



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Адыгейский государственный университет»;
ГБОУ ДОД РА «Республиканская естественно-математическая школа»



Татаркова Елена Анатольевна,
Тугуз Аминат Рамазановна, Шумилов Дмитрий Сергеевич

**SNPs генов *IL10*, *IL4*, *TGFβ1*, *TNFRSF11B*,
CRP, *EDN1*, *CYP1A1*, *NOS3*, *MMP1* в прогнозе
риска развития социально значимых
заболеваний**

Актуальность и цель исследования:

К основным механизмам развития и прогрессирования неинфекционных заболеваний относят: воспаление [IL10, IL4], фиброз [TGFβ1], эндотелиальную дисфункцию [NOS], нарушение метаболизма ксенобиотиков [CYP1A1] и др. Однонуклеотидные полиморфизмы в регуляторных участках генов влияют на уровень экспрессии, опосредуя специфику биологических эффектов кодируемых протеинов, поэтому типирование аллельных вариантов SNPs генов может быть использовано при определении мишеней для эффективной стратегии лечения заболеваний (Аймагамбетова А.О., 2016; Bielecka-Dabrowa A., 2017; Николаева А.М., 2020; Овсянников Е.С., 2020; Duong, L., 2021).

Цель: Типировать аллельные варианты генов медиаторов иммунной системы *IL10* (C819T; rs1800871; C592A; rs1800872), *IL4* (C589T; rs2243250), *TGFβ1* (G915C; rs1800471), *TNFRSF11B* (G1181C; rs2073618), *CRP* (C3872T; rs1205), *EDN1* (G925T; rs5370), *CYP1A1* (A2454G; rs1048943), *NOS3* (C786T; rs2070744), *MMP1* (1607insG; rs1799750) у жителей Республики Адыгея при ИБС, РМЖ, БА и угрожающем выкидыше на ранних сроках беременности.

Молекулярно-генетические: Полиморфизмы генов *IL10* (C819T; *rs1800871*; C592A; *rs1800872*), *IL4* (C589T; *rs2243250*), *TGFβ1* (G915C; *rs1800471*), *TNFRSF11B* (G1181C; *rs2073618*), *CRP* (C3872T; *rs1205*), *EDN1* (G925T; *rs5370*), *CYP1A1* (A2454G; *rs1048943*), *NOS3* (C786T; *rs2070744*), *MMP1* (1607insG; *rs1799750*) исследованы SNP-методом на коммерческих тест-системах НПФ «Литех» (г. Москва) с электрофоретической детекцией результатов.

Статистические расчёты: С использованием пакета прикладных программ **SPSS Statistics 17.0** (Inc., Chicago, USA). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Сила ассоциаций оценивалась в значениях показателя отношения шансов (OR – odds ratio, мера коррелятивной связи), указанного с 95% доверительным интервалом (95% CI – confidence interval). С помощью программы **STRING 10.0** (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins; доступна по адресу: <http://string-db.org>) *in silico* проанализированы белок-белковые взаимодействия, кодируемые генами *IL10*, *IL4*, *TGFβ1*, *TNFRSF11B*, *CRP*, *EDN1*, *CYP1A1*, *NOS3* и *MMP1*. Число узлов (белков) и число рёбер (количество взаимодействий) характеризуют соответствующие сети.

Контингент обследованных лиц*

№	Группа	n	Характеристика
1	БА	13	больные пульмонологического отделения больницы, 24–59 лет (средний возраст $45,5 \pm 11$) с тяжёлыми формами бронхиальной астмы (по критериям GINA, 2011)
2	ИБС	10	пациенты неврологического и нейрохирургического отделений больницы, 34–56 лет (средний возраст $42 \pm 6,9$) с верифицированным диагнозом ИБС
3	РМЖ	10	женщины 34–58 лет (средний возраст $48 \pm 8,6$) с гистологически верифицированными диагнозами ЗНО женских репродуктивных органов
4	угроза выкидыша	8	женщины 19–31 лет (средний возраст $26,2 \pm 4,4$) с угрозой прерывания беременности на ранних сроках, в анамнезе которых были случаи выкидышей
5	контрольная группа	18	неродственные здоровые жители РА (20–45 лет, средний возраст $25 \pm 6,7$), без клинических проявлений и наследственной отягощённости по ССЗ, БА и ЗНО
6	контрольная группа (женщины)	15	здоровые жительницы РА (20–45 лет, средний возраст $26 \pm 5,7$) без гестационных осложнений, родившие 1 и более здорового ребёнка, а также без наследственной отягощённости и клинических проявлений онкологических и ССЗ.

*В соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2000 г.) и «Правилами клинической практики в РФ», утверждёнными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266

Таблица 1.

