

ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Волевач Л.В.¹, Габбасова Л.В.¹, Курамшина О.А.¹, Хуснутдинова Э.К.²,
Крюкова А.Я.¹, Нургалиева А.Х.², Хисматуллина Г.Я.¹, Камалова А.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: liligab@yandex.ru;

²ГБНУ Академия наук Республики Башкортостан, Уфа, e-mail: elzakh@mail.ru

Настоящая статья посвящена исследованию влияния наследственной предрасположенности при локализации язвенного процесса в луковице двенадцатиперстной кишки. Учитывая, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки формируется на основе конституциональных особенностей во взаимодействии с внешними факторами среды, нами было проведено изучение полиморфных вариантов генов цитокинов, *IL-8*, *-10*, *TNF-α*, антагониста к рецептору *IL-1*, отвечающих за язвообразование, как в общей выборке, так и в этнически подразделенных выборках. Анализ полиморфных вариантов гена *IL10* как среди общей выборки, так и среди этнически подразделенных групп показал, что в группе с ЯБДПК и группе контроля наблюдается равномерное распределение генотипов *A/C* и *C/C*, причем распределение генотипа *A/A* среди татар между больными и здоровыми оказалось статистически достоверным 1,9 % и 17,3 % соответственно $\chi^2=5,27$; $p=0,022$; $OR=0,093$; $(CI95 \% (0,011-0,777))$.

Ключевые слова: язвенная болезнь, полиморфный вариант, цитокин, антагонист к рецептору интерлейкина 1, фактор некроза опухоли, предрасположенность.

CHARACTERIZATION OF HEREDITARY PREDISPOSITION TO ULCERS OF THE DUODENUM

Volevach L.V.¹, Gabbasova L.V.¹, Kuramshina O.A.¹, Khusnutdinova E.K.²,
Kryukova A.Ya.¹, Nurgalieva A.Kh.², Khismatullina G.Ya.¹, Kamalova A.A.¹

¹FSBEI Bashkir State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, Ufa, e-mail: liligab@yandex.ru;

²SBSI Bashkortostan Academy of Sciences, Ufa, e-mail: elzakh@mail.ru

This article is dedicated to the study of the influence of hereditary predisposition when localizing ulcerative process in the duodenal bulb. Given that the duodenal ulcer is formed on the basis of constitutional features in conjunction with external factors, we have carried out the study of polymorphic variants of genes of cytokines, *IL-8*, *-10*, *TNF-α*, the receptor antagonist of *IL-1* responsible for ulceration in the total sample and in ethnically subdivided samples. Analysis of polymorphic variants of *IL10* gene among total sample and among the ethnically subdivided groups showed that in the group with peptic ulcer and the control group there is an even distribution of genotypes of *A/C* and *C/C*, with a distribution of genotype *A/A* among the tatar ethnic group between sick and healthy proved statistically reliable 1.9 % and 17.3 % $\chi^2 = 5.27$; $p = 0.022$; $OR = 0.093$; $(CI95 \% (0.011 - 0.777))$.

Keywords: peptic ulcer, a polymorphic variant, cytokine, receptor of the antagonist of the interleukin 1, tumor necrosis factor, predisposition.

Язвенная болезнь (ЯБ) является хроническим, протекающим с рецидивами полиэтиологическим заболеванием. Ее принято считать результатом взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов: факторов окружающей среды на фоне наследственной предрасположенности, который приводит к нарушению факторов агрессии с факторами защиты слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны [3-5,7]. К язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ) принято относить гетерогенную группу заболеваний различной этиологии с наличием хронического язвенного дефекта в гастродуоденальной зоне [9]. В научном сообществе в патогенезе заболевания отводится

роль *Helicobacter pylori* (H.p.) [6,8]. Не нужно при этом забывать, что необходимо изучать организм и личность пациента как единое целое, учитывая влияние как внутренних (генетическая предрасположенность), так и внешних факторов риска (стрессовое воздействие, нарушения питания и др.) [1,2,4,5,10]. В зарубежных исследованиях проводится много исследований полиморфных вариантов генов цитокинов [11-14].

