

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА IL1 β (T31C) ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ



Турсунова Минавара Улугбековна¹, Маткаримова Дилфуза Сабуровна¹, Бобоев Кодиржон Тухтабаевич²

1 - Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Гематологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ОШҚОЗОН ВА ЎН ИККИ БАРМОҚЛИ ИЧАК ЯРА КАСАЛЛИГИДА IL1 β (T-31C) ГЕНИНИНГ ПОЛИМОРФ ЛОКУСЛАРИНИНГ ТАРКИБИЙ ВА ФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИ

Турсунова Минавара Улугбековна¹, Маткаримова Дилфуза Сабуровна¹, Бобоев Кодиржон Тухтабаевич²

1 – Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 – Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF POLYMORPHIC LOCI OF THE INTERLEUKIN IL1 β GENE (T31C) IN GASTRIC ULCER AND DUODENAL ULCER

Tursunova Minavara Ulugbekovna¹, Matkarimova Dilfuza Saburovna¹, Boboev Kodirjon Tukhtabevich²

1 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: tursunovaminavar1905549@gmail.com

Резюме. Кириш. Ошқозон яра касаллиги (ОЯК) ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги (ЎБИЯК) ошқозон-ичак трактининг энг кенг тарқалган сурункали касалликларидан бири бўлиб, шиллиқ тўсиқда сезиларли нуқсон билан тавсифланади. Маълумки, генетик омиллар *Helicobacter pylori* инфекцияси билан бирга бўлган ЯК этиологиясида етакчи рол ўйнайди. ЯК билан оғриган беморларда клиник текширувлар билан бирга генетик тадқиқотлар ўтказиш ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги билан бўлган шахсларни олиб боришда комплекс ёндашувга ёрдам беради. Тадқиқот мақсади. Ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллигида IL1 β (T-31C) генининг биаллелик полиморфизмининг таркибий ва функционал хусусиятларини таҳлил қилиш. Материаллар ва назорат усуллари. Тадқиқот объекти ОЯК ва ЎБИЯК (1- асосий гуруҳ) билан 100 та бемор эди, улар орасида ОЯК (2-гуруҳ) билан оғриган беморлар 51 (51%) ва ЎБИЯК (3-гуруҳ) - 49 (49%) ҳолатни ташкил этди. Таққослаш гуруҳи ёши ва жинси бўйича беморларнинг асосий гуруҳига мос келадиган 85 соғлом донордан иборат эди. Барча текширилган шахслар орасида полиморф IL1 β (T-31C) генининг молекуляр генетик таҳлили ўтказилди, уларни аниқлаш SNP-ПЗР усули ёрдамида амала оширилди. Натижалар. Интерлейкин IL1 β (T-31C) генининг полиморфик локуслари ОЯК ва ЎБИЯК ривожланишининг юқори хавфи билан ҳам, ушбу касалликнинг асоратли кечишининг шаклланиши билан ҳам боғлиқ бўлиб, бу уларнинг ОЯК ва ЎБИЯК ривожланишининг генетик башоратчилари ва асоратли кечиши сифатида ролини бевосита исботлайди.

Калим сўзлар: яра касаллиги, ошқозон, ўн икки бармоқли ичак, тузилиши, функцияси, IL1 β (T-31C) генининг полиморфизми.

Abstract. Introduction. Peptic ulcer disease (PUD) and duodenal ulcer disease (DU) is one of the most common chronic diseases of the gastrointestinal tract, characterized by a significant defect of the mucosal barrier. It is known that genetic factors play a leading role in the etiology of PUD along with *Helicobacter pylori* infection. Conducting genetic studies in patients with ulcer along with clinical examinations contributes to a comprehensive approach in the management of persons with duodenal ulcer disease. The aim of the study was to analyze the structural and functional features of biallelic polymorphism of IL1 β gene (T-31C) in gastric and duodenal ulcer disease. Material and methods. The object of the study was 100 patients with peptic ulcer and duodenal ulcer (the 1st main group), among which the patients with peptic ulcer (the 2nd group) were 51 (51%), and those with duodenal ulcer (the 3rd group) - 49 (49%) cases. The comparison group consisted of 85 healthy donors corresponding in age and sex to the main group of patients. Molecular-genetic analysis of IL1 β polymorphic gene (T-31C) was carried out among all examined persons, detection of which was carried out by SNP-PCR. Results. Polymorphic loci of the interleukin IL1 β gene (T31C) are associated both with a high

