

**Сведения об авторах:**

Петросянц Самвел Владимирович, врач-пластический хирург ООО «ЕвроМедКлиника Плюс», ассистент кафедры фундаментальной медицины института медицины и психологии; тел.: 89139468869; e-mail: s.petrosyants@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0424-5286>

Айдемиров Артур Насирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии; тел.: 89624479697; e-mail: aaidemirov@mail.ru

Ровенских Денис Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог, руководитель онкологической службы ООО «ЕвроМедКлиника Плюс»; тел.: 89232339685; e-mail: rovenskihd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3672-1702>

Владимирова Оксана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии; тел.: 89054133340; e-mail: oxy\_8181@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3011-7408>

Сидоров Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней института медицины и психологии; тел.: 89139877300; e-mail: s.sidorov@g.nsu.ru

Чернопятов Данила Игоревич, клинический ординатор; тел.: 89132069178; e-mail: d.chernopiatov@g.nsu.ru

Зотов Вадим Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней Института медицины и психологии; врач – пластический хирург ООО «ЛДМЦ ЭКСИМА»

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-092.6

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16026>

ISSN – 2073-8137

## ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНЫХ, СОСУДИСТЫХ И ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С. В. Пирожков<sup>1</sup>, Д. И. Перегуд<sup>2</sup>, Н. Н. Теребилина<sup>2</sup>, П. Ф. Литвицкий<sup>1</sup>, Е. Н. Кабаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, (Сеченовский Университет), Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

## SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN CYTOKINE GENES AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF CARDIAC, VASCULAR AND PULMONARY DISEASES

Pirozhkov S. V.<sup>1</sup>, Peregud D. I.<sup>2</sup>, Terebilina N. N.<sup>2</sup>, Litvitskiy P. F.<sup>1</sup>, Kabaeva E. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

<sup>2</sup> V. P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Addiction, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Проведен анализ современных данных о влиянии полиморфизмов генов цитокинов на возникновение, течение, проявления и исходы наиболее распространенных сердечных, сосудистых и легочных заболеваний человека, в патогенезе которых воспаление играет существенную роль. Спектр рассматриваемых цитокинов включает классы, потенцирующие воспалительный процесс (провоспалительные цитокины), такие как TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-13, IL-17 и IL-33, и ингибирующие его (антивоспалительные), которыми считают IL-10, IL-4, TGF- $\beta$ . Обсуждается роль полиморфизмов цитокинов в развитии дилатационной кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких. Полученные данные свидетельствуют, что содержание и выраженность эффекта на патологический процесс полиморфизмов генов цитокинов зависят от локализации полиморфного участка, его влияния на экспрессию гена, от комбинации аллелей полиморфизмов и этнической принадлежности пациентов.

*Ключевые слова:* цитокины, однонуклеотидный полиморфизм, дилатационная кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких

The purpose of the literature review is to analyze the current data on the influence of cytokine gene polymorphisms on the occurrence, course, manifestations and outcomes of the most common cardiac, vascular and pulmonary diseases, in the pathogenesis of which inflammation plays a significant role. The range of cytokines under consideration includes classes that potentiate the inflammatory process (pro-inflammatory cytokines), which include TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-13, IL-17 and IL-33, and its inhibitors (anti-inflammatory), such as IL-10, IL-4, TGF- $\beta$ . The role of cytokine polymorphisms

in the development of dilated cardiomyopathy, ischemic heart disease, heart failure, stroke, bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease is discussed. The data obtained so far indicate that the content and severity of the effect of cytokine gene polymorphisms on the pathological process depends on the polymorphic locus location, its effect on gene expression, the combination of polymorphism alleles and the ethnic characteristics of patients.

*Keywords: cytokines, single nucleotide polymorphism, dilated cardiomyopathy, stroke, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease*

**Для цитирования:** Пирожков С. В., Перегуд Д. И., Теребилина Н. Н., Литвицкий П. Ф., Кабаева Е. Н. ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНЫХ, СОСУДИСТЫХ И ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(1):103-109. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16026>

**For citation:** Pirozhkov S. V., Peregud D. I., Terebilina N. N., Litvitskiy P. F., Kabaeva E. N. SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN CYTOKINE GENES AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF CARDIAC, VASCULAR AND PULMONARY DISEASES. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(1):103-109. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16026> (In Russ.)

БА – бронхиальная астма  
ВМК – внутримозговое кровоизлияние  
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт  
КБС – коронарная болезнь сердца  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
IL – интерлейкин

**Изучение последствий реализации полиморфизмов генов цитокинов имеет существенное значение для понимания различий в интенсивности воспалительной реакции у отдельных лиц, выявления групп риска неблагоприятного течения заболеваний с воспалительным компонентом и разработки стратегий индивидуального подхода к их лечению.**

В обзоре приводятся данные о связи отдельных полиморфизмов генов цитокинов с возникновением, развитием и тяжестью проявлений наиболее распространенных сердечных, сосудистых и легочных заболеваний. При этом надо учитывать важный факт: цитокины являются компонентом сложной системы регуляторных факторов, эффекты которых могут потенцировать, ингибировать, взаимозаменять и дополнять друг друга. Отсюда следует, что при некоторых формах патологии большую значимость может иметь сочетание определенных полиморфизмов отдельных генов цитокинов, то есть их гаплотипы.

