

Научные обзоры



© СМОЛЬНИКОВА М. В., СМИРНОВА С. В., ТЮТИНА О. С.

УДК 612.017 : 616.24

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

М. В. Смольникова¹, С. В. Смирнова^{1,2}, О. С. Тютина¹

¹ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — член-корр. РАМН В. Т. Манчук;

²ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов.

Резюме. Бронхиальная астма относится к мультифакториальным заболеваниям, в формировании которых реализуются очевидные эффекты взаимодействия между генетической основой патологии и факторами окружающей среды, сочетанное влияние которых приводит к развитию хронического воспаления и изменчивости фенотипа. В обзоре особое внимание уделено генам цитокинов, играющих ключевую роль в иммунореактивных процессах при бронхиальной астме.
Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфизм генов, интерлейкины, TNF.

Бронхиальная астма (БА) — типичное мультифакториальное заболевание (МФЗ), развитие которого определяется сложным взаимодействием множества генов (предрасположенность) и факторов внешней среды (триггеры). Патогенетическую основу бронхиальной астмы составляет хроническое аллергическое воспаление и гиперреактивность бронхов с формированием обратимой бронхиальной обструкции [1, 2, 15].

Бронхиальная астма остается главной причиной инвалидизации и смертности населения, опережая и сердечно-сосудистые, и онкологические заболевания. По данным Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)), бронхиальной астмой болеют до 35% населения Земного шара [25]. Несмотря на совершенствование методов лечения и профилактики, заболеваемость БА увеличивается — за последние 20 лет заболеваемость по всему миру возросла в 2-2,5 раза. В частности, в настоящее время в России бронхиальной астмой болеют около 10 млн. человек, при этом доля детского контингента составляет более 20% (по данным Министерства здравоохранения РФ). Эти обстоятельства характеризуют бронхиальную астму как глобальную медико-социальную проблему и диктуют необходимость ее дальнейшего всестороннего изучения.

Целью терапии бронхиальной астмы любой степени тяжести является достижение контроля над течением заболевания, что подразумевает не только исчезновение клинических проявлений, но и нормализацию лабораторных маркеров воспаления и патофизиологических признаков. Факторы, влияющие на уровень контроля над течением бронхиальной астмы можно условно разделить на внутренние и внешние. Внутренние факторы, прежде всего, отражают особенности патогенетических механизмов, происходящих на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, внешние — контакты с причинно-значимыми аллергенами, объем терапии и другие [15, 17, 18]. Естественно, этиология, патогенез и клиника БА в современном

обществе значительно изменились. В первую очередь это связано с изменчивостью внешних факторов риска развития аллергии. Очевидные эффекты взаимодействия между генетической основой и факторами окружающей среды, их сочетанное влияние ведут к развитию хронического воспалительного процесса и изменчивости фенотипа. Другим словами, генно-средовые взаимодействия могут модифицировать фенотипическое проявление генов. Это в первую очередь согласуется с эпидемиологическими исследованиями, показывающими значительный вклад факторов внешней среды в развитие БА [4, 15]

Вне зависимости от степени тяжести атопической бронхиальной астмы, ее патогенетической основой является аллергическое воспаление, которое имеет ряд особенностей, характерных для всех атопических заболеваний. Это, прежде всего, наследственная предрасположенность и гиперпродукция реактинов (IgE, IgG₄). Кроме этого, к этим особенностям относятся: активация клеток-депо биологически активных веществ, прежде всего клеток фиксаторов гомоцитотропных антител; активация Т-лимфоцитов — естественных киллеров, экспрессирующих инвариантный рецептор Т-клеток, а также Т-хелперов 2-го типа (Th2), высвобождающих медиаторы, участвующие в развитии симптомов заболевания [6, 11].

Общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушением регуляции в иммунной системе, связанной с активацией аллерген-специфичных клонов Т-лимфоцитов хелперов — Т-хелперов 2-го типа [5, 45]. Функциональная активность Th2-клеток связана с секретируемыми ими цитокинами, таких как IL-4, IL-5, IL-13, IL-10. Специализация Th1- и Th2-лимфоцитов на продукции определенных цитокинов формирует роль этих клеток в регуляции антиген-специфического ответа. Th1-лимфоциты, посредством специфических цитокинов (IL-2, IL-3, IFN- γ , TNF- α) регулируют «клеточный» антиген-специфический иммунный ответ, функцию NK-клеток, клеток фагоцитарной системы, участвуют в регуляции экспрессии генов IgM

и IgG₂ в В-лимфоцитах. Цитокины, продуцируемые Th2-лимфоцитами, поддерживают синтез IgE и некоторых других иммуноглобулинов (гуморальный иммунный ответ), а также участвуют в формировании аллергического воспаления, активируя тучные клетки и эозинофилы [5, 6, 8]. Две популяции Th-лимфоцитов находятся в реципрокных отношениях и каждая из них, поддерживая какой-либо один вариант антиген-специфического иммунного ответа, угнетает другой.