risk of the development of peptic ulcer and duodenal ulcer and with the formation of a complicated course of this disease, which directly proves their role as genetic predictors of the development and complicated course of peptic ulcer and duodenal ulcer.

Keywords: *peptic ulcer, stomach, duodenum, structure, function, IL1 β gene polymorphism (T31C).*

Актуальность. Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) - одно из наиболее распространенных хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризующееся значительным дефектом слизистого барьера. Среди населения западных стран распространенность язвенной болезни (ЯБ) составляет 2,4% [1,7], тогда как в странах Азии может достигать 6,1% [3,6].

Известно, что ведущая роль в этиологии ЯБ наряду с инфекцией *Helicobacter pylori* весомая роль принадлежит генетическим факторам. [8,10]. Об этом свидетельствуют исследования показывающие, что генетические факторы, регулирующие выработку цитокинов, могут влиять на восприимчивость организма человека к инфекции *Helicobacter pylori* [9].

Среди большой группы цитокинов выделяется IL-1 β , участвующий во многих иммунных процессах, включая воспалительные реакции, и даже секрецию желудочной кислоты [2,5]. Сообщается, что инфекция *Helicobacter pylori* может иметь взаимосвязь с геном IL-1 β индуцируя его экспрессию и увеличивая уровни IL-1 β в слизистой оболочке желудка [4,11].

Проведение генетических исследований у пациентов с ЯБ наряду с клиническими обследованиями способствует комплексному подходу в ведении лиц с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Цель исследования - проведение анализа структурных и функциональных особенностей билалельного полиморфизма гена IL1 β (T-31C) при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы. В качестве объекта для проведения исследования явились 100 пациентов с ЯБЖ и ДПК (1 -я основная группа) среди которых больные с ЯБЖ (2 группа) составили 51 (51%), а ЯБДПК (3 группа) - 49 (49%) случая, которые наблюдались и получали лечение в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии с 2017 по 2020 гг. Отбор больных производился случайной выборкой по мере поступления в стационар. Диапазон возраста обследованных составил от 18 до 84 лет. Диагноз установлен согласно рекомендациям международных критериев [1]. Группу сравнения составило 85 здоровых доноров соответствовавшие по возрасту и полу основной группе больных, при этом в эту группу были

включены лица, не имевшие в анамнезе патологий желудочно-кишечного тракта.

Среди всех обследованных лиц проведен молекулярно-генетический анализ полиморфного гена IL1 β (T-31C), детекция которого осуществлялась методом SNP-ПЦР на программируемом термоциклере «Rotor Gene Q, (Quagen, Германия), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Генетические исследования проводились в лаборатории молекулярной генетики, цитогенетики и FISH на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского Центра Гематологии (РСНПМЦГ, Республика Узбекистан, Ташкент). Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 9.2».

Результаты и обсуждение. Вариационный анализ ожидаемых (H_{exp}) и наблюдаемых (H_{obs}) частот генотипов изучаемого полиморфизма гена интерлейкина IL1 β (T31C) в когорте больных ЯБЖ и ДПК и здоровых проведен с учетом оценки их соответствия при равновесии Харди-Вайнберга (PXB, $p > 0.05$). Данный анализ показал отсутствие значимых отклонений между наблюдаемыми H_{obs} частотами вариантов генотипов (T/T, T/C, C/C) и их H_{exp} частотами, что соответствовало по PXB в обеих обследованных группах.

