

А.Қ. Иманбай¹, А.Ю. Акпарова², Қ.Д. Төленова¹
¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті
 Молекулалық биология және медициналық генетика кафедрасы
²Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті
 Жалпы биология және геномика кафедрасы

ӨКПЕНІҢ СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ АУРУЫНЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ ИНТЕРЛЕЙКИН-10/-1082 ПОЛИМОРФИЗМДІК ГЕНІНІҢ РӨЛІ

Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы – басты факторы темекі түтіні болып табылатын жиі таралған ауру. Тыныс алу жолдарының қабыну процесінде цитокиндер негізгі рөлді атқарады. Цитокиндердің қабынудың туындатуына ауадағы зиянды бөлшектер алып келеді. Мақалада Қазақ популяциясындағы өкпенің созылмалы обструктивті ауруымен IL-10 полиморфизмдік гені арасындағы ассоциациясы туралы мәліметтер көрсетілген. Алынған қорытындыда IL-10/-1082 A/G полиморфизмдік гені мен өкпенің созылмалы обструктивті ауруы арасында байланыстың бар екендігін көрсетті.

Түйінді сөздер: Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, полиморфизмдік ген, интерлейкин-10.

Мәселенің өзектілігі. Соңғы жылдары дүние жүзінде, сонымен қатар Қазақстанда өкпенің созылмалы обструктивті ауруымен (ӨСОА) ауыратын науқастардың саны жедел артууда. “Салауатты Отан” медициналық ассоциацияның санағы бойынша Қазақстанда ӨСОА-мен ауыратын науқастар саны 200 мыңнан кем емес. Әсіресе бұл ауру Қостанай, Қызылорда, Оңтүстік-Қазақстан, Алматы облыстарында кең таралған [1].

ӨСОА – бұл созылмалы, үдемелі, мультифакторлы, перифериялық тыныс жолдарының обструкциясы (созылмалы бронхит) және өкпе паренхимасының деструкциясымен (эмфизема) сипатталатын тыныс алу жүйесінің сырқаты. [2]. ӨСОА дамуына генетикалық факторлармен қатар темекі шегу мен аэрополлютанттар (өндірістік және тұрмыстық) әсер етеді. Тыныс алу жолдарының ұзақ уақыт бойы патогенді бөлшектермен, газдармен тітіркендірілуі эпителий мен иммунды жасушаларға (эпителий жасушалары, альвеолярлы макрофагтар және дендритті жасушалар) кері әсер етеді және осы жасушалар цитокиндердің (нейрофилдер, табиғи киллерлер) бөлінуін белсендіреді, нәтижесінде шырыштың гиперсекрециясы, бронхиалды обструкциясы, өкпенің созылмалы қарқасының лизисі және эмфизема пайда болады. [3]. ӨСОА-ның қабыну процесінде цитокиндер маңызды орын алады. ӨСОА кезінде көптеген цитокиндер қабыну процестерін арттырады, дегенмен кейбір цитокиндер қабынуға қарсы әсер етеді. [4]. Соның ішінде интерлейкин (IL)-10 негізгі рөлді алады. Ол IL-1, IL-2, TNF- α , IFN, TNF- α , GM-CSF сияқты қабыну цитокиндерінің өндірілуін ингибирлейді. [5]. Сонымен қатар өкпе созылғыштығын бұзатын MMP-9, 1-типті Т-хэлпердің (Th1-жасушаларын) түзілуін, В-жасушасының апоптозын тежейді. В-жасушаларын активтендіріп, иммуноглобулиндердің IgM және IgA синтезін арттырады. IL-10 ӨСОА кезінде қабынуды жаншып, басады. IL-10 жеткіліксіздігі организмнің инфекцияға қарсы қорғаныс қабілетін төмендетеді. IL-10 экспрессиясы деңгейінің төмендеуі ӨСОА дамуында негізгі рөл ойнайды. IL-10 түзілуінің бұзылуы аллергиялық ауруларға соның ішінде өкпе демікпесіне, ринитке шалдықтырады. [6].