#### **Дилатационная кардиомиопатия**

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – форма патологии сердца, которая характеризуется расширением его полостей с развитием сократительной дисфункции при отсутствии признаков нарушения заполнения камер сердца и выраженной коронарной ишемии. ДКМП является одной из наиболее частых причин сердечной недостаточности и встречается с частотой примерно 40 случаев на 100 000 населения. В патогенезе ДКМП определенное значение имеет повышенное образование таких цитокинов, как TNF- $\alpha$  и IL-6, обладающих провоспалительным действием.

Ген IL-6 локализован в хромосоме 7. Он состоит из 5 экзонов и 4 интронов. Известны несколько полиморфизмов этого гена в промоторной области: –174 G  $\rightarrow$  C (замена гуанинового нуклеотида на цитозинового, rs1800795), –634 C  $\rightarrow$  G, –572 G  $\rightarrow$  C, и –597 G  $\rightarrow$  A. Ген TNF- $\alpha$  картирован на хромосоме 6 и содержит много полиморфных локусов. Описаны вариации промоторного участка в положениях –1031, –863, –857, –851, –419, –376, –308, –238, –163 и –49 относительно точки старта транскрипции, а также в положении +488 в интроне. Большинство видов однонуклеотидных полиморфизмов гена TNF- $\alpha$  связаны с заменой гуанинового нуклеотида на адениновый (G  $\rightarrow$  A).

Анализ ДНК 250 пациентов, жителей Пакистана, выявил связь полиморфизма –572G/C (rs1800796) гена IL-6 с ДКМП [1]. При этом генотипы GC+CC IL-6 (–572) существенно повышали риск возникновения ДКМП по сравнению с генотипом GG. Аналогично у пациентов с ДКМП достоверно чаще встречаются генотипы GC и CC полиморфизма –174G/C гена IL-6 по сравнению со здоровыми людьми [2], несмотря на тот факт, что эти генотипы характеризуются соответственно средней и низкой скоростью синтеза IL-6. Вместе с тем между наличием полиморфизма гена TNF- $\alpha$  –238G/A (rs361525) и ДКМП отчетливой ассоциации выявить не удалось [1]. В другой работе, использовавшей метаанализ общей выборки из 1339 пациентов с ДКМП азиатского происхождения, установлена достоверная связь между этой формой патологии сердца и полиморфизмом –308G/A (rs1800629) гена TNF- $\alpha$  [3].

Сравнение жителей Македонии, страдающих ДКМП, со здоровыми людьми из той же популяции показало, что аллель IL-4 –1098/T и генотип –1098/T: T положительно коррелируют с наличием ДКМП [4]. В отличие от этого аллель IL-4 –1098/G, генотип полиморфизма IL-4 –1098/G:T и генотип полиморфизма IL-1 $\beta$  +3962/C:C – отрицательно коррелировали с ДКМП. Ассоциация ДКМП с полиморфизмами TNF- $\alpha$  –238 и –308, а также с полиморфизмом –174 гена IL-6 в этом исследовании оказалась несущественной.

Тяжесть проявлений сердечной недостаточности в зависимости от носительства аллелей полиморфизмов цитокинов изучали в группе пациентов с идиопатической ДКМП [5]. Оказалось, что у гомозигот по аллели G полиморфизма IL-6 –174 G/C (rs1800795), по сравнению с гомозиготами по аллели C, были существенно больше конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка. У носителей C аллели полиморфизма +915 G/C гена TGF- $\beta$ 1 в 4,2 раза был выше риск развития финальных стадий сердечной недостаточности (III и IV класса NYHA) по сравнению с теми, у кого C-аллель отсутствовала, а носительство генотипа AA полиморфизма +874T/A гена IFN $\gamma$  сочеталось с неблагоприятным исходом.

#### **Ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность**

К основным видам ишемической болезни сердца (ИБС) относят инфаркт миокарда, стенокардию,

коронарную болезнь сердца (КБС). В большинстве случаев причиной сужения просвета коронарной артерии является атеросклероз, в патогенезе которого существенную роль играют про- и противовоспалительные цитокины. Следовательно, изменения их экспрессии может существенно влиять на течение ИБС.

TNF- $\alpha$  оказывает многообразное действие на миокард и его сосудистую систему, стимулируя секрецию цитокинов и NO клетками эндотелия, потенцируя экспрессию адгезивных молекул, снижая сократимость миокарда и вызывая прокоагулянтное/проагрегантное действие за счет усиления экспрессии фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1).

Метаанализ, основанный на 17 375 случаях ИБС и 15 375 контрольных образцах, позволил выявить тесную связь между полиморфизмом -308G/A (rs1800797) гена TNF- $\alpha$  и развитием сердечной патологии. Согласно аллельной модели, у носителей полиморфизма -308A риск ИБС в 1,22 раза выше, чем у носителей аллели дикого типа -308G [6]. Значение других полиморфизмов TNF- $\alpha$  (-238G/A, -857C/T, -863C/A, -1031T/C) для развития ИБС установить не удалось. В североиндийской популяции при сравнении 143 пациентов с ИБС и 137 здоровых лиц также установлена достоверная связь A-аллели полиморфизма -308G/A гена TNF- $\alpha$  и G-аллели полиморфизма +252 (A/G) гена TNF- $\beta$  с риском ИБС [7]. Этот риск существенно возрастает и у носителей гаплотипов GG и AG полиморфизмов TNF- $\alpha$  -308 (G/A) и TNF- $\beta$  +252 (A/G). Не удалось установить связь ИБС с полиморфизмом TNF- $\alpha$  -238G/A (rs361525) при метаанализе с участием 5062 пациентов [8].

