

Г.Т. БАЛПАНОВА, А.А. ШОРТАНБАЕВ, Д.Ж. ТАЛГАТБЕКОВА
Казахский Национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова, Алматы

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В обзоре показана роль генетических маркеров предрасположенности к таким актуальным инфекционным заболеваниям как туберкулез и вирусные гепатиты В и С. Представлены роль полиморфизма HLA-генов, а также генов цитокинов при инфекционных заболеваниях и практические перспективы исследований генетических основ подверженности к ним.

Ключевые слова: полиморфизм генов, HLA, цитокины, туберкулез, вирусные гепатиты

Современные концепции и технологии в медицине направлены на поиск генетических, в том числе иммуногенетических, маркеров подверженности к различным заболеваниям, в том числе инфекционным [1,2,3].

Как оказалось, полиморфизмы генов, контролируемых защитные реакции организма, определяют различный характер протекания воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов. К ним относятся как традиционно определяемые полиморфизмы HLA-генов, так и получившие в последние годы особое значение не-HLA-гены иммунного реагирования). В формировании адекватного иммунного ответа против патогенов чрезвычайно важны межгенные и внутригенные взаимодействия, дестабилизация которых может приводить к неблагоприятным исходам заболеваний. Прежде всего, это касается генов регуляторных молекул, обеспечивающих начальные этапы развития воспалительной реакции: распознавание патогена, проведение внутриклеточного активационного сигнала и синтез медиаторов развития воспалительной реакции, в состав которых входят и цитокины [4].

Наиболее актуальной проблемой современной медицины остаются инфекционные заболевания, лидирующее положение в росте заболеваемости и смертности которых занимают туберкулез и вирусные гепатиты. [5,6,7].

Туберкулез и вирусные гепатиты В и С, как и большинство инфекционных заболеваний характеризуются нарушением нормального баланса цитокинов и функционирования цитокиновой сети. В патогенезе этих инфекций дисбаланс цитокинов, продуцируемых Тх1 и Тх2 лимфоцитами и макрофагами, занимает центральное место, оказывая влияние на силу ответа иммунной системы на специфические патогены. На начальной стадии этих инфекций происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов, выступающих в качестве кофакторов активации патогена.

Цитокиновая сеть задействована практически на всех этапах взаимодействия микроорганизм-клетка, распространения инфекции в макроорганизме, развития воспалительного ответа на встречу с инфекционными агентами формирования иммунодефицита и развития исходов. Дисбаланс цитокинов содействует поражению инфектом Т-лимфоцитов, приводя к прогрессированию иммуносупрессии и к последующему развитию исходов. Эффективность цитокиновой сети зависит от реализации общей и специфической программы активации транскрипции генов, работающих в тесном содружестве, несмотря на свое расположение на разных хромосомах [4].

В основе своей туберкулез и вирусные гепатиты являются внутриклеточными персистирующими инфекциями, которые сопровождаются воспалительным ответом и характеризуются значительной вариабельностью течения. В связи с этим, работы, направленные на установление генетических, в том числе иммуногенетических факторов, способствующих развитию этих заболеваний, их прогрессирующему течению и неблагоприятным исходам, сегодня представляют несомненный интерес.

Одним из иммуногенетических параметров прогнозирования инфекционных заболеваний, как известно, явилось изучение у больных фенотипа HLA, как стабильного в течение жизни иммуногенетического показателя, наибольший интерес к которому наблюдался у исследователей еще в 90-е годы XX века.

Литературные данные указывают на более активное участие в патогенезе туберкулеза HLA-антигенов D локуса, которые определяют тенденции и интенсивность адаптивного иммунитета при этой инфекции. При этом наиболее выраженные ассоциации с туберкулезом отмечаются у аллелей гена DRB1, связанных с локусом HLA класса II [8].

Так, например, у пациентов с туберкулезом была отмечена более высокая частота встречаемости аллеля DQB1*05 и низкая частота встречаемости DQB1*02 аллеля, чем в контрольной группе [9]. Проведенные в России исследования выявили у представителей этнической тувинской популяции DRB1*13 и DRB1*14 в качестве маркеров восприимчивости к туберкулезу [10].

В Индии и Китае маркером предрасположенности к туберкулезу оказался аллель DRB1*15 [11,12]. В Сирии и Иране выявлены как маркеры восприимчивости туберкулеза HLA-аллели DRB1*04 [13], DRB1*07 [14], соответственно.