Изучая встречаемость аллелей и генотипов по полиморфному гену интерлейкина IL1 β (T31C) в группах больных без и с наличием осложнений ЯБ нами установлено увеличение частот неблагоприятных аллеля (T) и генотипов (T/C и C/C) в обеих когортах больных, т.е. как с осложненным, так и без осложненного течения ЯБ (табл. 1).

Между тем наибольшая их частота определялась в группе больных с осложненным течением ЯБ, что показывает возможную связь между повышением активности неблагоприятных аллеля и генотипов и повышенным риском формирования осложнений при ЯБ.

Различия в частоте ослабленного аллеля C в основной группе больных с ЯБДПК по сравнению с его частотой среди здоровых оказались статистически достоверными, и характеризовались значимым повышением риска развития ЯБ почти в два раза (26.5% против 15.9%; $\chi^2=6.1$; $P=0.03$; OR=1.9; 95% CI: 1.14-3.19) (табл. 2).

Таблица 1. Частотный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма T31C провоспалительного гена интерлейкина IL1 β в исследованных группах

| Показатель | | Обследованные группы | | | |
|------------|-----|---------------------------------|--|--|--|
| | | группа здоровых, (n=85) % (abs) | основная группа ЯБЖ и ДПК, (n=100) % (abs) | группа без осложнений ЯБ, (n=51) % (abs) | группа с осложнениями ЯБ, (n=49) % (abs) |
| аллели | T | 84.1 (147) | 73.5 (147) | 80.4 (82) | 66.3 (60) |
| | C | 15.9 (27) | 26.5 (53) | 19.6 (20) | 33.7 (33) |
| генотипы | T/T | 71.8 (61) | 57.0 (57) | 66.7 (34) | 46.9 (23) |
| | T/C | 24.7 (21) | 33.0 (33) | 27.4 (14) | 38.7 (19) |
| | C/C | 3.5 (3) | 10.0 (10) | 5.9 (3) | 14.3 (7) |

Таблица 2. Сравнительный анализ значимости различий в распределении полиморфного локуса провоспалительного гена интерлейкина IL1 β (T31C) в основной и здоровой группах

| Аллели и генотипы | Частота аллелей и генотипов в группах | | | | χ^2 | P | OR | 95% CI |
|-------------------|---------------------------------------|------|----------|------|----------|------|-----|-------------|
| | основная | | здоровая | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | |
| T | 147 | 73.5 | 143 | 84.1 | 6.1 | 0.03 | 0.5 | 0.31 - 0.87 |
| C | 53 | 26.5 | 27 | 15.9 | 6.1 | 0.03 | 1.9 | 1.14 - 3.19 |
| T/T | 57 | 57.0 | 61 | 71.8 | 4.3 | 0.05 | 0.5 | 0.28 - 0.96 |
| T/C | 33 | 33.0 | 21 | 24.7 | 1.5 | 0.3 | 1.5 | 0.79 - 2.86 |
| C/C | 10 | 10.0 | 3 | 3.5 | 2.9 | 0.1 | 3.0 | 0.85 - 10.8 |

В то же время, со стороны частоты гетерозиготного варианта генотипа T/C, несмотря на его увеличение среди больных по сравнению со здоровыми в 1.5 раза (33.0% против 24.7%; $\chi^2=1.5$; P=0.3; OR=1.5; 95% CI: 0.79-2.86) различия между группами не достигали статистической достоверности.

Так, в группе больных ослабленный носительство аллелем C превышало недостоверно аналогичный в здоровой когорте в 1.3 раза (19.6% против 15.9%; $\chi^2=0.6$; P=0.5; OR=1.3; 95% CI: 0.68-2.44). Вместе с этим, неблагоприятные варианты генотипов T/C и C/C среди больных статистически незначимо в 1.2 (27.5% против 24.7%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=1.1; 95% CI: 0.52-2.54) и 1.7 (5.9% против 3.5%; $\chi^2=0.4$; P=0.6; OR=1.7; 95% CI: 0.34-8.65) раза определялись чаще по сравнению с таковыми среди здоровых свидетельствуя об отсутствии их участия в формировании неосложненного течения ЯБ.

