

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РОЗАЦЕА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА RS1800795 ГЕНА IL-6

Бабаджанов О.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт МЗ РУз, Ташкент

✓ Резюме

Целью исследования было изучение эффективности терапии, в зависимости от ее выраженности и распределения частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 у больных розацеа. Материалом исследования было 140 неродственные лица с диагнозом розацеа в возрасте от 27 до 69 лет, женщин – 103, мужчин – 37. Большая часть заболевших – люди в активном трудоспособном возрасте. В группе контроля находились 145 здоровых человек без кожной патологии, которые соответствовали по полу и возрасту группе обследованных лиц.

Диагноз ставился на основании клинического течения заболевания, современных методах клинического, биохимического, лабораторно-инструментального обследования пациентов. и методы для выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови использовали набор Рибо-сорб (AmpliSens, Россия). Тестирование полиморфизма rs1800795 гена IL-6 было проведено путем стандартной полимеразной цепной реакции с помощью термоциклеров CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием коммерческого набора LLC SMF Liteh (Москва), согласно инструкции производителей. Оценка отклонения распределений генотипов от канонического распределения Харди-Вайнберга была проведена с помощью компьютерной программы «GenePop», которая доступна в интернете. В качестве инструмента статистических расчетов был использован пакет программ «OpenEpi 2009, v.2.3».

По итогам исследования авторов показало изучение полиморфизма генов, в частности полиморфизма rs1800795 гена IL-6, позволит заранее спрогнозировать эффективность терапии и, а для улучшения результатов лечения больных, необходимо подключить дополнительные средства в виде препаратов системного или местного действия для коррекции сопутствующих патологий или физиотерапевтических процедур с учетом показаний.

Ключевые слова: исследование эффективности терапии розацеа, полиморфизм rs1800795 гена il-6.

STUDY OF THE EFFICIENCY OF ROSACEA THERAPY DEPENDING ON POLYMORPHISM RS1800795 OF THE IL-6 GENE

Babadzhanov O.A.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

✓ Resume

The aim of the study was to study the effectiveness of therapy, depending on its severity and frequency distribution of genotypes of the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene in patients with rosacea. The material of the study was 140 unrelated persons with a diagnosis of rosacea at the age from 27 to 69 years, women - 103, men - 37. Most of the cases are people of active working age. The control group consisted of 145 healthy people without skin pathology, which corresponded in terms of gender and age to the group of examined persons.

The diagnosis was made on the basis of the clinical course of the disease, modern methods of clinical, biochemical, laboratory and instrumental examination of patients. and methods for isolating DNA from peripheral blood lymphocytes used the Ribo-sorb kit (AmpliSens, Russia). Testing of the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene was carried out by a standard polymerase chain reaction

using thermal cyclers CG-1-96 "Corbett Research" (Australia) and "Applied Biosystems" 2720 (USA), using a commercial kit LLC SMF Liteh (Moscow), according to the manufacturer's instructions.

The estimation of the deviation of the distributions of genotypes from the canonical distribution of Hardy-Weinberg was carried out using the computer program "GenePop", which is available on the Internet. The software package "OpenEpi 2009, v.2.3" was used as a tool for statistical calculations.

According to the results of the study, the authors showed the study of gene polymorphism, in particular the rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene, will make it possible to predict in advance the effectiveness of therapy and, and to improve the results of treatment of patients, it is necessary to connect additional funds in the form of systemic or local drugs to correct concomitant pathologies or physiotherapeutic procedures taking into account the testimony.

Key words: study of the effectiveness of rosacea therapy, rs1800795 polymorphism of the il-6 gene.

IL-6 GENI RS1800795 POLIMORFIZMIGA QARAB ROSACEYA TERAPIYASI SAMARALILIGINI O'RGANISH

Babadjanov O.A.

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Toshkent pediatriya tibbiyot instituti,
Toshkent sh

✓ Rezyume

Tadqiqotning maqsadi rosacea bilan og'rigan bemorlarda IL-6 genining rs1800795 polimorfizmining genotiplarining og'irligiga va chastotali taqsimlanishiga qarab terapiya samaradorligini o'rganish edi. Tadqiqot materialini 27 yoshdan 69 yoshgacha bo'lgan rosacea tashxisi bo'lgan 140 ta qarindosh bo'lmagan shaxslar, ayollar - 103, erkaklar - 37. Ko'pincha faol mehnat yoshidagi odamlar. Nazorat guruhi teri patologiyasi bo'lmagan 145 nafar sog'lom odamlardan iborat bo'lib, ular jinsi va yoshi bo'yicha tekshirilganlar guruhiga mos keladi.