Имеются данные о возрастании риска ИБС у лиц, в крови которых регистрируют длительное повышение уровня IL-6. По результатам метаанализа полиморфизма -572G/C гена IL-6 у 4545 пациентов и 7720 контрольных лиц обнаружено достоверное увеличение риска возникновения ИБС в случае доминантной модели (CC + GC vs. GG), аллельной модели (G vs. C) и гетерозиготного сравнения (GC vs. CC) [9]. Связь риска ИБС с полиморфизмом -572G/C гена IL-6 подтвердила и другая исследовательская группа в недавнем метаанализе, включавшем 13 801 пациента [8]. Выявленные риски не соотносятся либо представлению о более низкой экспрессии IL-6 у носителей аллели G полиморфизма -572G/C, либо данным о росте риска ИБС с увеличением содержания в крови IL-6. В метаанализе 15 145 случаев заболевания выявлена связь ИБС с -174G/C полиморфизмом гена IL-6 для C-аллели относительно G (OR=1,11), C/C относительно G/G (OR=1,21) и для C/C + C/G относительно G/G (OR=1,14) [10]. В частности, у представителей этноса хань в Китае риск ИБС выше у носителей аллели C полиморфизма -174G/C по сравнению с обладателями генотипа GG (CC + CG vs. GG, OR=2,07) [11].

Полиморфизм -889 C/T IL-1 $\alpha$ , одного из наиболее важных провоспалительных цитокинов, ассоциирован с КБС. Минорная аллель T этого полиморфизма гораздо чаще встречается у больных, чем у здоровых, а генотип СТ+ТТ в группе пациентов с КБС коррелировал с высокими концентрациями в крови С-реактивного протеина [12]. Связь с КБС отмечена и для IL-1 $\beta$ . Частота носительства аллели С и генотипа С/С полиморфизма IL-1 $\beta$  -511C/T достоверно выше у больных, чем у здоровых [13].

IL-10 оказывает угнетающий эффект на воспалительный ответ, благодаря способности ингибировать синтез цитокинов [14]. IL-10 локализован в хромосоме 1 и состоит из 5 экзонов. Описаны

три однонуклеотидных полиморфизма гена IL-10: -1082G/A (rs1800896), -819C/T (rs1800871) и -592C/A (rs1800872). Они влияют на его транскрипционную активность и концентрацию в плазме крови. В процессе метаанализа обнаружен факт достоверной ассоциации -819C/T полиморфизма с пониженным риском КБС в рамках аллельной модели (T vs. C), а также при доминантном сравнении (TT + TC vs. CC) [15]. В то же время не подтвердилось наличие существенной связи КБС с полиморфизмами -1082G/A и -592C/A. В североиндийской популяции генотип СТ + ТТ (доминантная модель) и аллель Т полиморфизма IL-10 -819C/T у страдающих КБС встречались гораздо чаще, чем у здоровых [16].

Ген цитокина TGF- $\beta$ 1, обладающего противовоспалительным и фиброгенным эффектами, содержит несколько полиморфных участков в промоторной области: -800G/A (rs1800468) и -509C/T (rs1800469); в регионе сигнального пептида: +868T/C (rs1982073) и +913G/C (rs1800471); в области, кодирующей удаляемую часть белка-предшественника: +11929C/T (rs1800472). Метаанализ выявил повышенный (на 15 %) риск развития КБС у носителей минорной аллели Т (TC + TT) полиморфизма -509C/T и минорной аллели С полиморфизма +868T/C (CT + CC) по сравнению с гомозиготами по основной аллели [17].

#### Инсульт

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из наиболее частых причин смерти и инвалидизации людей. Используя метаанализ, оценили степень ассоциации полиморфизмов гена TNF- $\alpha$  -238G/A (rs361525) и -308G/A (rs1800629) с ишемическим инсультом [18]. В группе из 1846 пациентов полиморфизм -238G/A достоверно коррелировал с предрасположенностью к ИИ согласно доминантной модели (AA + GA vs. GG; OR=1,40). При разделении обследованных на этнические группы азиатов и европеоидов показатель отношения шансов существенно увеличивался в последней группе (OR=1,76), а в первой изменялся недостоверно (OR=1,13). Полиморфизм -308G/A у 5651 пациента в рамках доминантной модели оказывал защитный эффект (AA + GA vs. GG; OR=0,78). При этом у азиатов отношение шансов (OR=0,67) еще больше снижалось по сравнению с объединенной группой, а у европеоидов изменялось недостоверно (OR=0,94). Позднее защитный эффект полиморфизма rs1800629 при ИИ подтвердили в метаанализе, включавшем 19 873 индивида [19]. Таким образом, полиморфизмы гена TNF- $\alpha$  могут как увеличивать, так и уменьшать риск ИИ. Эти эффекты выражены у представителей определенной расы. Следует отметить, что генотипы, включающие аллель А полиморфизма -238G/A, определяют малую или среднюю скорость транскрипции и секреции TNF- $\alpha$ , а генотипы, включающие аллель А полиморфизма -308G/A, связаны со средней или высокой скоростью генерации этого цитокина. Приведенные факты дают основание предположить, что пониженная продукция TNF- $\alpha$  у европеоидов увеличивает риск развития у них ИИ, а повышенное образование у азиатов, наоборот, защищает от этой формы патологии.