Анализ наследственных основ БА — одно из наиболее стремительно развивающихся направлений исследований в медицине и биологии. Для молекулярно-генетических исследований МФЗ используется ряд методов. Наиболее популярным является подход генов-кандидатов, который основан на анализе ограниченного количества конкретных генов, чей выбор обоснован на известной или предполагаемой роли продуктов их экспрессии в развитии заболевания [10, 26, 59]. Чаще всего в этом случае генетический анализ заключается в сравнении частот аллелей и генотипов определенных генов у больных и здоровых в отношении изучаемой патологии лиц, неродственных между собой (дизайн исследования «случай-контроль»). Каким бы образом ни был обнаружен ген, предрасполагающий к заболеванию, его причинная роль может быть установлена только дальнейшими функциональными исследованиями этого гена и его вариантов.

Поиск генетических маркеров, контролирующих ключевые звенья патогенеза бронхиальной астмы, является одной из актуальных задач в медицинской генетике. Наиболее перспективно — выявление ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с риском развития тяжелых форм бронхиальной астмы [18, 19, 26]. Полиморфизм генов — состояние, при котором какой-либо генетический признак существует в организме в нескольких формах, что приводит к сосуществованию более одного морфологического типа в одной популяции [33]. Наиболее частым изменением структуры генов считается полиморфизм единичных нуклеотидов (англ. single-nucleotide polymorphism, SNPs) [54]. Международный проект по расшифровке генома «Геном человека» к 2003 году дал полное описание уникальной последовательности более чем 3 миллиардов пар нуклеотидов в геноме человека, в нем содержится порядка 25000 генов [36]. Эти генетические различия вносят важный вклад в индивидуальные особенности развития защитных реакций человека и его предрасположенность к целому ряду заболеваний.

Однонуклеотидные замены в геноме обуславливают влияние генетического полиморфизма на фенотип заболевания и предопределяют различия в клинических проявлениях одной и той же нозологической формы (тяжесть течения, частоту обострения, чувствительность к фармакотерапии, темп прогрессирования и др.) [26, 54]. Частота появления замен нуклеотидов в результате дупликации составляет более 1%, следовательно, учитывая наличие в геноме человека примерно 3,2 миллиарда оснований, у конкретного индивидуума возможно присутствие нескольких миллионов SNPs. Однонуклеотидные замены в кодирующих регионах генов могут повлиять на структуру белков и их функции, а потому элиминируются как в процессе репарации ДНК, так и в результате естественного отбора и встречаются достаточ-

но редко — лишь в 5% случаев всех выявляемых точечных мутаций [26, 27, 54]. Большинство выявляемых SNPs чаще затрагивают 5'- либо 3'-концевые регуляторные участки генов, например, область промотора, или располагаются в некодирующих областях (интронах) и не отражаются на аминокислотной последовательности транслируемого белка. Однако часть из них влияет на скорость транскрипции генов, стабильность мРНК и приводит к увеличению или уменьшению количества и уровня биологической активности синтезируемого пептида. Это явление получило название «функционального аллельного полиморфизма гена» (ответственного за измененную продукцию). Однонуклеотидные замены за счет формирования специфических аллелей генов вносят существенный вклад в фенотипические различия течения одних и тех же нозологических форм у носителей разных вариантов того или иного гена [18, 26].

Из клинических наблюдений известно, что реализация воспалительного ответа может значительно различаться по интенсивности и продолжительности: у одних больных он протекает остро, агрессивно, а у других имеет затяжной характер. Так как цитокины являются медиаторами воспалительного процесса, изучение кодирующих их генов, а также генов цитокиновых рецепторов, является важной задачей при исследовании механизмов развития и течения заболеваний, выявление предрасположенности к патологии, в том числе к БА.

Существует несколько классификаций генов БА, по одной из них, наиболее полно отражающей вовлеченность иммунорегулирующих белков в патогенез бронхиальной астмы, гены-кандидаты БА можно условно разделить на четыре группы: гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2 типа; гены иммунитета слизистых оболочек и физиологии эпителия; гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью [60].