Tashxis kasallikning klinik kechishi, bemorlarni klinik, biokimyoviy, laboratoriya va instrumental tekshirishning zamonaviy usullari asosida qo'yildi. va periferik qon limfotsitlaridan DNKni ajratib olish usullarida Ribo-sorb to'plami (AmpliSens, Rossiya) ishlatilgan. IL-6 genining rs1800795 polimorfizmini sinovdan o'tkazish MChJ tijorat to'plamidan foydalangan holda CG-1-96 "Corbett Research" (Avstraliya) va "Applied Biosystems" 2720 (AQSh) termal sikllari yordamida standart polimeraza zanjiri reaksiyasi orqali amalga oshirildi. SMF Liteh (Moskva), ishlab chiqaruvchining ko'rsatmalariga muvofiq.

Genotiplarning tarqalishining Xardi-Vaynbergning kanonik taqsimotidan og'ishini baholash Internetda mavjud bo'lgan "GenePop" kompyuter dasturi yordamida amalga oshirildi. Statistik hisob-kitoblarni uchun vosita sifatida "OpenEpi 2009, v.2.3" dasturiy majmuasidan foydalanildi.

Tadqiqot natijalariga ko'ra, mualliflar gen polimorfizmini, xususan, IL-6 genining rs1800795 polimorfizmini o'rganish terapiya samaradorligini oldindan bashorat qilish va davolash natijalarini yaxshilash imkonini beradi. bemorlarning ko'rsatuvlarini hisobga olgan holda birga keladigan patologiyalarni yoki fizioterapevtik muolajalarni tuzatish uchun tizimli yoki mahalliy preparatlar shaklida qo'shimcha mablag'larni ulash kerak.

Kalit so'zlar: rosacea terapiyasining samaradorligini o'rganish, il-6 genining rs1800795 polimorfizmi.

Актуальность

Розацеа — хроническое воспалительное дерматологическое заболевание (неинфекционное), которое имеет рецидивирующий характер и характеризуется гиперемией, расширением мелких и

поверхностных сосудов кожи лица, образованием папул, пустул, отеками, телеангиэктазиями. Данное заболевание имеет достаточно высокую распространенность, чаще поражающее женщин, с пиком

заболеваемости в возрасте 30-50 лет. Установлено, что розацеа встречается у представителей всех рас, но чаще всего им страдают люди со светлым типом кожи.

Актуальность изучения проблемы розацеа обусловлена ее частой встречаемостью, недостаточными знаниями этиологических и патофизиологических аспектов, отсутствием эффективных методов лечения, частыми рецидивами течения и выраженным эстетическим дефектом.

Этиология и патогенез заболевания еще до конца не изучены. Розацеа часто рассматривается как результат взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов.

Современные представления предполагают, что розацеа развивается вследствие врожденного нарушения иммунного ответа. Хотя общая концепция роли генетических факторов в этиопатогенезе дерматозов достаточно хорошо обоснована, остается еще достаточно много вопросов о роли конкретных генов в формировании розацеа.

Работ по исследованию генов иммунного ответа у больных розацеа немного, их данные противоречивы, а число исследуемых цитокинов небольшое (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10).

Одним из белков межклеточного взаимодействия (цитокинов), секретируемых при воспалении, является интерлейкин-6 (IL-6). Он вырабатывается не только основными клетками иммунной системы, но и вспомогательными клетками, обладающими иммунной функцией (моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, эндотелиоцитами, астроцитами и клетками микроглии), а также многими клетками, не имеющими прямого отношения к иммунной системе – в том числе, кератиноцитами. Ген IL-6 локализован в 7 хромосоме, кодирует белок интерлейкин-6 (ИЛ-6), который участвует в развитии иммунного ответа, запуская острую фазу воспаления, а также во множестве других процессов, протекающих в организме. Биологическая роль IL-6 заключается в регуляции обмена веществ, в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, вызревание В-клеток, синтез С-реактивных белков острой фазы воспаления, усиление гемопоэза). Кроме того, IL-6 активирует эндотелиальные клетки и

обеспечивает сбор лейкоцитов около стенок сосудов, индуцирует избыточную продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к расширению сосудов и повышению проницаемости сосудистой стенки, которые являются патологическими особенностями воспалительных поражений кожи. Также имеются сообщения, что IL-6 способствует пролиферации кератиноцитов и генерированию коллагена в дермальных фибробластах, что может приводить к определенным изменениям в коже.

Вместе с тем, доказано угнетающее действие IL-6 на воспалительную реакцию путем торможения синтеза ряда провоспалительных субстанций, в том числе ФНО- α и IL-1. В этом смысле IL-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин.

Целью нашего исследования было изучение эффективности терапии, в зависимости от ее выраженности и распределения частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 у больных розацеа.