Метаанализ, основанный на 21 работе, привел к заключению, что полиморфизмы -889C/T и -511C/T гена IL-1 $\alpha$  не связаны с риском ИИ [20]. Аналогичный вывод сделан в отношении полиморфизма -31T/C гена IL-1 $\beta$  при анализе популяции жителей Туниса [2].

При изучении частоты встречаемости аллелей полиморфизма -197G/A (rs2275913) гена IL-17A в группе из 392 больных с ИИ, представительшей китайской популяции, продемонстрирован повышенный риск

этой формы патологии у носителей аллели G [22]. Так, отношение шансов при аллельных сравнениях G vs. A, GA vs. AA, GG vs. AA и GA + GG vs. AA составило соответственно 1,27; 1,72; 1,99 и 1,78.

Исследование двух полиморфизмов (-137G/C и -607C/A) гена цитокина IL-18, оказывающего провоспалительное действие, позволило выявить корреляцию с ИИ. В процессе метаанализа установлено, что аллель G полиморфизма -137G/C повышает риск возникновения ИИ в рамках гомозиготной модели [23]. Однако разделение общей группы пациентов на подгруппы в зависимости от этнической принадлежности обнаружило связь G-аллели с ИИ только в египетской популяции в соответствии с аллельной (OR=2,7) и рецессивной (OR=5,0) моделями. Аллель C полиморфизма -607C/A увеличивала риск ИИ в общей группе согласно всем моделям взаимодействия аллелей. Вместе с тем в египетской популяции та же самая аллель коррелировала с пониженным риском ИИ.

Риск ИИ был снижен также у носителей генотипа CC полиморфизма -819C/T гена IL-10 (OR=0,65) у представителей китайской народности хань. Напротив, генотипы GA и AA полиморфизма -1082A/G гена IL-10 (rs1800896) связаны с повышенным риском ИИ в китайской популяции (соответственно OR=1,49 и 1,83) при сравнении их с носителями GG [24, 25]. Однако в метаанализе данных 1209 пациентов с ИИ и 1139 здоровых лиц не удалось подтвердить зависимость риска ИИ от носительства rs1800896 для доминантной (AA + AG vs. GG), рецессивной (AA vs. AG + GG) и аллельной (G vs. A) моделей [26]. Таким образом, вопрос о влиянии полиморфизмов IL-10 на заболеваемость ИИ остается открытым.

В североиндийской популяции исследование носителей полиморфизма IL-6 -174G/C (rs1800795) выявило у них повышенный риск ИИ в пределах доминантной (OR=1,61) и аллельной (OR=1,5) моделей [27], а в метаанализе полиморфизмов -174G/C и -572C/G IL-6, включавшем 446 пациентов, не удалось обнаружить связь между риском внутримозгового кровоизлияния (ВМК) и носителями полиморфных аллелей ни в одной из рассматриваемых моделей: доминантной, рецессивной и аллельной [28].

Вместе с тем методом скорректированной условной логистической регрессии в североиндийской популяции выявили существенное возрастание риска ВМК у носителей полиморфизмов -800G/A (OR=9) и +869T/C (OR=5) гена TGF- $\beta$ 1 в рамках доминантной модели [29]. Аналогично высокий риск ВМК установлен для гаплотипов C509-G800-C869 и C509-A800-C869 полиморфизмов TGF- $\beta$ 1.

#### Бронхиальная астма

Эта форма патологии характеризуется хроническим воспалением в тканях дыхательных путей с развитием их повышенной возбудимости в ответ на различные стимулы, а также приступообразными спазмами, приводящими к экспираторной обструкции. Цитокину IL-17A придают ключевое значение в развитии бронхиальной астмы (БА). Содержание этого цитокина или его мРНК значительно возрастает в ткани легких, мокроте и лаважной жидкости лиц, страдающих БА [30]. IL-17A способствует прогрессированию БА, привлекая воспалительные клетки в зону воспаления и стимулируя секрецию цитокинов [31]. В метаанализе, основанном на 10 исследованиях и данных от 5016 пациентов, пришли к заключению о связи БА с полиморфизмом -197G/A (rs2275913) гена IL-17A [32]. Риск развития БА снижался у носителей аллели G (G vs. A, OR=0,87) и в рамках доминантной модели для аллели G (GG + GA vs. AA, OR=0,75).