Цель. Оценить частоту распределения полиморфных вариантов генов цитокинов, *IL-8*, *-10*, *TNF- α* , антагониста к рецептору *IL-1*, отвечающих за язвообразование в двенадцатиперстной кишке.

Материалы и методы исследования. При скрининге 139 пациентов на наличие наследственной отягощенности среди родственников обращали внимание на сроки развития язвенной болезни у больного, семейные случаи язвенного поражения, а также отягощенность выявляли с помощью подсчета, предложенного Институтом биохимии и генетики РАН, модифицированной Коноваловым С.В. Исследовано 139 пациентов с ЯБДПК согласно стандартам (2012). Выделено 2 группы больных: с наследственной предрасположенностью к ЯБ (n=72) – первая группа, и без наследственной предрасположенности (n=67) – вторая группа, контрольная группа 108 человек. Выделена ДНК из лейкоцитов периферической крови как больных (n=128), так и здоровых (n=102) с последующим анализом полиморфных вариантов генов *IL8* (-251T>A; rs4073), *IL10* (-627C>A; rs1800872), *TNFA* (-308G>A; rs1800629), гена антагониста к рецептору *IL1* (*IL1RN* (*VNTR*); rs71941886)) методом ПЦР с внесением всех данных в разделы карт, электронную базу согласно стандартным методикам. Статистическая обработка проводилась путем подсчета хи-квадрата по таблице сопряженности с поправкой по Йетса. Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинской декларации.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных с наследственной отягощенностью достоверно чаще встречается первая группа крови OR=2,19 CI95 % (1,1–4,38), p=0,039; критерий Спирмена -0,459; p=0,003. Во второй группе без наследственной предрасположенности была выявлена третья группа крови OR=0,26 CI95 % (0,09-0,76), p=0,019.

В первой группе 47,2 % обследуемых (n=34) имеют положительный резус фактор Rh (+), во второй – 56,7 % (n=38), p>0,05. Таким образом, наличие у обследуемых первой группы крови предрасполагает к развитию ЯБДПК до 2,19.

Если при анализе анамнеза пациента выявляются родственники, страдающие язвенной болезнью, тем раньше проявится заболевание у респондента с наследственной отягощенностью, критерий Спирмена -0,306; p=0,034.

Анализ частот встречаемости генотипов и их аллелей показал следующее. Обнаружено, что у больных ЯБДПК и контроля соответствующей этнической принадлежности анализ распределения частот аллелей полиморфного варианта – ($-251T>A$; $rs4073$) гена *IL8* не выявил достоверных различий ни у русских, ни у татар ($p>0,05$). У больных ЯБДПК русской этнической принадлежности частота генотипа $rs4073*AA$ гомозиготного по аллелю была выше, что составило 27,0 %, чем в группе контроля – 17,5 % (статистически незначимые: $\chi^2=0,829$, $p=0,362$).

Анализ полиморфных вариантов гена *IL10* в общей выборке и среди этнически подразделенных групп, в группе с ЯБДПК и группе контроля выявил равномерное распределение генотипов $rs1800872*AC$ и $rs1800872*CC$, при этом распределение генотипа $rs1800872*AA$ среди татар между больными и здоровыми оказалось статистически достоверным и составило 1,2 % и 11,76 % соответственно $\chi^2=5,67$; $p=0,017$; $OR=0,091$; (CI95% (0,011-0,751)). Распределение аллеля $rs1800872*A$ среди татар между больными и здоровыми 77,11 и 64,71 % соответственно $\chi^2=5,05$; $p=0,025$; $OR=0,544$; (CI95 % (0,329-0,902) (таблица).