Қазіргі уақытта ӨСОА патогенезіндегі негізгі сатыларды бақылайтын ақпараттық генетикалық маркерлерді іздеу медициналық генетиканың өзекті әрі перспективті мәселелерінің бірі болып табылады. Соңғы жылдары генетикалық зерттеулер барысында ӨСОА-мен науқастануға бейімділікті анықтайтын көптеген гендер қарқынды зерттелуде.

Жұмыстың мақсаты. Қазақстан популяциясындағы ӨСОА-мен ауыратын науқастардағы IL-10 (-1082 A/G) полиморфизмдік генін зерттеу.

Материалдар және әдістер.

Зерттеуге Астана қаласындағы №2 қалалық ауруханасының пульмонологиялық бөлімінде стационарлық ем қабылдаған ӨСОА-мен сырқаттанған 170 науқас алынды. Барлығы 5 жылдан артық Астана қаласында тұрған. Жас интервалы 29-83 жасты құрады (науқастардың орташа жасы $65,4 \pm 9,3$). Олардың ішінде 31 әйел (18,3%), 139 ер адам (81,7%) болды. Науқастардың ішінде 76,5% қазақ ұлтының өкілі болса, 15,7% - орыс және 7,8% - басқа ұлттар (украин, неміс, кәріс, белорус). Бақылау тобын өз еркімен қатысушы патологиялары жоқ дені сау 70 адам құрады. Олардың жас аралығы 19-40 жасты құрады. Зерттеу материалы ретінде көктамыр қаны пайдаланылды. Қан лейкоциттерінен бөлініп алынған ДНҚ үлгілері зерттелді.

Интерлейкин-10/-1082 A/G (rs1800896) полиморфизмдік генін Real time режиміндегі полимеразды тізбекті реакция (RT-PCR) көмегімен анықталынды.

Статистикалық зерттеу нәтижелерін өңдеу үшін Software GraphPad Instat TM программасы пайдаланылды.

Нәтиже және талқылау. Біздің зерттеулеріміз Қазақстандық популяциядағы IL-10/-1082 полиморфизмдік генінің аллельдері мен генотиптерінің орналасуын сипаттайды. ӨСОА-мен ауыратын адамдар мен сау адамдарда IL-10/-1082 полиморфизмдік геніндегі аллельдердің кездесу жиілігі зерттелінді. Науқастарда А аллельі 62,2% - нда ал, G аллельі 37,8 % көрсетілді (кесте 1).

Кесте 1 - ӨСОА ауыратын науқастардағы интерлейкин-10/-1082 полиморфизмдік гені аллельдерінің таралуы

Ген	аллель	ӨСОА (n=170)		Бақылау (n=70)		P	X ²	OR мәні	95% CI
		N	F	N	F				
IL-10	A	102	0.622	74	0.804	0.003	9.126	0.40	0.22-0.73
	G	62	0.378	18	0.196				

Бақылау тобында IL-10/-1082 A/G полиморфизмдік генінде A/A-65,2%, A/G-30,4%, және G/G-4,3%, ал тәжірибелік тобында A/A-47,6%, A/G-29,3%, және G/G-23,2%. G/G генотипі ӨСОА даму қаупімен ассоциацияланған. (OR=6,63, 95% CI=1,47-29,95, p<0,05) (кесте 2).

Кесте 2 - ӨСОА ауыратын науқастардағы интерлейкин-10/-1082 полиморфизмдік гені генотиптерінің таралуы