Один из наиболее важных провоспалительных цитокинов, IL-1, существует в двух формах:  $\alpha$ , в основном связанной с эндотелиоцитами, эпителиоцитами, кератиноцитами, клетками гемопоэтической ткани, и  $\beta$ , секретируемой макрофагами. IL-1 $\beta$  стимулирует секрецию IL-17, вызывающего, в свою очередь, гипертрофию гладкомышечных клеток мелких дыхательных путей и опосредующего симптомы БА. Полиморфизмы rs1143634, rs1143633 и rs1143643 гена IL-1 $\beta$  изучали в группе из 152 детей и подростков в польской популяции и обнаружили их существенную связь с риском аллергической формы БА [33]. При этом средняя концентрация IL-1 $\beta$  в сыворотке крови пациентов с БА была в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Дополнительно отметили сильное неравновесное сцепление между гаплотипом CAC указанных полиморфизмов и БА. В этом исследовании не выявили корреляции между БА и полиморфизмами rs11677416, rs17561 и rs1800587 гена IL-1 $\alpha$ .

IL-12, гетеродимерный цитокин, состоящий из субъединицы IL-12A (35 кДа) и IL-12B (45 кДа), играет важную иммунорегулирующую роль. IL-12 индуцирует Th1-опосредованный иммунный ответ, способствует созреванию цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулирует НК-клетки и образование IFN $\gamma$ . В тайваньской популяции народности хань у пациентов с БА оценивали частоту аллелей полиморфизмов rs568408, rs2243115 гена IL-12A и полиморфизма rs3212227 гена IL-12B [34]. Повышенный риск БА в данном исследовании оказался связан с носительством генотипа AA полиморфизма rs568408 IL-12A (OR=3,5).

IL-13 вырабатывается лимфоидными клетками нативного иммунитета и Th2-лимфоцитами в процессе аллергического воспаления. Этот цитокин способствует дифференциации и выживанию эозинофилов и тучных клеток, активирует фибробласты, повышает возбудимость стенок бронхов и стимулирует переключение синтеза антител IgM на IgE в В-лимфоцитах [35]. Отсюда исходит интерес в поиске связей полиморфизмов IL-13 с БА. В обширном метаанализе материала от 17 642 пациентов установлена связь аллели T полиморфизма +1923C/T (rs1295686) гена IL-13 с повышенным риском БА при использовании разных моделей аллельного взаимодействия: T vs. C (OR=1,44), TT vs. CC (OR=1,93), TT + CT vs. CC (OR=1,49), TT vs. CT + CC (OR=1,59) [36].

Цитокин IL-33 у человека относят к местным аларминам (эндогенным сигнальным молекулам повреждения). Связывание IL-33 с рецептором повышает экспрессию таких провоспалительных цитокинов, как IL-4, IL-5 и IL-13, способствует развитию воспаления Th2-типа и повышает реактивность дыхательных путей к антигенам [35].

В ходе исследования тунисской популяции методом случай-контроль, включавшем 200 детей, оценили связь полиморфизмов rs7044343 и rs1342326 гена IL-33 с риском БА [37]. У носителей генотипов CC (OR=0,20), AC (OR=0,24) и аллели C (OR=0,40) полиморфизма rs1342326 риск БА оказался существенно сниженным. В то же время аллель C чаще встречалась у пациентов с тяжелыми проявлениями БА по сравнению с теми, у кого болезнь протекала в мягкой форме. Связи БА с полиморфизмом rs7044343 обнаружить не удалось. Содержание IL-33 в плазме крови больных БА было повышено в наибольшей степени у носителей генотипа CC полиморфизма rs1342326 по сравнению с CA и AA. Иные результаты получены в иранской популяции при изучении полиморфизмов rs1342326 и rs3939286 гена IL-33 [38]. Генотипы CC полиморфизма rs1342326 (OR=2,50) и AA rs3939286

(OR=2,18) были достоверно ассоциированы с повышенным риском БА. Более того, rs1342326 чаще встречался у пациентов с БА атопического типа, мягкого течения или взрослого начала, а rs3939286 у пациентов с БА средней и тяжелой степени.

Обширный метаанализ данных 9961 пациента свидетельствует о достоверной связи полиморфизма -308 G/A гена TNF- $\alpha$  с БА во всех исследованных этнических и возрастных группах [39]. При этом наличие аллели A в геноме увеличивает риск БА согласно аллельной, доминантной и рецессивной моделям с отношением шансов в пределах от 1,3 до 1,6.

Другой метаанализ был посвящен полиморфизму -174G/C гена IL-6 у больных БА (среди них были, в основном, европеоиды) [40]. Авторы работы выяснили, что генотип CC этого полиморфизма снижает риск БА (CC vs. GG, OR=0,51).

Изучение связи БА с полиморфизмами гена другого противовоспалительного цитокина – TGF- $\beta$ 1 методом метаанализа завершилось выводом о повышенном риске заболевания у носителей аллели T полиморфизма -509C/T в рамках гетерозиготной (CT vs. CC, OR=1,4) и доминантной (TT + CT vs. CC, OR=1,4) моделей [41]. Однако не было ассоциации между полиморфизмом +869T/C гена TGF- $\beta$ 1 и БА.

Цитокин IL-4, благодаря стимуляции изотипического переключения на синтез тяжелой цепи IgE, играет ключевую роль в патогенезе аллергического воспаления. С другой стороны, IL-4 оказывает противовоспалительный эффект за счет даун-регуляции синтеза провоспалительных цитокинов [35].