Однако, в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена интерлейкина IL1 β (T31C) среди больных с осложнениями по сравнению со здоровой когортой нами установлены статистически достоверное увеличение носительства ослабленными аллелем C и генотипом C/C, активность которых весьма значимо ассоциировалась с повышенным риском осложненного течения ЯБ в 2.7 (33.7% против 15.9%; $\chi^2=11.3$; P=0.01; OR=2.7; 95% CI: 1.51-4.78) и 4.6 раза (14.3% против 3.5%; $\chi^2=5.2$; P=0.03; OR=4.6; 95% CI: 1.24-16.76) соответственно.

Более того, в группе больных среди носителей гетерозиготы T/C наблюдалась тенденция к повышению риска формирования осложненного течения ЯБ почти в два раза (38.8% против 24.7%; $\chi^2=2.9$; P=0.1; OR=1.9; 95% CI: 0.91-4.09).

Таким образом, вышеприведенные результаты показывают отсутствие участия полиморфных локусов гена интерлейкина IL1 β (T31C) в механизмах увеличивающих шанс формирования неосложненного течения ЯБ, при их достоверной ассоциации с повышением шанса осложненного течения ЯБ.

Подтверждение этих результатов мы видим и по данным сравнительного анализа различий в частотах аллелей и генотипов полиморфного гена интерлейкина IL1 β (T31C) между группами с осложненным и неосложненным течением ЯБ.

В частности, статистически достоверная ассоциация с увеличением шанса развития осложненного течения ЯБ обнаруживалась среди носителей ослабленного аллеля C в 2.1 раза (33.7% против 19.6%; $\chi^2=5.1$; P=0.03; OR=2.1; 95% CI: 1.1-3.94), при том, что среди носителей ослабленного мутантного генотипа C/C четко прослеживалась тенденция к повышению

риска формирования осложненного течения ЯБ в 2.7 раза (14.3% против 5.9%; $\chi^2=2.0$; P=0.2; OR=2.7; 95% CI: 0.68-10.52).

Вывод. Таким образом, анализ распространенности полиморфного гена интерлейкина IL1 β (T31C) проведенный среди когорты больных с ЯБЖ и ДПК в сравнительном аспекте со здоровыми лицами показал наличие его вклада в повышении шанса развития заболевания при носительстве ослабленного аллеля C статистически достоверно почти в два раза ($\chi^2=6.1$; P=0.03) и явной тенденции повышенного шанса развития ЯБЖ и ДПК при носительстве ослабленным мутантным генотипом C/C в 3.0 раза ($\chi^2=2.9$; P=0.1).

Более того, полученные результаты доказывают статистически достоверную ассоциацию между увеличением шанса развития осложненного течения ЯБДПК при носительстве ослабленными аллелем C и генотипом C/C в 2.7 ($\chi^2=11.3$; P=0.01) и 4.6 раза ($\chi^2=5.2$; P=0.03) соответственно, а также наличие тенденции к повышению риска формирования осложненного течения ЯБ почти в два раза ($\chi^2=2.9$; P=0.1) при носительстве гетерозиготного T/C варианта генотипа по полиморфному гену интерлейкина IL1 β (T31C).

Следовательно, полиморфные локусы гена интерлейкина IL1 β (T31C) ассоциируются как с высоким риском развития ЯБЖ и ДПК, так и с формированием осложненного течения этого заболевания, что непосредственно доказывает их роль в качестве генетических предикторов ЯБЖ и ДПК и ее осложненного течения.