Гены цитокинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма [26, 27, 30]. Согласно базе данных HuGENet, по результатам генетических исследований при бронхиальной астме опубликовано более 1500 статей в журналах биологического и медицинского профиля (данные на декабрь 2012 г.). К настоящему времени описаны данные по изучению 1026 генов, имеющих связь с бронхиальной астмой, в их числе работы по изучению генов цитокинов. Среди них по результатам исследований полиморфизма гена *IL4* при бронхиальной астме — 76 статей, из них три с мета-анализом данных, по результатам о полиморфизме гена *TNFA* при БА — 70 статей, из них пять с данными по мета-анализу, публикаций по *IL10* — тридцать и одна, соответственно, по *IL2* — восемь статей.

Главным фактором регуляции пролиферативного ответа В-лимфоцитов и переключения изотипов иммуноглобулинов в них, индуцируя экспрессию IgG и IgE является IL-4. IL-4 усиливает экспрессию генов тяжелых цепей для антител классов IgG₁ и IgE [14, 20, 29]. Кроме того, синтез IgE также активируется под действием IL-13, имеющего с IL-4 некоторую гомологию и общую субъединицу рецепторного

комплекса [2, 3, 5]. IL-4 также выступает как фактор роста Т-лимфоцитов и тучных клеток, является ключевым сигналом дифференцировки CD4⁺-клеток в Т-хелперы 2-го типа и влияет на их дальнейшее функционирование [5, 16, 46, 50].

В гене *IL4* выявлено несколько точечных полиморфизмов в промоторной области (С-1098Т, С-590Т, С-285Т, А-81G, С-33Т) [8, 26, 37]. Точечная замена С-590Т обуславливает повышенную активность промотора по сравнению с аллельным вариантом -590С и, как результат, увеличенную экспрессию и продукцию IL-4 [5]. При изучении частот распределения генотипов в группах здоровых и больных бронхиальной астмой индивидов выявлено, что генотипы в полиморфных участках С-590Т, С-33Т ассоциированы с БА [29, 31, 53]. Показано, что полиморфизм в области 3'-UTR гена *IL4*, находящийся в неравновесном сцеплении с транзицией С-590Т, может иметь прогностическое значение в отношении усиления степени тяжести БА [30, 31, 34, 53]. Имеются данные о связи генотипа С-590Т с более высокой степенью бронхиальной гиперреактивности, уровнем системной эозинофилии и продукцией специфических IgE при бронхиальной астме у детей монголоидной расы [29, 34]. Аллель Т-590 гена *IL4* является кандидатным в развитии тяжелых форм бронхиальной астмы среди иранской популяции [37]. В ряде экспериментов показан протективный эффект полиморфизма С-1098Т в формировании тяжелых форм бронхиальной астмы при исследовании жителей Македонии [56]. Промоторный полиморфизм С-590Т гена, усиливающий продукцию IL-4 и сдвигающий иммунный баланс в сторону Th2-клеток, ассоциирован с подавлением иммунного ответа на вирусные антигены и тяжелой респираторной инфекцией [12, 20]. Результаты проведенных мета-анализов разноречивы: показано, что аллельный вариант Т-590 *IL4* является слабым фактором риска развития бронхиальной астмы у европеоидов, особенно атопической [44], другими учеными показано, что полиморфизм С-590Т не имеет достоверной ассоциации с неатопической астмой [42].

Ключевым регулятором иммунного ответа является IL-10. Он был впервые открыт Т. Mosmann в 1989 году. [48]. У человека IL-10 синтезируется активированными CD4⁺- (клонами Th0, Th1, Th2) и CD8⁺-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами, тучными клетками и активированными моноцитами/макрофагами, причем синтез моноцитами IL-10 подавляется IL-4 [5, 21]. Основная биологическая роль IL-10 заключается в противовоспалительном действии за счет блокирующего влияния на функции макрофагов и дендритных клеток, а также клеток, участвующих в реализации аллергического воспаления [5, 43, 51].

Показано, что у больных аллергией снижены частота встречаемости Т-хелперных лимфоцитов, синтезирующих IL-10, и уровень IL-10 в сыворотке крови [30, 32]. Однако, по данным других исследователей, IL-10, супрессируя продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-1, IL-6, может вызвать изменение направленности иммунного ответа, переключая его из Th1- в Th2-зависимый [24, 43, 52]. Кроме того, IL-10 способствует В-клеточной активации [5].