В работе с ограниченной выборкой из 48 иракских пациентов с БА обнаружена связь заболевания с полиморфизмом -590C/T гена IL-4 [42]. Частота C-аллели и генотипа CC была существенно увеличена у больных БА по сравнению с контрольными индивидами, что сочеталось с повышенным риском БА у носителей аллели C. Кроме того, метаанализ 6587 пациентов и 8408 здоровых лиц выявил повышенный риск БА у носителей аллели T полиморфизма C33T гена IL-4 [43]. Анализ этого взаимодействия в зави-

симости от расовой и этнической принадлежности испытуемых показал, что ассоциация БА и C33T достоверна у европейцев, азиатов и американцев, но не у афроамериканцев.

#### Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

ХОБЛ характеризуется прогрессирующим снижением скорости воздушного потока в дыхательных путях и хроническим воспалением слизистой оболочки бронхиального дерева. Метаанализ пяти наиболее частых полиморфизмов гена TGF- $\beta$ 1 (rs1982073, rs1800469, rs2241712, rs6957, rs2241718) позволил заключить, что C-аллель полиморфизма +10T/C (rs1982073) коррелирует с пониженным риском ХОБЛ у европеоидов (OR=0,79), но не у лиц азиатского происхождения [44].

Развитие ХОБЛ у заядлых курильщиков и лиц, вдыхавших продукты сжигания биомассы, связано с полиморфизмом rs8193036 гена IL-17A [45]. В мексиканской популяции генотип CC и аллель C rs8193036 ассоциированы с ХОБЛ с OR соответственно 3,01 и 1,28, при сравнении групп курильщиков с заболеванием и без него. В то же время при изучении группы из 200 пациентов, принадлежащих к североиндийской популяции, не обнаружено связи полиморфизма -174 G/C гена IL-6 с риском ХОБЛ [46].

**Заключение.** Анализ связей полиморфизмов цитокинов с риском возникновения патологии свидетельствует, что генотипы с высокой степенью экспрессии генов цитокина с провоспалительным действием этот риск повышают, а с низкой экспрессией – снижают. Обратная тенденция прослеживается в отношении полиморфизмов цитокинов с противовоспалительным эффектом. Однако влияние конкретного полиморфизма на течение различных форм патологии в определенной популяции зависит от этнической принадлежности индивидов, носительства специфических гаплотипов полиморфизмов и других факторов, которые требуют дальнейшего изучения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

#### Литература/References

1. Liaquat A., Shauket U., Ahmad W., Javed Q. The tumor necrosis factor- $\alpha$  -238G/A and IL-6 -572G/C gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: a meta-analysis of 25 studies including 9493 cases and 13,971 controls. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(2):307-318. <https://doi.org/10.1515/ccml-2014-0502>
2. Liaquat A., Asifa G. Z., Zeenat A., Javed Q. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 gene and C-reactive protein profiles in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Annals of Saudi Medicine*. 2014;34(5):407-414. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2014.407>
3. Zhang Y., Cao Y., Xin L., Gao N., Liu B. Association between rs1800629 polymorphism in tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and dilated cardiomyopathy susceptibility. *Medicine*. 2018;97:e13386. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013386>
4. Spiroska V., Kedev S., Antov S., Trajkov D., Petlichkovski A. [et al.]. Association between 22 cytokine gene polymorphisms and dilated cardiomyopathy in macedonian patients. *Kardiologia Polska*. 2009;67(11):1237-1247.
5. Adamopoulos S., Kolokathis F., Gkouziouta A., Georgiadou P., Chaidaroglou A. [et al.]. Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cytokine*. 2011;54(1):68-73. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.01.004>
6. Zhang P., Wu X., Li G., He Q., Dai H. [et al.]. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic re-

- view and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(14):e6569. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006569>
7. Mastana S., Prakash S., Akam E. C., Kirby M., Lindley M. R. [et al.]. Genetic association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with coronary artery disease (CAD) in a North Indian population. *Gene*. 2017;628(10):301-307. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.050>
8. Tabaei S., Motalebnezhad M., Tabaei S. S. Systematic review and meta-analysis of association of polymorphisms in inflammatory cytokine genes with coronary artery disease. *Inflammation Research*. 2020;69:1001-1013. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01385-3>
9. Zhang T., Wang Z., Xiao W. A meta-analysis of interleukin-6 -572G>C polymorphism and coronary heart disease susceptibility. *Cardiology Journal*. 2017;24(1):107-110. <https://doi.org/10.5603/cj.2017.0008>
10. Hou H., Wang C., Sun F., Zhao L., Dun A. [et al.]. Association of interleukin-6 gene polymorphism with coronary artery disease: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Inflammation Research*. 2015;64:707-720. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0850-9>
11. Chen H., Ding S., Liu X., Wu Y., Wu X. Association of interleukin-6 genetic polymorphisms and environment factors interactions with coronary artery disease in a Chinese Han population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2018;40(6):514-517. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1403618>
12. Haroon J., Hussain S., Javed Q. Heritability of IL-1A gene promoter polymorphism in patients with coronary artery disease: A trio-family study. *Laboratory Medicine*. 2015;46(1):20-25. <https://doi.org/10.1309/LM1SAPZQRNQT4BO9>