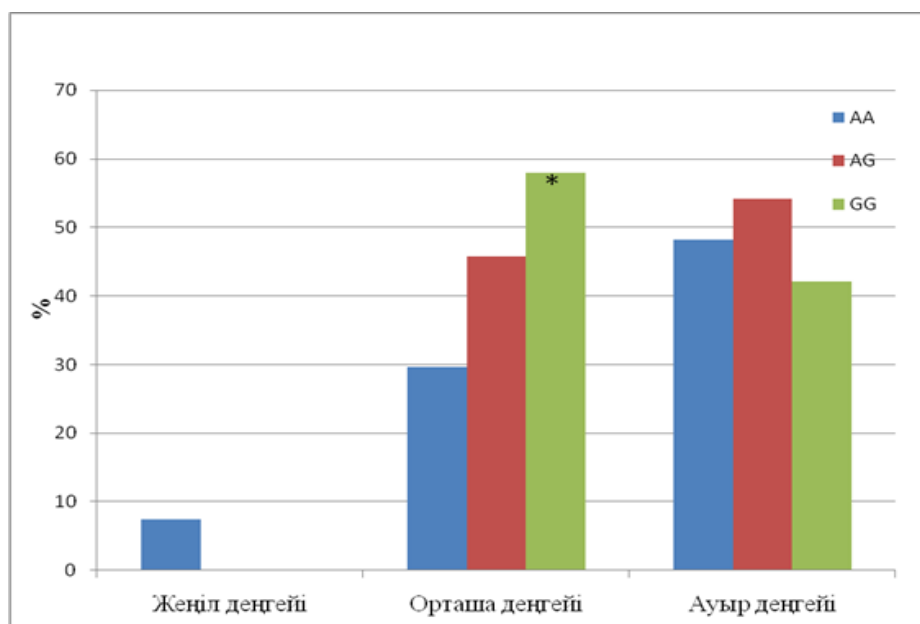
Ген	Генотип	ӨСОА (n=170)		Бақылау (n=70)		P	X ²	OR мәні	95% CI
		N	F	N	F				
IL-10	AA	39	0.476	30	0.652	0.008	8.082	0.48	0.23 – 1.02
	AG	24	0.293	14	0.304			0.95	0.43 – 2.08
	GG	19	0.232	2	0.043			6.63.	1.47 – 29.95

Өкпенің созылмалы обструктивті ауруының IL-10 -1082 генінің А/А, А/Г, G/G генотиптеріне байланысты клиникалық белгілерінің дамуы. А/А, А/Г, G/G генотиптерінде тыныс алудың жеткіліксіздігінің дамуының ІІ-деңгейі І және ІІІ-деңгейімен салыстырғанда жоғары көрсеткішке ие болды. Сондай-ақ ӨСОА кезінде энфиземаның дамуы А/А және G/G генотиптерінде А/Г генотипіне қарағанда екі есе жоғары болған. (кесте 2)

Кесте 3 - ӨСОА-ның клиникалық көрінісіне IL-10 -1082 полиморфизмдік генінің әсері

Генотиптер	Науқас саны	Ауру деңгейлері			Тынысалу жеткіліксіздігі			Энфизема
		Ауыр	Орташа	Жеңіл	I	II	III	
AA	27	7,4	29,6	48,14	14,81	59,25	25,92	25,92
AG	24	0	45,83	54,16	6,45	67,74	25,8	8,33
GG	19	0	57,89	42,1	13,04	56,52	30,43	21,05

IL-10/-1082 полиморфизмдік генінің А/А, А/Г, G/G генотиптерінің аурудың ауырлық деңгейіне әсерін зерттеу кезінде жеңіл деңгейіне А/А генотипінің ал, А/Г генотипі аурудың ауыр деңгейінің дамуынаықпал ететіндігі анықталды. G/Gгенотипі өкпеніңсозылмалы обструктивті ауруының орташа деңгейімен ассоциацияланғаны анық байқалды. (сурет 1)



Сурет 1 - IL-10/-1082 полиморфизмдік AA, AG, GG генотиптерінің аурудың даму деңгейіне әсері

IL-10 экспрессиясы деңгейінің төмендеуі ӨСОА дамуында басты орын алады. Дегенмен, IL-10 генінің жоғарғы экспрессиясы тыныс жолдарының гиперактивтілігінен және қабынудан сақтайды. Цитокин өнімі генетикалық транскрипция деңгейінде бақыланады. IL-10 жеткіліксіздігі организмнің инфекцияға қарсы қорғаныс қабілетін төмендетеді. Адамның IL-10 гені көп полиморфты. Бұл полиморфизмдердің көбісі промоторлы аймақта орналасқан. IL-10 промоторлы аймағы транскрипцияның өзгерісімен тығыз байланысты деп болжанған.

Басқа әдеби деректерге сүйенсек, өкпенің созылмалы обструктивті ауруымен ауыратын науқастардың қақырығында IL-10 мөлшерінің төмендейтіні анықталған. Бұл генмен кодталатын цитокиндер әртүрлі нысана-жасушаның позитивті және негативті реттелуіне және антоганистік немесе синергистік әсер етеді. Feghali және Райт, Tedgui және Маллат, Shantsila зерттеу жұмыстарының нәтижелерінде цитокиндер өткір қабыну процестерін туындауына себеп болатындығы көрсетілген. Көрсетілген деректерге көптеген популяциялардағы ген полиморфизмінің кездесу жиілігінің зерттелуі себеп болып отыр.