Литература:

1. Bupicha J, Gebresellassie H, Alemayehu A. Pattern and outcome of perforated peptic ulcer disease patient in four teaching hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a prospective cohort multicenter study. BMC Surg. 2020;20(1):135.
2. De Brito B. B., da Silva F. A. F., de Melo F. F. Role of polymorphisms in genes that encode cytokines and Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis //World Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Т. 9. – №. 5. – С. 83.
3. Fagundes F. L. et al. Chrysin modulates genes related to inflammation, tissue remodeling, and cell proliferation in the gastric ulcer healing //International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 3. – С. 760.
4. Karbalaie M. et al. What are the effects of IL-1 β (rs1143634), IL-17A promoter (rs2275913) and TLR4 (rs4986790) gene polymorphism on the outcomes of infection with H. pylori within as Iranian population; A systematic review and meta-analysis //Gene Reports. – 2020. – Т. 20. – С. 100735.

5. Khoder G. et al. Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer //Experimental and therapeutic medicine. – 2016. – Т. 12. – №. 1. – С. 3-17.
6. Ma J. et al. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Helicobacter pylori infection and Helicobacter pylori related gastric cancer, peptic ulcer disease: A meta-analysis //PloS one. – 2017. – Т. 12. – №. 4. – С. e0176463.
7. Milic L. et al. Altered cytokine expression in Helicobacter pylori infected patients with bleeding duodenal ulcer //BMC research Notes. – 2019. – Т. 12. – С. 1-8.
8. Negovan A. et al. Helicobacter pylori and cytokine gene variants as predictors of premalignant gastric lesions //World journal of gastroenterology. – 2019. – Т. 25. – №. 30. – С. 4105.
9. Park MJ, Hyun MH, Yang JP, Yoon JM, Park S (2015) Effects of the interleukin-1beta-511 C/T gene polymorphism on the risk of gastric cancer in the context of the relationship between race and H. pylori infection: a meta-analysis of 20,000 subjects. Mol Biol Rep 42: 119–134. pmid:25258120.
10. Ramis I. B. et al. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with Helicobacter pylori //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2017. – Т. 50. – №. 2. – С. 153-159.
11. Tourani M. et al. Association of TNF- α but not IL-1 β levels with the presence of Helicobacter pylori infection increased the risk of peptic ulcer development //Cytokine. – 2018. – Т. 110. – С. 232-236.

**СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ
ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА IL1 β (T31C) ПРИ
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

Турсунова М.У., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т.

Резюме. Введение. Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) - одно из наиболее распространенных хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризующееся значительным дефектом слизистого барьера. Известно, что ведущая роль в этиологии ЯБ наряду с инфекцией *Helicobacter pylori* весомая роль принадлежит генетическим факторам. Проведение генетических исследований у пациентов с ЯБ наряду с клиническими обследованиями способствует комплексному подходу в ведении лиц с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Цель исследования – провести анализ структурных и функциональных особенностей биаллельного полиморфизма гена IL1 β (T-31C) при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Материал и методы. В качестве объекта для проведения исследования явились 100 пациентов с ЯБЖ и ДПК (1 -я основная группа) среди которых больные с ЯБЖ (2 группа) составили 51 (51%), а ЯБДПК (3 группа) - 49 (49%) случая. Группу сравнения составило 85 здоровых доноров соответствовавшие по возрасту и полу основной группе больных. Среди всех обследованных лиц проведен молекулярно-генетический анализ полиморфного гена IL1 β (T-31C), детекция которого осуществлялась методом SNP-ПЦР. Результаты. Полиморфные локусы гена интерлейкина IL1 β (T31C) ассоциируются как с высоким риском развития ЯБЖ и ДПК, так и с формированием осложненного течения этого заболевания, что непосредственно доказывает их роль в качестве генетических предикторов развития и осложненного течения ЯБЖ и ДПК.

Ключевые слова: язвенная болезнь, желудок, двенадцатиперстная кишка, структура, функция, полиморфизм гена IL1 β (T31C).