

THE ROLE OF IL-4 AND TLR6 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH ALLERGIC RHINITIS

Azizova N.D.¹  Zokirov B.K.² 

1. Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan.

2. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

OPEN ACCESS
IJSP

Correspondence

Azizova N.D., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan.

e-mail: nigora755@mail.ru

Received: 04 May 2023

Revised: 10 May 2023

Accepted: 20 May 2023

Published: 31 May 2023

Funding source for publication:

Andijan state medical institute and I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2023 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract. Relevance. As is known, the occurrence of chronic diseases, such as bronchial asthma, requires a combined effect of genetic and environmental factors. At the same time, the influence of genetic predictors on the course of recurrent bronchitis in children is not excluded. The aim of the study was to study the role of IL-4 and TLR6 gene polymorphisms in patients with bronchial asthma with allergic rhinitis. Material and methods. We have studied the clinical course of bronchial asthma occurring in patients with allergic rhinitis. The observation was carried out in 130 children aged 7 to 14 years. The main group consisted of 105 people. The comparison group consisted of 45 children with allergic rhinitis with bronchial asthma and 45 children of the Republic of Belarus with biofeedback + AR. The studies were carried out on a contractual basis in the laboratory «Genotexnologiya» and at the Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan; cyto-immunological study of immunological parameters (levels of IgA, IgM, IgG, IL-4, TNF- α) in induced sputum (MI), was determined by ELISA (Russia) in the laboratory «Genotexnologiya». Results. The frequency of the unfavorable allele G, determined in the main and control groups, does not statistically significantly differ from each other $\chi^2 = 5.754$; $p=0.017$; OR=2.98; 95% CI 1.19-7.49). As can be seen from the presented data, a significant predominance of the C/T genotype of the C-590T polymorphism of the IL-4 gene in BA children with AR was established (22.2%, respectively, compared to 11.1% in the RB group with BOS + AR; $\chi^2 = 1.31$; $p=0.4$; OR=2.0; 95% CI 0.62-6.45). According to the data of statistical analysis, the association of the T/T genotype with the development of BA with AR in children was proven ($\chi^2 = 2.39$; $p=0.56$; OR=4.87; 95%CI 0.54-43.64). Conclusions: as a result, it can be emphasized that the carriage of the polymorphic marker TLR6 745T is a genetic risk factor for the development of RB with BOS and AR, while the presence of a homozygous genotype for the minor allele 745C reduces the risk of developing BA and has protective properties.

Key words. bronchial asthma, allergy, rhinitis, genotype, inflammation, interleukini, inflammatory mediator, endocrine regulator.

Актуальность. Как известно, для возникновения хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, необходимо сочетанное воздействие генетических и средовых факторов. В то же время не исключается влияние генетических предикторов на течение рекуррентного бронхита у детей. Для уточнения роли генов модификаторов воспалительного процесса как на течение хронического аллергического воспаления, так и рецидивирующее поражение нижних дыхательных путей, нами проведено следующее исследование. В ходе работы была проанализирована мутационная изменчивость в ассоциации с фенотипическими признаками заболеваний у детей обследованных групп. Нами проведена оценка диагностической значимости полиморфизма генов IL-4 (C-590T), TLR6 (C745T), TNF α (-308 G/A) в крови у детей с бронхиальной астмой, как вероятные генетические.

По данным обзора литературы [1–5], генетические предикторы бронхообструкции, гиперреактивности, атопии или бронхиальной астмы в целом еще в полной мере не изучены. Большой интерес представляет исследование полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 при различных бронхообструктивных заболеваниях как у детей, а именно доказано влияние данного полиморфизма на течение бронхиальной астмы. Это связано с тем, что он регулирует продукцию В-клетками иммуноглобулина Е, и помимо всего, влияет на дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов 2 типа.

При анализе распределения аллелей по полиморфизму C-590T гена ИЛ-4 среди условно здоровых детей отмечалось преобладание аллеля С, а также ассоциированных с ним генотипов, а именно генотипов, С/С и С/Т (85,0% и 15,0% соответственно).

Целью исследования явилось, изучить роль полиморфизма генов IL-4 и TLR6 у больных бронхиальной астмой с аллергическим ринитом

Материал и методы. Нами было изучено клиническое течение бронхиальной астмы, протекающей у больных с аллергическим ринитом. Наблюдение проведено у 130 детей в возрасте от 7 до 14 лет. Основную группу составили 105 человек. Группу сравнения составили дети с аллергическим ринитом с бронхиальной астмой 45 детей и 45 детей РБ с БОС +АР. Прежде всего, интерес представляли данные аллергологического анамнеза. Молекулярно-генетические методы: исследование полиморфизма С-590Т гена IL-4, полиморфизма гена TLR6 С745Т и полиморфизма 308 G/A гена TNF- α методом ПЦР анализа, которые являются специфическими диагностическими маркерами развития БА и АР у детей. Исследования проводились на договорной основе в лаборатории «Genotехnologiya» и в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз; цито-иммунологическое исследование иммунологических показателей (уровни IgA, IgM, IgG, IL-4, TNF- α) в индуцированной мокроте (ИМ), определяли методом ИФА (Россия) в лаборатории «Genotехnologiya».