Определение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта $IL10-627C>A$ в выборках больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и лиц контрольной группы, в том числе этнической принадлежности

Генотип, Аллель	A/A		
	ni	pi+/-sp CI %	$\chi^2(P)$; OR (CI %)
Общая выборка (больные)	11	5,85±1,71 2,96-10,23	0,57 (0,45); 0,675 (0,301-1,513)
Группа контроля	15	8,43±2,08 4,79-13,52	
Русские с ЯБДПК	3	11,11±6,05 2,35-29,16	0,04 (0,845); 1,188 (0,244-5,775)
Русские Контроль	4	9,52±4,53 2,66-22,62	
Татары с ЯБДПК	1	1,2±1,198 0,0305- 6,531	5,67(0,017); 0,091 (0,011-0,751)
Татары Контроль	8	11,76±3,91 5,22-21,87	
Генотип, Аллель	A/C		
	ni	pi+/-sp CI %	
Общая выборка (больные)	90	47,87±3,64 40,55-55,26	0,45 (0,501); 1,177 (0,78-1,77)

Группа контроля	78	43,82±3,72 36,41-51,44	
Русские с ЯБДПК	11	40,74±9,46 22,39-61,2	0,001(0,974); 1,117 (0,416-3,002)
Русские Контроль	16	38,1±7,49 23,57-54,36	
Татары с ЯБДПК	36	43,37±5,44 32,53-54,71	0,083 (0,773); 0,862 (0,452-1,641)
Татары Контроль	32	47,06±6,05 23,21-52,45	
Генотип, Аллель	<i>C/C</i>		
	<i>ni</i>	<i>pi</i> +/- <i>sp</i> <i>CI</i> %	
Общая выборка (больные)	90	47,87±3,64 40,55-55,26	0,032 (0,859); 0,942 (0,625-1,421)
Группа контроля	78	43,82±3,72 36,41-51,44	
Русские с ЯБДПК	11	40,74±9,46 22,39-61,2	0,009 (0,923); 0,844 (0,321-2,222)
Русские Контроль	16	38,1±7,49 23,57-54,36	
Татары с ЯБДПК	36	43,37±5,44 32,53-54,71	2,49 (0,114); 1,776 (0,929-3,397)
Татары Контроль	32	47,06±6,05 23,21-52,45	
Аллель	<i>A</i>		
	<i>ni</i>	<i>pi</i> +/- <i>sp</i> <i>CI</i> %	
Общая выборка (больные)	112	29,79±2,36 25,21-34,69	0,0066 (0,935); 0,974 (0,71-1,336)
Группа контроля	108	30,34±2,44 24,62-37,71	
Русские с ЯБДПК	17	31,48±6,32 19,52-45,55	0,03 (0,862); 1,149 (0,546-2,418)
Русские Контроль	24	28,57±4,93 19,24-39,47	
Татары с ЯБДПК	38	22,89±3,26 16,2-33,41	5,05 (0,025); 0,544 (0,329-0,902)
Татары Контроль	48	35,29±4,1 14,95-53,5	

Примечание: *ni* – численности групп; *N* – объем выборки; *pi* – частота аллеля (генотипа); *sp* – ошибка *pi*, *CI* % – доверительный интервал.

При анализе полиморфного варианта гена фактора некроза опухоли альфа у больных в общей выборке (n=141) генотипы *TNF-α-308* были представлены *rs1800629*AA*, *rs1800629*AG* и *rs1800629*GG*, что в процентном соотношении составило 0 %, 24,8 %, 74,4 %. Доли аллелей *rs1800629*A* и *rs1800629*G* данного генотипа – 13,1 %, 86,8 %. Выявляемость генотипов и в этнически подразделенной группе русских у больных (n=36) и здоровых индивидов (n=36) составила 0 %, 25,0 %, 75,0 % и 0 %, 9,4 и 80,5 %, аллели распределились по 16,0 % и 84,0 % и по 7,6 % и 92,3 % соответственно у больных и здоровых лиц. В группе больных (n=53) и в группе контроля (n=59), в этнически подразделенной группе татар встречались генотип *rs1800629*GG* в 73,8 и 71,5 % случаев и аллель *rs1800629*G*, доля которого составила 85,8 % и в 86,4 %, соответственно. Генотип *rs1800629*AA* встречается только у больных общей выборки и в группе татар.

В ходе исследования выявлено, что при анализе tandemных повторов в гене *IL1RN* (*(VNTR); rs71941886*) в группе с ЯБДПК (n=168) и группе контроля (n=177) достоверных различий по частоте встречаемости генотипов и аллелей не получено. В этнически подразделенных группах татар и русских распределение также оказалось схожим (p>0,05). Среди tandemных повторов наиболее часто встречается повтор *rs71941886*11*, среди аллелей аллель *rs71941886*1*.