13. Mahmoudi M. J., Taghvaei M., Harsini S., Amirzargar A. A., Hedayat M. [et al.]. Association of interleukin 1 gene cluster and interleukin 1 receptor gene polymorphisms with ischemic heart failure. *Bratislava Medical Journal*. 2016;117(7):367-370. [https://doi.org/10.4149/bll\\_2016\\_072](https://doi.org/10.4149/bll_2016_072)
14. Rojas J. M., Avia M., Martin V., Sevilla N. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:6104054. <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>
15. Xuan Y., Wang L., Zhi H., Li X., Wei P. Association Between 3 IL-10 gene polymorphisms and cardiovascular disease risk: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Medicine*. 2016;95:e2846. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002846>
16. Kumari R., Kumar S., Ahmad M. K., Singh R., Kumar S. K. [et al.]. Promoter variants of TNF- $\alpha$  rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine*. 2018;110:131-136. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.04.035>
17. Lu Y., Boer J. M. A., Barsova R. M., Favorova O., Goel A. [et al.]. TGFB1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: A meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2012;13:39. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-39>
18. Kumar P., Misra S., Kumar A., Pandit A. K., Chakravarty K., Prasad K. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  (-238G/A and -308G/A) gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Pulse*. 2016;3:217-228. <https://doi.org/10.1159/000443770>
19. Wu J.-C., Zhang X., Wang J.-H., Liu Q.-W., Wang X.-Q. Gene polymorphisms and circulating levels of the TNF- $\alpha$  are associated with ischemic stroke: A meta-analysis based on 19,873 individuals. *International Immunopharmacology*. 2019;75:105827. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105827>
20. Misra S., Kumar P., Kumar A., Sagar R., Chakravarty K., Prasad K. Genetic association between inflammatory genes (IL-1 $\alpha$ , CD14, LGALS2, PSMA6) and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Meta Gene*. 2016;8:21-29. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.01.003>
21. Chehaibi K., Hrira M. Y., Trabelsi I., Escolà-Gil J. C., Slimane M. N. Gene variant and level of IL-1 $\beta$  in ischemic stroke patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015;57:404-409. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0614-6>
22. Huang H. T., Lu Y. L., Wang R., Qin H. M., Wang C. F. [et al.]. The association of IL-17A polymorphisms with IL-17A serum levels and risk of ischemic stroke. *Oncotarget*. 2017;8:103499-103508. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21498>
23. Zhou L., Zhu X., Wang J., Cheng Y., Ma A., Pan X. Association between interleukin-18 (137G/C and 607C/A) gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *NeuroReport*. 2019;30(2):89-94. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001165>
24. He W., Song H., Ding L., Li C., Dai L., Gao S. Association between IL-10 gene polymorphisms and the risk of ischemic stroke in a Chinese population. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(10):13489-13494.
25. Li W. Z., Gao C. Y., He W. L., Zhang H. M. Association of the interleukin-10 gene -1082A/G genetic polymorphism with risk of ischemic stroke in a Chinese population. *Genet. Mol. Res*. 2016;15(1). <https://doi.org/10.4238/gmr.15017541>
26. Kumar P., Yadav A. K., Misra S., Kumar A., Chakravarty K. [et al.]. Role of Interleukin-10 (-1082A/G) gene polymorphism with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurological Research*. 2016;38(9):823-830. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1202395>
27. Kumar P., Kumar A., Sagar R., Misra S., Faruq M. [et al.]. Association between interleukin-6 (G174C and C572G) promoter gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in North Indian population: a case-control study. *Neurological Research*. 2016;38:69-74. <https://doi.org/10.1080/01616412.2015.1133028>
28. Kumar P., Misra S., Yadav A.K., Kumar A., Sriwastva M., Prasad K. Relationship between interleukin-6 (-174G/C and -572C/G) promoter gene polymorphisms and risk of intracerebral hemorrhage: A meta-analysis. *Pulse*. 2016;4:61-68. <https://doi.org/10.1159/000447677>
29. Kumar P., Kumar A., Misra S., Sagar R., Farooq M. Association of transforming growth factor- $\beta$ 1 gene C509T, G800A and T869C polymorphisms with intracerebral hemorrhage in North Indian Population: a case-control study. *Neurological Sciences*. 2016;37:353-359. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2426-4>
30. Bullens D. M., Truyen E., Coteur L., Dilissen E., Helling P. W. [et al.]. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: Linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respiratory Research*. 2006;7:135. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-135>
31. Maalmi H., Beraies A., Charad R., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. IL-17A and IL-17F genes variants and susceptibility to childhood asthma in Tunisia. *Journal of Asthma*. 2014;51:348-354. <https://doi.org/10.3109/02770903.2013.876647>
32. Zhai C., Li S., Feng W., Shi W., Wang J. [et al.]. Association of interleukin-17a rs2275913 gene polymorphism and asthma risk: a meta-analysis. *Archives of Medical Science*. 2018;6:1204-1211. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73345>
33. Sobkowiak P., Wojsyk-Banaszak I., Kowalewska M., Wasilewska E., Langwiński W. [et al.]. Interleukin 1 $\beta$  polymorphism and serum level are associated with pediatric asthma. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52:1565-1571. <https://doi.org/10.1002/ppul.23893>
34. Shen T.-C., Tsai C.-W., Chang W.-S., Wang S., Chao C.-Y. [et al.]. Association of interleukin-12A rs568408 with susceptibility to asthma in Taiwan. *Scientific Reports*. 2017;7:3199. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03523-0>
35. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R. A. [et al.]. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(4):984-1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>
36. Xu Y., Li J., Ding Z., Li J., Li B. [et al.]. Association between IL-13 +1923C/T polymorphism and asthma risk: A meta-analysis based on 26 case-control studies. *Bioscience Reports*. 2017;37(1):BSR20160505. <https://doi.org/10.1042/bsr20160505>
37. Charrada R., Kaabachia W., Berraies A., Hamzaouia K., Hamzaoui A. IL-33 gene variants and protein expression in pediatric Tunisian asthmatic patients. *Cytokine*. 2018;104:85-91. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.028>
38. Matloubi M., Ranjbar M., Assarehzadegan M.-A., Fallahpour M., Sadeghi F. The impact of interleukin (IL)-33 gene polymorphisms and environmental factors on risk of asthma in the Iranian population. *Lung*. 2020;198:105-112. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00301-9>
39. Kang S. W., Kim S. K., Han Y. R., Hong D. W., Chon J. [et al.]. CRP/IL-6/IL-10 single-nucleotide polymorphisms correlate with the susceptibility and severity of community-acquired pneumonia. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2019;23:363-372. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0156>
40. Li F., Xie X., Li S., Ke R., Zhu B. [et al.]. Interleukin-6 gene -174G/C polymorphism and bronchial asthma risk: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8:12601-12608.
41. Liu Z., Li J., Wang K., Tan Q., Tan W., Guo G. Association between TGF- $\beta$ 1 polymorphisms and asthma susceptibility among the Chinese: A meta-analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2018;22:433-442. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0238>
42. Hussein I. A., Jaber S. H. Genotyping of IL-4 -590 (C>T) gene in Iraqi asthma patients. *Disease Markers*. 2017;2017:5806236. <https://doi.org/10.1155/2017/5806236>
43. Imani D., Eslami M. M., Anani-Sarab G., Aliyu M., Razi B., Rezaei R. Interleukin-4 gene polymorphism (C33T) and the risk of the asthma: a meta-analysis based on 24 publications. *BMC Medical Genetics*. 2020;21:232. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01169-w>
44. Liao N., Zhao H., Chen M.-L., Xie Z.-F. Association between the TGF- $\beta$ 1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2017;37:20170747. <https://doi.org/10.1042/bsr20170747>
45. Kirtipal N., Thakur H., Sobti R. C., Janmeja A. K. Association between IL-6 gene polymorphism and the risk of