Исследователями также выявлен высокий риск развития хронического вирусного гепатита С, ассоциированный с группой аллелей HLA-DRB1*01 и DRB1*04, специфичностями DQA1*0101 и DQB1*0501, а также трёхлокусными гаплотипами HLA-DRB1*01/DQA1*0101/DQB1*0501, DRB1*10/DQA1*0101/DQB1*0501 и DRB1*04/DQA1*0301/DQB1*0302 [15].

Резистентность к развитию хронического вирусного гепатита С при этом обусловлена наличием в фенотипе группы аллелей HLA-DRB1*15, специфичности HLA-DQA1*0102, а также гаплотипов DRB1*15/DQA1*0102/DQB1*0602 и DRB1*15/DQA1*0103/DQB1*0601 [15].

По другим данным, у носителей HLA-DQB1*0301 и DRB1*1101 DRB1*1104 аллелей, с которыми связан спонтанный клиренс вируса С, отмечен самый низкий риск развития хронического вирусного гепатита С [16,17].

HLA-DR13 во всем мире ассоциирован с низким развитием ХГВ, а аллели HLA-DRB1*11/*12 и DQB1*0301 ассоциируются с персистенцией HBV, HLA-аллели DRB1*03/*07 – с восприимчивостью к HCV, при отсутствии иммунного ответа на вакцинацию против вирусного гепатита В. Аллель HLA-DRB1*1302 ассоциирован с повышенной элиминацией вируса гепатита В [18].

Благодаря достижениям международной программы «Геном человека» к сегодняшнему дню накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что на индивидуальные особенности развития защитных реакций, а также предрасположенность к целому ряду заболеваний, в том числе к инфекционным, оказывает полиморфизм не только HLA-генов, но и полиморфизм единичных нуклеотидов (single-nucleotide polymorphism – SNP) не-HLA-генов, играющих немаловажное значение в реализации и регуляции иммунного ответа.

SNP-замены в смысловых участках гена, приводящие к серьезным нарушениям структуры кодируемого белка, встречаются только в 5% случаев всех выявляемых точечных мутаций вследствие преимущественной их элиминации как в процессе репарации ДНК, так и в результате естественного отбора [4]. В большей степени SNP-замены затрагивают антисмысловые участки гена, не отражающиеся на аминокислотной последовательности транслируемого белка. Но некоторые полиморфизмы хотя не влияют на структуру кодируемого белка, способны влиять на интенсивность продукции клеткой конечного белкового продукта, нарушая тем самым и процессы, регулируемые ими. Это явление носит название «функционального (ответственного за измененную продукцию) аллельного полиморфизма гена» [4, 19,].

Многочисленные современные исследования показывают связь генетически детерминированной гипер- или гипопродукции цитокинов с качеством иммунного ответа, ассоциативность отдельных полиморфизмов генов цитокинов с тяжестью, продолжительностью и исходами инфекционных заболеваний [19,20,21].

Показана более высокая значимость частоты встречаемости аллеля G и генотипа GG (T-330G) гена IL2, генотипа TT (C-590T) гена IL4 и генотипа AA (G-308A) гена TNF- α при диссеминированном, чем при инфильтративном туберкулезе легких. Риск развития туберкулеза легких ассоциирован с генотипами GG (T-330G) гена IL2; CT и TT (C-590T) гена IL4, AA (C-592A) гена ИЛ-10; GA и AA (G-308A) гена TNF A; TT (C-509T) гена TGF- γ и AA (+874A/T) гена IFN- γ При исследовании же продукции цитокинов в связи с полиморфизмом генов цитокинов, выявленная гипосекреция IL-2 и гиперсекреция IL-4, IL-10 in vitro и связанный с ними Т-клеточный дефицит у больных туберкулезом легких оказались ассоциированными с аллельным полиморфизмом генов IL2 (T-330G), IL4 (C-590T), IL10 (C-592A) [22].

По данным российских исследователей, распределение аллельных вариантов генов цитокинов среди больных туберкулезом легких характеризовалось доминированием генотипов CA полиморфного участка C-592A гена ИЛ-10, GA полиморфизма G-308A гена TNF- β . Ими показано, что подверженность туберкулеза легких положительно ассоциирована с аллелем A и генотипом AA промоторного региона C-592A гена ИЛ-10, а также с генотипом GA полиморфизма G-308A гена TNF- β . Кроме того, выявлена ассоциация максимального уровня продукции ИЛ-10 с AA генотипом полиморфизма C-592A гена ИЛ-10, TNF- β – с генотипом AA полиморфизма G-308A гена TNF- β [23].