Ген *IL10* относится к генам врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции при БА [60]. Верифицировано

ряд аллельных вариантов промоторного региона гена, связанных с продукцией IL-10 (-1061G, Т-798С, С-627А, G-1082А, С-819Т, С-592А, С-571А) [26, 27, 32, 38]. Так, у европеоидов аллель G в позиции -1082 коррелирует с высокой продукцией IL-10, а аллель А — с низкой продукцией [38]. Присутствие аллельного варианта -592А ассоциировано с уменьшением продукции IL-10 [8, 22, 55]. Аллель С в позиции -571 связан с повышением синтеза IL-10, а также с гиперпродукцией IgE, и, как правило, с усилением тяжести течения бронхиальной астмы [38, 52, 53]. Частота генотипа СА-592 *IL10* была достоверно выше у больных БА иранцев по сравнению с группой контроля, что указывает на более низкую концентрацию IL-10 у больных [47]. При исследовании трех полиморфизмов G-1082А, С-819Т, С-592А промоторного региона гена *IL10* выявлено, что А-1082G полиморфизм и АТА гаплотип в промоторе гена *IL10* связан с усилением бронхиальной гиперреактивности, а Т-819С и А-592С полиморфизмы, и АТА и АСС гаплотипы ассоциированы с повышением уровня катионного эозинофильного белка в сыворотке крови [39]. Результаты мета-анализа показали ассоциацию полиморфизмов -1082А/С и -592А/С гена *IL10* с атопической бронхиальной астмой, тогда как для полиморфизма -819Т/С такой ассоциации не показано [49].

Основными клетками продуцентами IL-2 являются Т-лимфоциты с фенотипом Т-хелперов, имеющие функциональные признаки Т-хелперов 1-го типа. Продукция интерлейкина IL-2 является индуцибельной, покоящиеся лимфоциты не экспрессируют ген *IL2*. Последовательные этапы транскрипции гена, трансляции mRNA и секреции белка происходят после взаимодействия антигена с Т-клеточным антигенным рецептором [5].

Главным биологическим эффектом IL-2, благодаря которому он получил название ростового фактора лимфоцитов, является стимуляция пролиферации Т- и В-лимфоцитов, моноцитов и тканевых макрофагоподобных клеток. Кроме того, IL-2 вызывает функциональную активацию всех перечисленных клеток, в каждом случае направленную на выполнение их главных функций в защитных реакциях организма. В Т-лимфоцитах IL-2 стимулирует свою продукцию, усиливает цитотоксические свойства клеток, в В-лимфоцитах — стимулирует синтез антител, в НК-клетках — противоопухолевую защиту, в моноцитах — продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и бактерицидность [5, 6, 14]. Связываясь со своими рецепторами на Т- и В-лимфоцитах, IL-2 вызывает активацию синтеза других цитокинов (IFN- γ , IL-4 и др.), опосредованно стимулируя рост и дифференцировку В-клеток в антителопродуцирующие плазматические клетки [5]. Данные о продукции IL-2 у больных бронхиальной астмой противоречивы. Имеются доказательства связи гиперпродукции IL-2 с тяжестью течения заболевания, а в ряде исследований описано значительное снижение IL-2 в крови больных бронхиальной астмой [21].

Полиморфизм гена *IL2* определен двумя точечными мутациями в положении -330 и +166 [35]. SNP в регионе +166 не влияет на уровень экспрессии и аминокислотную последовательность (молчащая мутация), а замена Т-330G

в промоторном регионе может влиять на уровень продукции IL-2. Аллельный вариант -330G IL2 ассоциирован со снижением способности клеток продуцировать IL-2 [4]. В корейской популяции генотипы IL2 C-166T, T-330G, C-196T встречаются чаще у больных бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми [41]. Частота генотипа GT-330 IL2 была достоверно выше у больных БА иранцев по сравнению с группой контроля, что указывает на более низкую концентрацию IL-2 у больных [47].

Фактор некроза опухолей α (TNF- α) синтезируется моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, тучными клетками и обладает широким спектром биологического действия [5]. Ключевую роль в развитии воспалительного ответа играет TNF- α : инициирует синтез IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Доказано его влияние на метаболизм липидов, инсулинорезистентность, функцию эндотелия. TNF- α вызывает активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, усилению прокоагулянтной активности и локального отека тканей. Это ведет к выбросу низкомолекулярных медиаторов, ответственных за развитие воспалительной реакции [5, 14].

В большинстве случаев в сыворотке крови здоровых доноров TNF- α не определяется, либо содержится в очень низкой концентрации, не превышая 50 пг/мл, однако при развитии патологии эта цифра может возрастать в несколько раз. Уровень продукции TNF- α в ответ на стандартные стимулы различен, причем в популяции встречаются стабильные низкопродуцирующие или высокопродуцирующие фенотипы, хотя структура синтезируемого белка остается неизменной [5, 8, 11, 14].