Выводы

1. Исследование наследственной предрасположенности больных ЯБДПК позволяет своевременно оценить склонность к развитию заболевания, и это позволяет более эффективно проводить меры первичной профилактики в группе риска больных ЯБДПК.

2. Пациенты с первой группой крови наиболее чаще встречались у лиц с наследственной предрасположенностью к ЯБДПК, OR=2,19 (CI95 % (1,1-4,38)); критерий Спирмена -0,459; p=0,003.

3. Одним из генетических маркеров риска развития язвы двенадцатиперстной кишки у татар является генотип *rs1800872*AA* и аллель *rs1800872*A* гена *IL10* (-627C>A; *rs1800872*), p=0,017, OR=0,091 (CI95% (0,011-0,751) и p=0,025, OR=0,544 (CI95% (0,329-0,902)).

Таким образом, знание эндогенных факторов риска способствует во взаимосвязи с экзогенными факторами оценить их совокупное влияние на развитие заболевания. Для оценки риска развития мультифакториального заболевания необходимо изучать ассоциации нескольких генов-кандидатов и их полиморфные варианты в этнически подразделенных группах региона.

Список литературы

1. Абузарова Э.Р. Особенности генотипов *Helicobacter pylori* и полиморфных локусов генов цитокинов (IL-1 и IL-10) у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Казань, 2008. – 168 с.
2. Агеева Е.С. Ассоциация полиморфизмов генов G-174 с ИЛ6 и T-251A ИЛ8 с язвенной болезнью у хакасов / Е.С. Агеева, О. В. Штыгашева, Н.В. Рязанцева // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 3. – С. 131-133.
3. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие / Д.И. Трухан [и др.] – М.: СпецЛит, 2014. – 160 с.
4. Волевач Л.В. Показатели качества жизни у лиц с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном диспансерном наблюдении [Текст] / Л.В. Волевач [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, № 6. – С.11-15.
5. Габбасова Л.В., Крюкова А.Я., Курамшина О.А., Шуваева Л.Г. Психологические компоненты, их взаимосвязи у пациента с язвенной болезнью / Л.В. Габбасова [и др.] // Психосоматическая медицина – 2016. Труды XI Междунар. конгресса 2–3 июня 2016 г. – С.11-14.
6. Маев И.В. Болезни желудка / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1016 с.
7. Рассел Джесси. Двенадцатиперстная кишка человека: моногр. / Джесси Рассел. – М.: Книга по Требованию, 2012. – 72 с.
8. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2012. – № 1. – С.87-89.
9. Хисматуллина Г.Я. Оценка состояния желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста, страдающих патологией желчевыводящей системы / Г.Я. Хисматуллина, Л.В. Волевач, Г.А. Хакамова, В.В. Улямаева // Практическая медицина. – Казань, 2012. – № 1 (56). – С.96-99.
10. Шаймарданова Э.Х. Изучение генетических факторов риска развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 2016. - 24 с.
11. Ding Q. The Interleukin-10 Promoter Polymorphism rs1800872 (-592C>A), Contributes to Cancer Susceptibility: Meta-Analysis of 16 785 Cases and 19 713 Controls / Q. Ding, Y. Shi, B. Fan et al. // PLoS One. 2013; 8(2): e57246.

12. Kim J. Effects of interleukin-10 polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer / J. Kim, Y.A. Cho, I.J. Choi et al. // PLoS One. 2012; 7(1): e29643.
13. Xue H. A meta-analysis of interleukin-10 -592 promoter polymorphism associated with gastric cancer risk / H. Xue, Y.C. Wang, B. Lin et al. // PLoS One. 2012; 7(7): e39868.
14. Nurgalieva A. et al. The role of the cytokine genes polymorphisms in peptic ulcer disease predisposition in Volga-Ural region of Russian Federation / A. Nurgalieva, E. Shaymardanova, D. Nadyrshina, Y. Valova, A. Gizatullina, L. Gabbasova, O. Kuramshina, A. Kryukova, I. Khidiyatova, E. Khusnutdinova European human genetics conference, Glasgow, Scotland, United Kingdom, 2015. – P.384.