Статистическая обработка. Результаты проведенных исследований обработаны программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel-2010. Использовались методы вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m) и достоверных различий по критерию Фишера - Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Наблюдаемое распределение частот генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого по уравнению Харди-Вайнберга. Подобное распределение генотипов было отмечено и в исследуемых группах. А именно, у детей как БА с АР и РБ с БОС наблюдалось преобладание генотипов С/С и С/Т над Т/Т (таб-1).

Таблица-1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма С-590Т гена IL-4 среди обследуемых групп детей

Группы	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	Т, %		С, %		С/С, %		С/Т, %		Т/Т, %	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Контрольная группа, (n=40)	7	8,75	73	91,2	34	85,0	5	15,0	1	2,2
РБ с БОС +АР (n= 45)	13	14,4	77	85,5	35	87,5	7	15,5	3	6,6
БА с АР (n=45)	20	22,2	70	77,7	30	66,6	10	22,2	5	11,1

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$); ^ - достоверность данных к показателям детей РБ с БОС +АР (^ - $P < 0,05$); а - достоверность данных к показателям детей БА с АР (а - $P < 0,05$).

Гетерозиготный генотип С/С также встречался чаще в этой же подгруппе больных (30,0% против 34,0% в контроле).

Согласно таблице 2, частота неблагоприятной аллели G, определенная в основной и контрольной группах статистически значимо не отличается друг от друга $\chi^2 = 5,754$; $p = 0,017$; $OR = 2,98$; $95\%CI 1,19-7,49$). Как видно из представленных данных установлено достоверное преобладание генотипа С/Т полиморфизма С-590Т гена IL-4 у детей БА с АР (22,2% соответственно по отношению к 11,1% в группе РБ с БОС +АР; $\chi^2 = 1,31$; $p = 0,4$; $OR = 2,0$; $95\%CI 0,62-6,45$). Согласно данным статистического анализа, доказана ассоциация генотипа Т/Т с развитием БА с АР у детей ($\chi^2 = 2,39$; $p = 0,56$; $OR = 4,87$; $95\%CI 0,54-43,64$).

Таким образом, данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию заболевания. При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от скоростных показателей ФВД отмечено преобладание гетерозиготного генотипа С/Т в общей группе пациентов при более легких нарушениях, что определяет его протективное действие в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей (таб-2).

Таблица-2

Различия в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса С-590Т гена IL-4 среди обследуемых групп детей

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа БА с АР	Контроль	

Аллель Т	20	7	$\chi^2 = 5,754$; $p=0,017$; $OR=2,98$; $95\%CI$ 1,19-7,49
Аллель С	70	73	
Генотип С/С	30	34	$\chi^2 = 3,826$; $p=0,051$; $OR=0,353$; $95\%CI$ 0,12-1,03
Генотип С/Т	10	5	$\chi^2 = 1,37$; $p=0,4$; $OR=2,0$; $95\%CI$ 0,62-6,45
Генотип Т/Т	5	1	$\chi^2 = 2,39$; $p=0,56$; $OR=4,87$; $95\%CI$ 0,54-43,64

Частота распределения патологического генотипа G/G в подгруппе недоношенных новорожденных в 5 раз выше, по сравнению с подгруппой доношенных новорожденных ($\chi^2 = 2,51$; $p=0,50$; $OR=5,0$; $95\%CI$ 0,68-36,48), но они статистически незначимы, однако имеется тенденция к статистическому различию.

Возможно, что при расширении численности группы обследуемых детей различия достигнут статистической значимости и данный генотип будет являться генетическим фактором развития БА (таб-3).

Перспективными для изучения при бронхиальной астме являются рецепторы врожденного иммунитета (TLR), реализующие свое действие на начальных этапах иммунного ответа и во многом определяющие интенсивность иммунных реакций на микробные и немикробные аллергены.

Таблица-3

Различия в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса С-590Т гена IL-4 между подгруппами обследуемых групп детей

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа БА с АР	РБ с БОС +АР	
Аллель Т	20	13	$\chi^2 = 1,82$; $p=0,18$; $OR=1,7$; $95\%CI$ 0,78-3,65
Аллель С	70	77	
Генотип С/С	30	35	$\chi^2 = 1,38$; $p=0,24$; $OR=0,29$; $95\%CI$ 0,22-1,46
Генотип С/Т	10	7	$\chi^2 = 0,65$; $p=0,42$; $OR=1,55$; $95\%CI$ 0,5-4,52
Генотип Т/Т	5	3	$\chi^2 = 0,55$; $p=0,46$; $OR=1,75$; $95\%CI$ 0,39-7,81

Установлено, что TLR участвуют в распознавании аллергенов в дыхательных путях, регулируют активность и поляризацию адаптивного Th1, Th2, Th17 – иммунного ответа, играя важную патогенетическую роль в развитии БА. Как видно из таблицы 18 у детей из контрольной группы превалирует встречаемость аллелей С полиморфизма С745Т гена TLR6, которая встречалась у 95% детей, по сравнению с Т аллелей – 5% (таб-4).