В настоящее время активно исследуется роль TNF- α при бронхиальной астме. Обнаружено повышение содержания TNF- α у больных бронхиальной астмой. В результате некоторых исследований выявлена корреляция между тяжестью бронхиальной астмы и содержанием TNF- α в биологических жидкостях [19, 21, 28]. Показано, что высокая концентрация TNF- α является маркером бронхиальной астмы и в целом отвечает за атопию. При бронхиальной астме TNF- α индуцирует развитие ранней фазы воспалительного ответа в виде острого воспаления, бронхоспазма, отеком слизистой оболочки и гиперсекреции слизи [5].

Из группы генов, участвующих в процессах, связанных с параметрами легочной функции, ремоделированием дыхательных путей, а также связанных с тяжестью БА ген фактора некроза опухолей (TNF) является одним из наиболее изученных. Ген TNF расположен на шестой хромосоме (6p21.3) в локусе, кодирующем молекулы главного комплекса гистосовместимости первого (HLA-A, B, C) и второго классов (HLA-DP, DQ, DR). Расположение в средней части генома определяет большую вариабельность локуса, в частности, промоторная зона гена TNF включает восемь полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: T-1031C, C-863A, C-857T, G-575A, G-376A, G-308A, G-244A, G-238A [7, 26, 27]. Однако, наиболее значимыми

полиморфизмами в формировании патологических состояний, являются два. Это единичные нуклеотидные замены гуанина на аденин в положениях: G-308A и G-238A, которые вызывают изменения уровня продукции TNF- α , т. е. являются функциональными [8]. Это объясняется тем, что позиции -308 и -238 локализованы в промоторном регионе гена, что сказывается на возможности транскрипционных факторов связываться с этой частью гена и, таким образом, влиять на скорость транскрипции. Данные нуклеотидные замены – явление достаточно распространенное, например, около 27 – 33% европеоидов в своем генотипе содержат полиморфный (редкий) аллель -308A и около 7 – 10% – редкий аллель -238A [8, 22, 27].

При изучении уровня экспрессии TNF- α мононуклеарами периферической крови человека, стимулированными конканавалином А, доказано, что клетки доноров, гомозиготных по полиморфному аллелю -308A, синтезируют цитокин в 3 раза активнее, чем клетки лиц с генотипом G-308G [20].

На сегодняшний день определена ассоциация полиморфных вариантов аллелей гена TNF с развитием многих легочных заболеваний, таких как пневмония, ХОБЛ, идиопатический легочный фиброз и др. [9, 13, 14, 18]. Показано, что риск развития хронического воспалительного процесса в легких и бронхах возрастал более чем в 1,5 раза у детей с генотипом G-308G гена TNF- α [21].

При проведении анализа распространенности полиморфных вариантов G-238A и G-308A гена TNF у детей с бронхиальной астмой выявлено, что генотип G-238A снижает риск развития атопической БА, а другой полиморфизм промоторной области гена G-308A – ассоциирован с повышением продукции TNF- α и с развитием атопической БА [40, 57]. Показано достоверное увеличение частоты -308A аллеля в группе больных БА по сравнению с популяционной выборкой [26, 58]. Риск развития БА при наличии редкого аллеля А полиморфизма G-308A гена TNF возрастает в 2,4 раза. Частота аллеля А в положении -308 гена TNF достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами. Риск развития БА у женщин, имеющих данный аллель, увеличивается в 3,8 раза [21].

Показано, что наличие аллеля -308G в гене TNF снижает риск развития тяжелых воспалительных изменений в дыхательных путях при бронхиальной астме, но интенсивность воспалительных процессов зависит также от степени загрязнения окружающей среды [9]. Обнаружено, что защитный эффект генотипа G-308G на течение БА был заметнее у детей, живущих в регионах с более низким уровнем загрязнения. В ходе исследования ученые пришли к выводу, что G-308G генотип является фактором увеличения антиоксидантной защиты [23]. В некоторых исследованиях показана ассоциация аллеля -308G TNF со снижением показателей соотношения между объемом форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкости менее чем на 75% [57]. В результате проведенного мета-анализа показано, что носители аллельного варианта -308A имеют повышенный риск развития астмы как во взрослом, так и в детском возрасте [58].