Қорытынды. IL-10 қабынуға қарсы цитокиндердің түзілуін тежейтін және В-жасушаларының дифференцировкасын және өнімін белсендіретін маңызды иммуномодуляторлы молекула болып табылады. IL-10 адам мен жануарлардың тыныс жолдарының тонусының реттелуімен ассоциацияланған. IL-10 экспрессиясы деңгейінің төмендеуі ӨСОА патогенезінде белгілі бір рөл ойнайды.

IL-10 /-1082 A/G полиморфизмдік генін зерттеу барысында алынған нәтижелер Қазақстандық популяциясында өкпенің созылмалы обструктивті ауруына генетикалық бейімділігін анықтау үшін қолданылуы мүмкін. G/G генотипінің болуы организмдегі IL-10 экспрессиясының төмендеуінің маркері ретінде қарастыруға болады. Жаңа генетикалық білімдерді қолдану ӨСОА диагностикасына, емделуіне және профилактикасына деген қадамдарды түпкілікті өзгерте алады. Дер кезінде диагностикалау және емдеу осы патологиямен науқастанғандардың өмір ұзақтығын арттырып, сапасын жақсартып алады. Ғылым мен денсаулық сақтау саласындағы берілген мәселенің өзектілігін ескерсек, Қазақстанда жүргізілген осындай ғылыми-зерттеу жұмыстары маңызды болып табылады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Бекпенбетова Г.М., Сидоренко Р.Ф., Каражигит Л.А. Высшая школа общественного здравоохранения: Хроническая обструктивная болезнь легких-глобальная проблема // Пульмонология. – 2007. - №2. - С.58-63.
- 2 Silverman EK, Vestbo J, Agustí A, et al. Opportunities and challenges in the genetics of COPD 2010: an International COPD Genetics Conference report // COPD. – 2011. - №8(2). – P. 121–135.
- 3 Lomas DA, Silverman EK. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Res. - 2001. - №2(1). - P. 20-26.
- 4 Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. - №1(1). - С. 9–17.
- 5 Калинина Е.П., Лобанова Е.Г. Особенности цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких // Медицинская иммунология. – 2012. - Т.14, №6. - С. 501-506.
- 6 Bellinghausen I., Knop J., Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses // IntArchAllergyImmunol. – 2001. – №126. – P. 97-101.

А.К. Иманбай¹, А.Ю. Акпарова², К.Д. Толенова¹

¹*Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова
Кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики*

²*Казахский национальный университет имени Л.Н.Гумилев
Кафедра общей биологии и геномики*

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИН-10/-1082 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Резюме: Хроническая обструктивная болезнь легких – широко распространенное заболевание, основной причиной которого является табачный дым. Вредные частицы способствуют развитию воспаления респираторного тракта, в формировании которого важную роль играют цитокины. В статье представлены данные исследования связи полиморфизма генов IL-10 с хронической обструктивной болезнью легких в казахстанской популяции. Результаты показали положительную ассоциацию полиморфных вариантов -1082 A/G гена IL-10 с заболеванием.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм генов, интерлейкин-10.

A.K. Imanbay¹, A.Yu. Akparova², K.D. Tolenova¹

¹*Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Department of molecular biology and medical genetics*

²*L.N.Gumilyov Eurasian National University
Department of General Biology and Genomics*

THE ROLE OF POLYMORPHISM GENE INTERLEUKIN-10 / -1082 IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE ILLNESS OF THE LUNG

Resume: Chronic obstructive pulmonary disease is a widespread disease, which main cause is a tobacco smoke. Harmful particles contribute to the development of the respiratory tract inflammation, and cytokines play the important role in its formation. The article presents data of study of the association of IL10 gene polymorphism chronic obstructive pulmonary disease in the Kazakh population. The results indicate a positive association of polymorphic variants -1082 A/G of gene IL10 with the disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, gene polymorphism, interleukin-10.