ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ IL-6 И STAT4 НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

© Козыро Инна Александровна, Сукало Александр Васильевич, Гончарова Роза Иосифовна, Синявская Елизавета Сергеевна, Большакова Дарья Валерьевна

Белорусский государственный медицинский университет. 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. Национальная Академия наук Беларуси, Институт генетики и цитологии, E-mail: kozyroia@mail.ru

Ключевые слова: люпус нефрит; дети; полиморфизм IL-6–174 G/C; полиморфизм STAT4 RS3821236 G/A

Введение. Прогресс современной нефрологии во многом обусловлен изучением молекулярно-генетической природы заболеваний и выявлением биомаркеров, позволяющих значительно повысить качество диагностики и облегчающих выбор адекватной терапии. Системная красная волчанка (СКВ) относится к группе мультифакториальных болезней, где генетическая предрасположенность реализуется при участии факторов окружающей среды.

Цель исследования. Провести оценку влияния полиморфизма IL-6 -174G/C и STAT4 RS3821236 G/A генов на риск развития СКВ с поражением почек (люпус нефритом, ЛН) у детского населения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Общий объем исследуемой выборки детского контингента, генотипированной по полиморфному варианту гена IL-6 -174 G>C rs1800795 составил 216 человек и был разделен на две группы: 1-я — пациенты с СКВ и морфологически верифицированным ЛН (n=19), 2-я — дети без аутоиммунных и воспалительных заболеваний (n=197). Объем выборки детей, генотипированной по полиморфному варианту гена STAT4 rs3821236 G>A составил 97 человек и также был разделен на две группы: 1-я с СКВ, ЛН (n=18), 2-я — без аутоиммунных и воспалительных заболеваний (n=75). Пациенты с СКВ, ЛН находились под наблюдением в Республиканском центре детской нефрологии и почечно-заместительной терапии УЗ «2-я ДГКБ» г. Минска. Возраст обследованных с СКВ, ЛН от 10 до 17 лет (14,18±2,24), детей контрольной группы от 6 до 17 лет (14,23±2,64 для гена IL-6 и 14,27±6,72 для STAT4). Выделение тотальной геномной ДНК из образцов крови методом фенол-хлороформной экстракции и определение аллельного статуса по полиморфному локусу генов осуществляли методом ПЦР в реальном времени на базе лаборатории молекулярных основ стабильности генома Национальной Академии наук.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 10.0. Значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов оценивали с помощью критерия $\chi 2$ или точного критерия Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты. В группах, генотипированных по полиморфному варианту гена IL-6 среди СКВ, ЛН почти 95% составляли девочки (18/19), в контрольной группе мальчики 58%. Частота генотипов и аллелей по локусу IL-6 rs1800795 у детей распределились следующим образом. GG в случае СКВ, ЛН и контроля 11,8% против (vs) 26%, GC 70,6 vs 53,6%, CC 17,6 vs 20,4%, G 47,1 vs 52,8%, C 52,9 vs 47,2%. Для аллелей GG, GC и CC p=0,34, для аллелей G и C p=0,52.

В группах, генотипированных по полиморфному варианту гена STAT4 среди СКВ, ЛН также 95% составляли девочки (17/18 детей); контрольная группа была намеренно подобрана с преобладанием девочек (66,2%). Частота генотипов и аллелей по локусу STAT4 rs3821236 у детей распределились следующим образом. GG в случае СКВ, ЛН и контроля 50% против (vs) 70,7%, GA 44,4 vs 24,0%, AA 5,6 vs 5,3%, G 72,2 vs 82,7%, A 27,8 vs 17,3%. Для аллелей GG, GA и AA p=0,18, для аллелей G и A p=0,15.

Выводы. Анализ распределения частот генотипов и аллелей по исследуемому локусу гена IL-6 показал отсутствие достоверных различий при сравнении пациентов с СКВ, ЛН и контрольной группой (p=0,34 и p=0,52, соответственно). Также значимые различия в распределении частот генотипов при использовании доминантной (p=0,19; OR = 038; 95%CI

[0,08 — 1,72]) и рецессивной (p=0,79; OR = 0,84; 95%CI [0,23 — 3,05]) моделей наследования не прослеживались. Анализ распределения частот генотипов и аллелей по исследуемому локусу гена STAT4 показал отсутствие достоверных различий при сравнении пациентов с СКВ, ЛН и контролем (p=0,18 и p=0,15, соответственно). Статистическая обработка данных показала наличие тенденции — при использовании доминантной модели наследования аллель А встречался чаще в группе пациентов с СКВ, ЛН (p=0,09; OR = 2,41; 95%CI [0,84 — 6,88], что увеличивает вероятность развития заболевания и может использоваться при формировании групп риска генетически предрасположенных индивидов.