Материал и методы

Мы наблюдали 140 неродственных лиц с диагнозом розацеа в возрасте от 27 до 69 лет, женщин – 103, мужчин – 37. Большая часть заболевших – люди в активном трудоспособном возрасте. В группе контроля находились 145 здоровых человек без кожной патологии, которые соответствовали по полу и возрасту группе обследованных лиц. Диагноз ставился на основании клинического течения заболевания, современных методах клинического, биохимического, лабораторно-инструментального обследования пациентов. Для выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови использовали набор Рибо-сорб (AmpliSens®, Россия). Тестирование полиморфизма rs1800795 гена IL-6 было проведено путем стандартной полимеразной цепной реакции с помощью термоциклеров CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием коммерческого набора LLC SMF Liteh (Москва), согласно инструкции производителей. Оценка отклонения распределений генотипов от канонического распределения Харди-Вайнберга была проведена с помощью компьютерной программы «GenePop», которая доступна в интернете. В качестве инструмента

статистических расчетов был использован пакет программ «OpenEpi 2009, v.2.3».

Результат и обсуждения

Изучение эффективности проводимого лечения в зависимости от распределения частот генотипов rs1800795 полиморфизм гена IL-6 показало, что результаты по критерию клинического выздоровления между генотипами (C/C, C/G и G/G) статистически не различались.

При этом положительный результат в виде клинического выздоровления и значительного улучшения также не сильно отличался. Таким образом, положительный результат в виде клинического выздоровления и значительного улучшения для генотипа rs1800795* C/C составил 53,6%, для генотипа rs1800795* C/G – 52% и для генотипа rs1800795* G/G – 50% соответственно.

Проведенное нами исследование не выявило статистически значимого различия частоты минорного аллеля «С» полиморфизма rs1800795 (G174C) гена IL-6 ни между группой пациентов с розацеа и контрольной выборкой (22.1% против 19.0%; $P=0.3$; $OR=1.2$), ни

между подгруппами больных (А: 23.0%, Б: 20.5%; $P=0.3$; $OR=1.2$). Не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами и в отношении аллеля «G» ($P>0,05$). Частота гетерозиготного генотипа G/C полиморфизма rs1800795 (G174C) гена IL-6 также не имела статистически значимого различия ни между основной группой больных розацеа и контролем (35.7% против 33.8%; $P=0.7$; $OR=1.1$), ни между подгруппами больных (А: 38.0, Б: 30.0; $P=0.4$; $OR=0.7$). Гомозиготный по минорному аллелю генотип C/C, обуславливающий снижение экспрессии IL-6, встречался в исследованных нами выборках больных розацеа в 2 раза чаще, чем в группе популяционного контроля, однако разница значения как между основной группой больных с розацеа и контролем (4.3% против 2,1%; $P=0.3$; $OR=2.1$), так и между подгруппами больных с различной формой розацеа (А: 4.0%, Б: 5.0%; $P=0.8$; $OR=1.3$) также не имела достоверности. Полученные данные указывают на отсутствие ассоциативной связи полиморфизма rs1800795 (G174C) гена IL-6 с развитием розацеа.

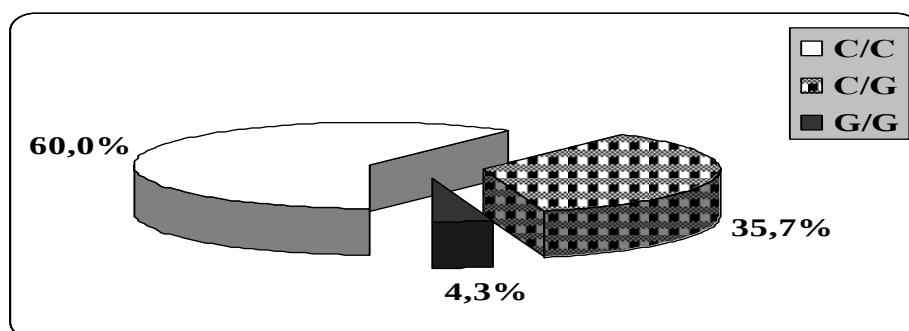


рис. 1. Частота распределения генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в основной группе (n=140).

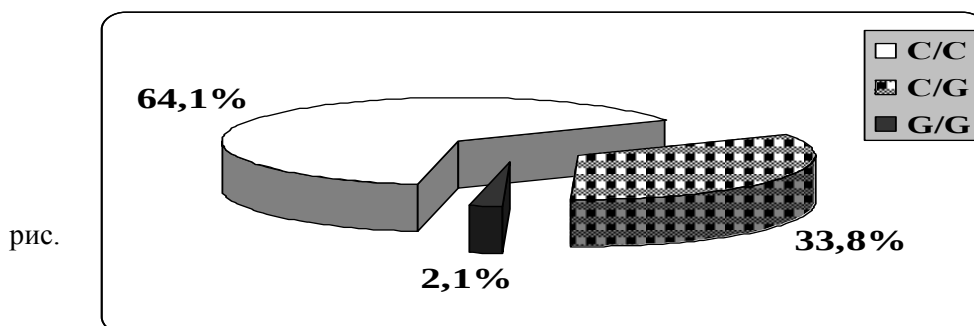


рис.