Изучение генетических основ бронхиальной астмы является по-прежнему актуальной задачей, поскольку все еще

трудно представить всю картину взаимодействия наследственных и средовых факторов в реализации столь сложного патологического фенотипа. Биологические механизмы внешнесредовых модификаций генетической программы при развитии бронхиальной астмы до конца не изучены. Тем не менее, анализ генно-средовых взаимоотношений показывает, что один и тот же полиморфизм может обладать как протективным, так и предрасполагающим эффектом в отношении БА и родственных фенотипов в зависимости от факторов внешней среды. Учитывая, что факторы внешней среды многообразны и варьируют во времени и пространстве, задача описания генно-средовых взаимодействий в развитии БА выглядит крайне проблематичной. Необходим одновременный анализ популяционной специфики и патогенетической значимости групп наследственных факторов. Выявление взаимосвязей комплексов генов и факторов риска заболеваний с учетом расовой и этнической принадлежности индивидов позволит решить сложную задачу установления генетической основы бронхиальной астмы и приблизить понимание механизмов взаимодействия полигенных систем в процессе реализации наследственной информации на уровне целостного организма.

POLYMORPHISM OF GENES CYTOKINES IN ATOPIC ASTHMA

M. V. Smolnikova¹, S. V. Smirnova^{1,2}, O. S. Tyutina¹

¹Scientific Research Institute for Medical Problems
of the North of Siberian Division of Russian Academy
of Medical Sciences

²Krasnoyarsk State Medical University named
after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. Asthma is a multifactorial disease, in its formation are realized the obvious effects of the interaction between the genetic basis of disease and environmental factors, and such combined effect leads to the chronic inflammation and the variability of the phenotype. The review focuses on the genes cytokines, that play a key role in the immunoreactive processes in asthma.

Key words: asthma, genes polymorphism, interleukins, TNF.

Литература

1. Аллергия у детей: от теории к практике / Под ред. Л.С. Намазовой – Барановой – М.: Союз педиатров России, 2011-2012. – 667 с.
2. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В. и др. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза atopической бронхиальной астмы // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7, № 10. – С. 3-13.
3. Генетика бронхиальной астмы. Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 160 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

6. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В. и др. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений / Руководство для врачей. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.

7. Коненков В.И., Голованова О.В., Дортман В.В. и др. Полиморфизм гена TNF α и неравновесное сцепление TNF α и HLA-генов II класса в популяции сибирских европеоидов // Иммунология. – 2008. – № 1. – С. 6-10.

8. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5. – № 1-2, – С. 11-28.

9. Останкова Ю.В., Иващенко Т.Э., Келембет Н.А. и др. Ассоциация полиморфизма помоторной области гена TNFA с развитием atopической бронхиальной астмы // Экологическая генетика. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 33-37.

10. Пузырев В. П., Степанов В. А. Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск: Наука, 1997. – 224 с.

11. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Триада-Х, 1999. – 470 с.

12. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. – 2010. – № 6 (45). – С. 41-43.

13. Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б., Буйкин С.В. и др. Роль полиморфизма в промоторной области гена TNF в развитии хронической обструктивной болезни легких // Бюл. сибирской медицины. – 2004. – № 2. – С. 29-34.

14. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регулярных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 3-10.

15. Смирнова С.В. Аллергия и псевдоаллергия (к вопросам распространенности, этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и терапии). – Красноярск: Гротеск, 1997. – 220 с.

16. Смирнова С.В., Зенкина Л.В., Игнатова И.А. и др. Концентрация IL-2, IL-4, IL-6 и IFN γ в периферической крови и назальных смывах при респираторной atopии и псевдоатопии // Рос. аллергологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 30-34.

17. Тютинина О.С., Смирнова С.В., Смольникова М.В. и др. Клинико-иммунологические особенности atopической бронхиальной астмы в зависимости от уровня контроля над заболеванием у детей // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 3 (85), Часть 2. – С. 204-207.

18. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М. др. Генетика atopии: современное состояние // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 492-503.

19. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Огородова Л.М. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов; популяционная распространенность и связь с atopической бронхиальной астмой // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 12. – С. 1-9.

20. Цыган В.Н., Иванов А.М., Камилова Т.А. и др. Генетический полиморфизм цитокинов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 2(30), – С. 211-219.

21. Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Логвиненко Н.И. и др. Клинико-генетические предикторы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких. – Красноярск: КрасГМУ. – 2010. – 165 с.
22. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF- α у европеоидного населения Западной Сибири // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 176-181.
23. Aoki T, Hirota T, Tamari M. et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis // *J. Hum Genet.* – 2006. – Vol. 51, № 8. – P. 677-685.
24. Arock M., Zuany-Amorim C., Singer M. et al. Interleukin-10 inhibits cytokine generation from mast cells // *Eur. J. Immunol.* – 1996. – Vol. 26. – P. 166-171.
25. Asher M.I. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods // *Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol. 8, № 3. – P. 483-491.
26. Bidwell J., Keen L., Gallageher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases // *Genes Immun.* – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 3-19.
27. Bidwell J., Keen L., Gallageher G. et al. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases. Supplement 1 // *Genes Immun.* – 2001. – Vol. 2, №2. – P. 61-70.
28. Castro-Giner F., Kogevinas M., Mächler M. et al TNFA -308G>A in two international population-based cohorts and risk of asthma // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, №2. – P. 350-361.
29. Chiang C.H., Tang Y.C., Lin M.W. et al. Association between the IL-4 promoter polymorphisms and asthma or severity of hyperresponsiveness in Taiwanese // *Respirology.* – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 42-48.
30. Daneshmandi S., Pourfathollah A.A., Pourpak Z. et al. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 1845-1853.
31. Dmitrieva-Zdorova E.V., Voronko O.E., Latysheva E.A. et al. Analysis of polymorphisms in T(H)2-associated genes in Russian patients with atopic bronchial asthma // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 126-132.
32. Emonts M. Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, № 4. – P. 814-823.
33. Gray I. C., Campbell D. A., Spurr N. K. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2403-2408.
34. Huang H.R., Zhong Y.Q., Wu J.F. The association between IFN- γ and IL-4 genetic polymorphisms and childhood susceptibility to bronchial asthma // *Gene.* – 2012. – Vol. 494, № 1. – P.96-101.
35. John S., Turner D., Donn R., et al. Two novel biallelic polymorphisms in the IL-2 gene // *Eur. J. Immunogenetics.* – 1998. – Vol. 25, № 6. – P. 419-420.
36. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature.* – 2009. – Vol. 409. – P. 860-921.
37. Kamali-Sarvestani E., Ghayomi M.A., Nekoe A. Association of TNF-alpha -308 G/A and IL-4 -589 C/T gene promoter polymorphisms with asthma susceptibility in the south of Iran // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 361-366.
38. Karjalainen J., Hulkkonen J., Nieminen M.M. et al. Interleukin-10 gene promoter region polymorphism is associated with eosinophil count and circulating immunoglobulin E in adult asthma // *Clin. Exp. Allergy.* – 2003. – Vol. 33, № 1. – P. 78-83.
39. Kim K.W., Lee K.E., Hong J.Y. et al. Involvement of IL-10 gene promoter polymorphisms in the susceptibility for childhood asthma // *Lung.* – 2011. – Vol. 189, № 5. – P. 417-423.
40. Kumar V., Khosla R., Gupta V. et al. Differential association of tumour necrosis factor-alpha single nucleotide polymorphism (-308) with tuberculosis and bronchial asthma // *Indian J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 62, № 8. – P. 323-30.
41. Lee S.H., Chang H.S., Jang A.S., et al. The association of a single-nucleotide polymorphism of the IL-2 inducible T-cell Kinase gene with asthma // *Ann. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 75, № 3. – P.359-369.
42. Li Y., Guo B., Zhang L., Han J. et al. Association between C-589T polymorphisms of interleukin-4 gene promoter and asthma: a meta-analysis // *Respir. Med.* – 2008. – Vol. 102, № 7. – P. 984-992.
43. Li Z., Zhang Y., Sun B. Current understanding of Th2 cell differentiation and function // *Protein Cell.* – 2011. – Vol. 2, № 8. – P. 604-611.
44. Liu S., Li T., Liu J. Interleukin-4 rs2243250 polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 364-369.
45. Melén E., Nyberg F., Lindgren C.M. et al. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease // *Environ. Health Perspect.* – 2008. – Vol. 116, № 8. – P. 1077-1084.
46. McGee H.S., Agrawal D.K. TH2 cells in the pathogenesis of airway remodeling: regulatory T cells a plausible panacea for asthma // *Immunol. Res.* – 2006. – Vol. 35, № 3. – P. 219-232.
47. Movahedi M., Mahdavi S.A., Rezaei N. et al. IL-10, TGF-beta, IL-2, IL-12, and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in asthma // *J. Asthma.* – 2008. – Vol. 45, № 9. – P. 790-794.
48. Moore K., Coffman R.L. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor // *Ann. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 19 – P. 683-689.
49. Nie W., Fang Z., Li B. et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and asthma risk: A meta-analysis // *Cytokine.* – 2012. Vol. 60, № 3. – P. 849-855.
50. Robinson D.S. The role of the T cell in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 6. – P. 1081-1091.
51. Royer B., Varadaradjalou S., Saas P. et al. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10 // *Clin. Exp. Allergy.* – 2001. – Vol. 31. – P. 694-704.
52. Seifart C., Dempfle A., Plagens A. et al. TNF- α , TNF- β , IL-6, IL-10-promoter polymorphisms in patient with chronic obstructive pulmonary disease // *Tissue Antigens.* – 2005. – Vol. 65. – P. 93-100.