chronic obstructive pulmonary disease in the North Indian population. *Molecular Biology Research Communications*. 2020;9:41-43.

<https://doi.org/10.22099/mbrc.2019.34594.1431>

46. Ponce-Gallegos M. A., Pérez-Rubio G., Ambrocio-Ortiz E., Partida-Zavala N., Hernández-Zenteno R. [et al.]. Genetic

variants in IL17A and serum levels of IL-17A are associated with COPD related to tobacco smoking and biomass burning. *Scientific Reports*. 2020;10:784.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-57606-6>

#### Сведения об авторах:

Пирожков Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского;  
тел.: 84996229647; e-mail: arnheim-domain@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>

Перегуд Данил Игоревич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии;  
тел.: 84992419446; e-mail: peregud\_d@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-2733-9640>

Теребилина Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии;  
тел.: 84992419446; e-mail: n.terebilina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5356-0728>

Литвицкий Петр Францевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского;  
тел.: 84996229647; e-mail: litvitskiy\_p\_f@staff.sechenov.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Кабаева Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии;  
тел.: 9663695732; e-mail: katkab@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7941-2010>

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-006.81-085.37

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16027>

ISSN – 2073-8137

## ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

Г. А. Афанасьева<sup>1</sup>, А. Ю. Каретникова<sup>1</sup>, Е. В. Щетинин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

## OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF MELANOMA IMMUNOTHERAPY WITH DENDRITIC CELLS APPLICATION

Afanaseva G. A.<sup>1</sup>, Karetnikova A. Yu.<sup>1</sup>, Shchetinin E. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

В обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований возможностей иммунотерапии меланомы с использованием дендритных клеток. Эффективная эрадикация опухолевых клеток зависит от сложного взаимодействия между опухолью и различными компонентами иммунной системы. Дендритные клетки (DC) участвуют во всех типах иммунных реакций, в том числе противоопухолевом иммунитете. Интра- и перитуморальная плотность распределения DC в опухолевой ткани и их функциональная активность коррелируют с клинической стадией меланомы и выживаемостью пациентов. Прослежено поступательное изменение подходов с применением DC в качестве эффективного и безопасного метода лечения меланомы.

*Ключевые слова:* дендритные клетки, иммунотерапия, злокачественные новообразования, меланома

The review summarizes the results of experimental and clinical studies of melanoma immunotherapy possibilities using of dendritic cells. Effective eradication of tumor cells depends on complex interactions between the tumor and various components of the immune system. Dendritic cells (DC) are involved in all types of immune responses, including anti-tumor immunity. Intra- and peritumoral DC distribution density in tumor tissue and their functional activity correlate with the clinical stage of melanoma and patient survival. The progressive development of ideas with the use of DC as an effective and safe method of treating melanoma is traced.

*Keywords:* dendritic cells, immunotherapy, malignant neoplasms, melanoma