2. Частота

распределения генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в контрольной группе (n=145)

Данные нашего исследования не привели к однозначной трактовке участия полиморфизма

rs1800795 (G174C) гена IL-6 в патогенезе розацеа.

Заключение

Таким образом, изучение полиморфизма генов, в частности полиморфизма rs1800795 гена IL-6, позволит заранее спрогнозировать эффективность терапии и, для улучшения результатов лечения больных, необходимо подключить дополнительные средства в виде препаратов системного или местного действия для коррекции сопутствующих патологий или физиотерапевтических процедур с учетом показаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Arifov S.S., Babadzhanov O.A. Rozatsea. Monografiya. Tashkent, 2019:175.
2. Babadzhanov O.A. Klinicheskiye i molekulyarno-geneticheskiye osnovy formirovaniya rozatsea. Avtoref. dis... d.m.n. Tashkent, 2019:59.
3. Semonova N.A., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V., Bychkov V.A., Chechina O.Ye. Rol' polimorfizma gena IL6 –174C/G v razvitii khronicheskoy HCV-infektsii // Byulleten' sibirskoy meditsiny. – 2010. – № 5. – s. 93-97.
4. Kozak N.A., Pochernyayev A.K., Lytkin D.V., i dr. Odnounukleotidnyy polimorfizm gena interleukina-6 (IL-6) u zhitel'ey Khar'kova, bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa // Faktori yeksperimental'noi yevolyutsii organizmiv. – 2015. – T.16. – s. 206-209.
5. Shvarts V. Regulyatsiya metabolicheskikh protsessov interleukinom 6 // Tsitokiny i vospaleniye. – 2009. – T.8, №3. – s.3-10.
6. Yarmolik Ye.S., Goretskaya M.V., Khvorik D.F. Rol' angiogeneza i vospaleniya v patogeneze rozatsea // Meditsinskiy zhurnal (Minsk). – 2016. – №1(55). – s.145-148.
7. Duncan M.R., Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6 // J Invest Dermatol. 1991 Oct;97(4):686-92.
8. Grossman R.M., Krueger J., Yourish D., et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes // Proc Natl Acad Sci U S A. 1989 Aug;86(16):6367-71.
9. Hamzic N., Tang Y., Eskilsson A., et al. Interleukin-6 primarily produced by non-hematopoietic cells mediates the lipopolysaccharide-induced febrile response // Brain Behav Immun. 2013 Oct;33:123-30. doi: 10.1016/j.bbi.2013.06.006.
10. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease // Nat Immunol. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153.
11. Mellor-Pita S., Citores M.J., Castejon R., et al. Monocytes and T lymphocytes contribute to a predominance of interleukin 6 and interleukin 10 in systemic lupus erythematosus // Cytometry B Clin Cytom. 2009 Jul;76(4):261-70. doi: 10.1002/cyto.b.20468.
12. Monfrecola G., Gaudiello F., Cirillo T., et al. Nicotinamide downregulates gene expression of interleukin-6, interleukin-10, monocyte chemoattractant protein-1, and tumour necrosis factor- α gene expression in HaCaT keratinocytes after ultraviolet B irradiation // Clin Exp Dermatol. 2013 Mar;38(2):185-8. doi: 10.1111/ced.12018.
13. Stannard J.N., Reed T.J., Myers E., et al. Lupus Skin Is Primed for IL-6 Inflammatory Responses through a Keratinocyte-Mediated Autocrine Type I Interferon Loop // J Invest Dermatol. 2017 Jan;137(1):115-122. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.008.
14. Tanaka T., Kishimoto T. Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases // Int J Biol Sci. 2012;8(9):1227-36. doi: 10.7150/ijbs.4666.
15. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
16. Villiger P.M., Cronin M.T., Amenomori T., et al. IL-6 production by human T lymphocytes. Expression in HTLV-1-infected but not in normal T cells // J Immunol. 1991 Jan 15;146(2):550-9.
17. Yamaguchi T., Naruishi K., Arai H., et al. IL-6/sIL-6R enhances cathepsin B and L production via caveolin-1-mediated JNK-AP-1 pathway in human gingival fibroblasts // J Cell Physiol. 2008 Nov;217(2):423-32. doi: 10.1002/jcp.21517.

Поступила 09.10.2021