53. Smolnikova M., Smirnova S. Association of Psoriasis and Asthma with the IL-4 and IL-10 Gene Polymorphism in Siberian // Abst. 15th International Congress on circumpolar Health, 5-10 August, 2012 – Fairbanks, AK, USA, 2012 – Poster number: T39. P. 171-172.

54. SNP attack on complex traits. Editorial // Nature Genet. – 1998. – Vol. 20. – P. 217-218.

55. Steinke J.W., Berekzi E., Huyett P. et al. Differential Interleukin-10 Production Stratified by -571 Promoter Polymorphism in Purified Human Immune Cells // Cell Immunol. – 2007. – Vol. 249, № 2. – P. 101–107.

56. Trajkov D., Mirkovska-Stojkovikj J., Arsov T. et al. Association of cytokine gene polymorphisms with bronchial asthma in Macedonians // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 143-56.

57. Zedan M., Settin A., Farag M.K. et al. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha-308 and interleukin-10-1082 among asthmatic Egyptian children // Allergy Asthma Proc. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 268-273.

58. Zhang Y., Zhang J., Tian C. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis // J. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 174-185.

59. Weiss S.T., Raby B.A., Rogers A. Asthma genetics and genomics 2009 // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 279-282.

60. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy // Nature Reviews. – 2008. – Vol. 8. – P. 169-182.

Сведения об авторах

Смольникова Марина Викторовна – к. б. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск; e-mail: smarinv@mail.ru.

Смирнова Светлана Витальевна – г. м. н., проф., заместитель директора по научной работе ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, профессор кафедры клинической иммунологии КрасГМУ, г. Красноярск; e-mail: svetvita@mail.ru.

Тютина Ольга Сергеевна – аспирант, ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск; e-mail: olya_tyutina@mail.ru.

© БАЙРАКОВА Ю. В., ПОНАСЕНКО А. В., КАЗАЧЕК Я. В.
УДК:616.127-089-07

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, АПОЛИПОПРОТЕИНА Е И ПОЛИМОРФИЗМОВ КОДИРУЮЩИХ ИХ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Ю. В. Байракова, А. В. Понасенко, Я. В. Казачек

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, директор – д. м. н., проф. О. Л. Барбараш.

Резюме. Обзор посвящен проблеме развития послеоперационных осложнений после выполнения прямой реваскуляризации миокарда. Освещена прогностическая значимость факторов воспаления, оцененного уровнем С-реактивного белка, дислипидемии, а также вклад полиморфизмов кодирующих их генов: СРБ и ApoE в развитии сердечно-сосудистых осложнений при выполнении коронарного шунтирования.

Ключевые слова: атеросклероз, коронарное шунтирование, генетический полиморфизм, С-реактивный белок, аполипопротеин Е.

Коронарное шунтирование (КШ) – один из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) [2], целью которого является устранение симптомов заболевания (стенокардии, аритмии, сердечной недостаточности), предотвращение развития инфаркта миокарда и увеличение продолжительности жизни пациентов [5,10]. Вместе с тем проблема рецидива коронарной болезни после операции остается актуальной и малоизученной. Значительный опыт кардиохирургического лечения ИБС показал, что причинами неэффективности прямой реваскуляризации миокарда в течение первого года после КШ могут быть нарушение проходимости шунтов и неполная реваскуляризация, а в более отдаленные сроки – прогрессирование атеросклеротических изменений в коронарных артериях [3].

В последние годы в патогенезе атеросклероза и ИБС большое внимание уделяют процессам воспаления. Многие авторы считают, что воспаление играет важную роль

в происхождении атеросклеротической бляшки, ее прогрессировании, переходе в нестабильное состояние [28]. Получены убедительные данные о том, что процесс субклинического воспаления – один из факторов неблагоприятного прогноза, способный инициировать нестабильность существующих гемодинамически незначимых коронарных и некоронарных атеросклеротической бляшек и приводящий к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. Доказано, что количество пораженных коронарных артерий ассоциируется с увеличением активности ряда маркеров воспаления [5]. Кроме того, активность воспаления увеличивается по мере формирования мультифокального атеросклероза [1].

Повышенный уровень маркеров воспаления сочетается и с повышенным риском развития рестеноза после ангиопластики со стентированием коронарных артерий, а также послеоперационных осложнений у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК) [9].