У детей с БА с АР отмечается преобладание Т аллелей по отношению к показателям контрольной группы в 5,5 раз ($P < 0,001$). В контрольной группе в 90,0% случаев отмечается генотип С/С полиморфизма С745Т гена TLR6, гетерозиготный С/Т встречался в 10% случаях. При развитии РБ с БОС и АР у детей установлено преобладание гетерозиготных генотипов полиморфизма С745Т гена TLR6 на фоне сниженной встречаемости гомозиготного варианта С/С. Также хочется заметить, что гетерозиготный генотип ТТ полиморфизма С745Т гена TLR6 встречается только у больных детей, у практически здоровых детей данный генотип отсутствует.

Таблица-4

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма С745Т гена TLR6 среди обследуемых групп детей

№	Группы	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Т, %		С, %		С/С, %		С/Т, %		Т/Т, %	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	Контрольная группа (n=40)	6	7,5	74	92,5	35	87,5	4	10,0	1	2,5
2	РБ с БОС+АР (n= 45)	21	23,3	69	76,7	30	66,6	9	20,0	6	15,0
3	БА с АР (n=45)	33	36,7	57	63,3	21	46,6	15	33,3	9	20,0

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$); ^ - достоверность данных к показателям детей с ОБ РТ (^ - $P < 0,05$); а - достоверность данных к показателям детей с БА (а - $P < 0,05$).

Гомозиготный тип С/С полиморфизма С745Т гена TLR6 ассоциирован со сни-

женным риском развития ОБ с РТ и БА. Доказана ассоциация генотипа Т/Т с развитием БА с АР и РБ с БОС и АР у детей (χ^2 с поправкой Йейтса = 3,859, $p=0,038$, $df=1$, $OR=2,985$ (ДИ 1,085 – 6,989) (таб-5)).

Таблица-5

Различия в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса С745Т гена TLR6 между подгруппами обследуемых групп детей

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа БА с АР	РБ с БОС +АР	
Аллель Т	33	21	$\chi^2 = 3,8$; $p=0,05$; $OR=1,9$; 95%CI 0,99-3,64
Аллель С	57	69	
Генотип С/С	21	30	$\chi^2 = 3,66$; $p=0,05$; $OR=0,44$; 95%CI 0,19-1,03
Генотип С/Т	15	9	$\chi^2 = 2,05$; $p=0,15$; $OR=2,0$; 95%CI 0,77-5,21
Генотип Т/Т	9	6	$\chi^2 = 0,72$; $p=0,4$; $OR=1,62$; 95%CI 0,53-5,02

Таким образом, данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию БА с АР и РБ с БОС и АР. Относительный риск развития БА с АР у детей с мажорным аллеля Т составляет 1,62 (95% CI:1, 0,53-5,02).

Выводы: в итоге можно подчеркнуть, что носительство полиморфного маркера TLR6 745Т является генетическим фактором риска развития РБ с БОС и АР, в то время как наличие гомозиготного генотипа по минорному аллелю 745С уменьшает риск развития БА и обладает протективными свойствами.

Таким образом, можно предполагать, что носительство полиморфного маркера TLR6 745Т является генетическим фактором риска развития РБ с БОС и АР, в то время как наличие гомозиготного генотипа по минорному аллелю 745С уменьшает риск развития БА с АР и обладает протективными свойствами. Интерлейкин-6 является цитокином, который функционирует как воспалительный медиатор и эндокринный регулятор. Кроме того, он играет важную роль в механизмах защиты хозяев в качестве посланника между врожденными и адаптивными системами. IL-6 как ключевой медиатор воспалительного ответа, продуцируемый в основном активированными макрофагами, может играть важную роль в совокупных процессах воспаления

LIST OF REFERENCES

- [1] Аллергология и иммунология. Практические рекомендации для педиатров Баранов А.А., Хаитов Р.М. (под ред.) 9785604257722 n.d. https://rus.logobook.ru/prod_show.php?object_uid=2228075 (accessed August 1, 2023).
- [2] Л.м Б, Н.в М, Н.и П. Аллергический ринит у детей: современная тактика диагностики, лечения и профилактики. Медицинские Новости 2013:34–9.
- [3] Р.А. Белякова, Е.Г. Портенко. К вопросу о диагностике аллергического ринита. Vol 2017;23:54–9.
- [4] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63 Suppl 86:8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
- [5] Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2013;68:1102–16. <https://doi.org/10.1111/all.12235>.