704 с.
8. Brook I., K. Shan K., Jackson W. Microbiology of healthy and diseased adenoids // Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110, № 6. — P. 994-999.
9. Genopedia [Electronic resource] // HuGE Navigator (version 2.0) An integrated, searchable knowledge base of genetic associations and human genome epidemiology. — URL <http://hugenavigator.net/HuGENavigator/huGEPedia.do?firstQuery=IL4&geneID=3565&typeOption=gene&which=2&pubOrderType=pubD&typeSubmit=GO>.
10. Old L.J. Tumor necrosis factor (TNF) // Science. — 1985. — Vol. 230, № 4726. — P. 630-632.
11. Sadeghi — Shabestari M., Jabbari Moghaddam Y., Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2011. — Vol. 75, № 4. — P. 589-591.
12. Somia N., Verma I.M. Gene therapy: trials and tribulations // Nat. Rev. Genetics. — 2000. — Vol. 1, № 2. — P. 91-99.

References

1. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivaschenko T.E., Aseev M.V. The human genome and the genes «predisposition». Introduction to predictive medicine. — SPb.: Intermedika, 2000. — 271 p.
2. Bogomilsky M.R., Chistyakova V.R. Pediatric Otolaryngology: a tutorial. — M.: GEOTAR-MED, 2002. — 432 p.
3. Volkov A.G., Kiselev V.V., Kiriy G.I. Somatometric peculiarities in children with hypertrophy of nasopharyngeal tonsil // Russian Otorhinolaryngology. — 2011. — № 6 (55). — P. 17-20.
4. Rusetsky Yu.Yu., Sedykh T.K., Chernyshenko I.O., Martynova N.M. Microbiological efficacy of antiseptic treatment of the surgical field and surgical wounds in children during endoscopic adenotomy // Russian Rhinology. — 2013. — № 1. — P. 11-14.
5. Fanta I.V. Epidemiology of ENT diseases in St. Petersburg // News of Otorhinolaryngology and Lalopathology. — 2000. —

№ 1. — P. 76-78.

6. Chereshevnev V.A., Gusev E.Yu. Immunology of inflammation: role of cytokines // Medical Immunology. — 2001. — Vol. 3, № 3. — P. 361-368.
7. Chereshevnev V.A., Yushkov B.G. Pathophysiology: the textbook. — M.: Veche, 2000. — 704 p.
8. Brook I., K. Shan K., Jackson W. Microbiology of healthy and diseased adenoids // Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110, № 6. — P. 994-999.
9. Genopedia [Electronic resource] // HuGE Navigator (version 2.0) An integrated, searchable knowledge base of genetic associations and human genome epidemiology. — URL <http://hugenavigator.net/HuGENavigator/huGEPedia.do?firstQuery=IL4&geneID=3565&typeOption=gene&which=2&pubOrderType=pubD&typeSubmit=GO>.
10. Old L.J. Tumor necrosis factor (TNF) // Science. — 1985. — Vol. 230, № 4726. — P. 630-632.
11. Sadeghi — Shabestari M., Jabbari Moghaddam Y., Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2011. — Vol. 75, № 4. — P. 589-591.
12. Somia N., Verma I.M. Gene therapy: trials and tribulations // Nat. Rev. Genetics. — 2000. — Vol. 1, № 2. — P. 91-99.

Сведения об авторах

Терскова Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2201548; e-mail: terskovanatasha@mail.ru.

Вахрушев Сергей Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР-болезней с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2201548; e-mail: vsg20061@yandex.ru.

Симбирцев Андрей Семёнович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства

Адрес: 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пугожская, г. 7; e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com.

Шнайдер Наталья Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2016524; e-mail: NASchnaider@yandex.ru.

Authors

Terskova Natalya Viktorovna — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the ENT-Department with a course postgraduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8 (391) 2201548; e-mail: terskovanatasha@mail.ru.

Vakhrushev Sergey Gennadievich — Dr. Med. Sc., Professor, Head of the ENT-Department with a course postgraduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8 (391) 2201548; e-mail: vsg20061@yandex.ru.

Simbirtsev Andrey Semenovich — Dr. Med. Sc., Professor, Head of Federal State Budgetary Institution State research Institute of highly pure biopreparations, Federal medico-biological Agency.

Address: 7, Pudozhskaya Str., Saint-Petersburg, 197110; e-mail: simbirtsev@hpb-spb.com.

Shnyder Natalya Alekseevna — Dr. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8 (391) 2016524; e-mail: NASchnaider@yandex.ru.