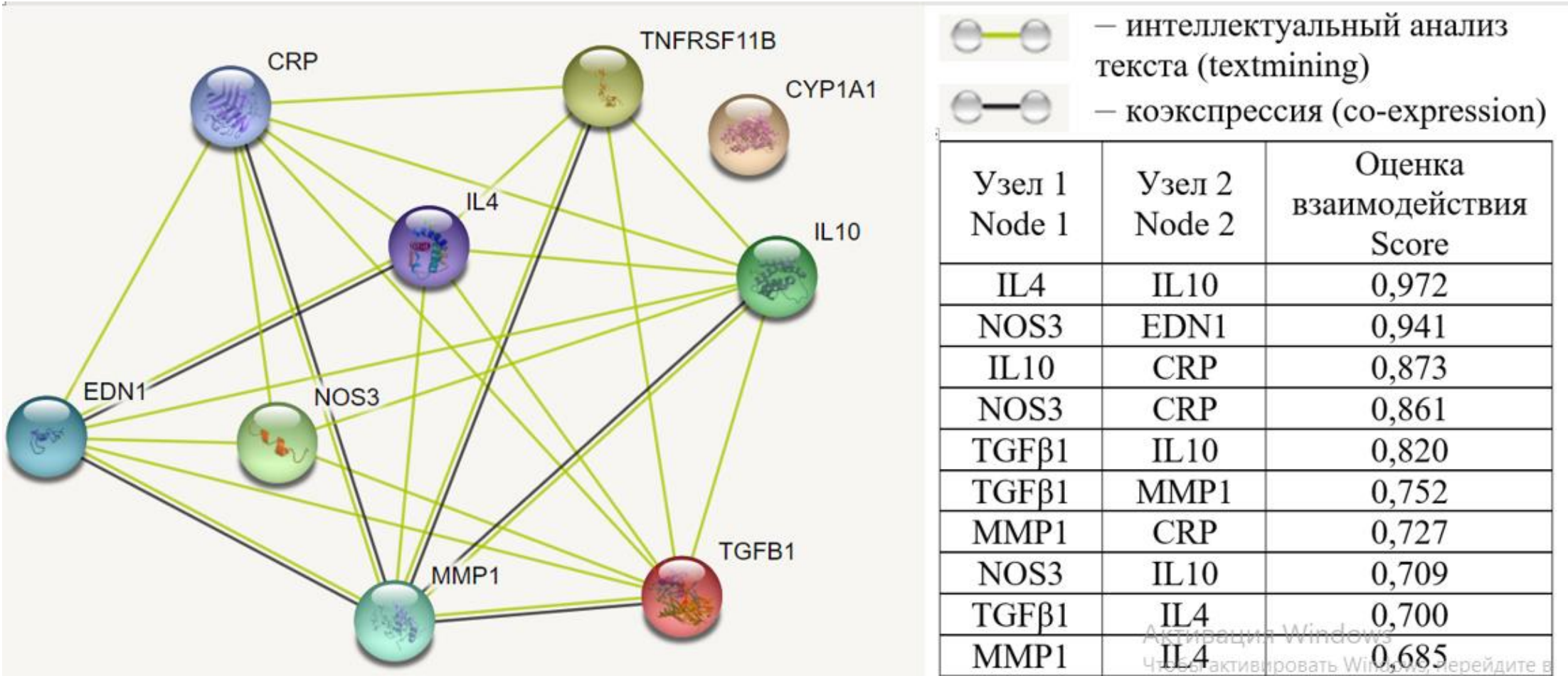
Частоты аллельных вариантов полиморфизма **Arg25Pro (G915C, rs1800471)** гена **TGFβ1** в исследуемых группах по сравнению с группами контроля

Аллели	Больные	Контроли	F (p)	OR	
	n = 12 ¹ ; 9 ² ; 10 ³ ; 7 ⁴	n = 17 ^{1,2} ; 15 ^{3,4}		знач.	95% CI
Бронхиальная астма ¹					
Arg25-, %	0,667	0,382	0,038	3,231	1,081 - 9,656
-25Pro, %	0,333	0,618	(≤0,05)	0,310	0,104 - 0,925
Ишемическая болезнь сердца ²					
Arg25-, %	0,556	0,382	0,257	2,019	0,634 - 6,433
-25Pro, %	0,444	0,618	(>0,05)	0,495	0,155- 1,578
Рак молочной железы ³					
Arg25-, %	0,500	0,500	0,030	1,308	0,420 - 4,071
-25Pro, %	0,500	0,500	(>0,05)	0,765	0,246 - 2,381
Угроза прерывания беременности в I триместре ⁴					
Arg25-, %	0,500	0,500	0,774	1,308	0,366 - 4,668
-25Pro, %	0,500	0,500	(>0,05)	0,765	0,214 - 2,730

Примечание: F – точный критерий Фишера (двусторонний), OR (odds-ratio) – отношение шансов при p<0,05 и 95% доверительном интервале (95% CI)

Рисунок 1.

**STRING анализ взаимодействий между белками,
кодируемыми исследованными в работе генами – IL10, IL4, TGFβ1,
TNFRSF11B, CRP, EDN1, CYP1A1, NOS3, MMP1**



Примечание: количество узлов: 9; количество рёбер: 24; средняя степень узла: 5,33; средний коэффициент локальной кластеризации: 0,796; ожидаемое количество рёбер: 3; р-значение обогащения PPI: 3e-15

Выводы:

1. У жителей Республики Адыгея с развитием бронхиальной астмы достоверно ассоциирован «нормальный» *Arg25*– полиморфный вариант гена *TGFβ1* ($p \leq 0.05$; $F = 0.038$; $OR = 3.231$; $95\% CI = 1.081–9.656$). Распределение частот аллельных вариантов генов *IL-10* (*C819T* и *C592A*), *CRP* (*C3872T*), *IL-4* (*C589T*), *NOS3* (*C786T*), *TNFRSF11B* (*G1181C*), *EDN1* (*G925T*), *CYP1A1* (*A2454G*) и *MMP1* (*1607insG*) у обследованных больных и в контрольной группе достоверно не различаются ($p > 0.05$).
2. Анализ функциональных взаимодействий в STRING database выявил, что 9 белковых продуктов целевых генов участвуют в 24 взаимодействиях, что значительно превышает 3 случайных взаимодействия. Прогнозируемые функциональные партнеры для данной сети включают **EDNRA**, **EDNRB**, **IL4R**, **TNFSF11** и **AKT1**.