Показано снижение продукции IL-2 и IL-4 мононуклеарами периферической крови при инфильтративном туберкулезе легких. При этом подверженность туберкулезной инфекции связана с аллелем G, генотипами TG и GG полиморфизма T-330G гена IL2, а также с аллелем C, генотипами CC и CT полиморфизма T-590T гена IL4. Максимальный риск развития инфильтративного туберкулеза легких ассоциирован с комбинацией генотипов GG полиморфного участка T-330G гена IL2 и CT полиморфизма C-590T гена IL4 (GG/CT). Протективным иммуногенетическим фактором в отношении туберкулеза оказался аллель T и гомозиготный генотип TT полиморфизма T-330G гена IL2 и аллель T и генотип TT полиморфизма C-590T гена IL4 [24].

Как показали исследования, спектр генетических полиморфизмов при различной патологии зависит от расовой (этнической) принадлежности. То есть, при определенных условиях некоторые генетические полиморфизмы (SNP) могут либо предрасполагать, либо препятствовать проявлению различных заболеваний. Эти ассоциации особенно значимы при совместном носительстве сочетаний определенных SNP, существенно углубляющих нарушение реакций иммунитета [25].

По данным исследователей, иммуногенетическими факторами риска быстрого прогрессирования и неблагоприятного исхода хронических вирусных гепатитов оказались аллель G и генотипа GG полиморфного региона T-330G гена IL2, генотип TT промоторного участка C-590T гена IL4, аллель A и генотип AA полиморфизма C-592A гена IL10, генотип AA полиморфного участка A-308G гена TNF α . Резистентность к хронизации вирусного гепатита была положительно ассоциирована с генотипом CC полиморфизма C-592A гена IL10. В то же время показано, что аллель A полиморфного маркера G(-308)A гена TNF, ассоциирован со слабым фиброзом и обуславливает благоприятное течение заболевания [21,26,27].

Отмечено также, что при ХГВ у носителей генотипа -308 GG гена TNF- β прогноз неблагоприятный [28].

В то же время японские ученые выявили влияние аллелей гена TNF- β (полиморфизмы -238 и -308) и гаплотипа HLA-DRB1 на активность хронического вирусного гепатита C [29].

Поскольку исследования показывают, что особенности в распределении частот аллелей и генотипов генов цитокинов лежат в основе разной подверженности представителей различных этнических групп к мультифакториальной инфекционной патологии [1,2,3,30], целесообразно проводить подобные исследования непосредственно в отдельных популяциях, что повысит значимость ассоциаций генетических полиморфизмов с развитием, течением и исходами соответствующих заболеваний.

Перспективным является также выявление в отдельных популяциях регулирующей роли HLA-DRB1 и других аллелей II класса на цитокиновый ответ при туберкулезе легких и вирусных гепатитах В и С, и сочетать эти данные по иммуногенетике гистосовместимости с данными по ассоциациям генов цитокинов с их продукцией при соответствующих патологиях.

Подобные исследования в отдельных популяциях, расширяющие спектр анализируемых полиморфизмов генов цитокинов и их сочетание с генами гистосовместимости и продукцией цитокинов, значительно увеличат информативность генетических маркеров патологии. Это является важной предпосылкой к развитию современной персонализированной медицины, позволяющей прогнозировать индивидуальную предрасположенность человека к развитию заболеваний, характеру их течения и исходам, и своевременно и эффективно проводить профилактику этих заболеваний и их лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В. С. Баранова. С-Пб.: Н-Л, 2009.-528 с.
- 2 Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. Томск: Печатная мануфактура, 2007.-320 с.
- 3 Frodsham A.J, Hill A.V. Genetics of infectious disease // *Hum. Mol.Genet.* – 2004.-V.13 (2). - P.187-194
- 4 Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // *Цитокины и воспаление.* – 2005.-№1.-С. 3-10
- 5 World Health Organization. Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing. WHO report 2005. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- 6 Kumar V., Khosla R., Kumar A. et al. Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphism in tuberculosis patients // *Int. J. Hum. Genet.* – 2007. - Vol. 7 (3). - P. 249-252.
- 7 Барбакадзе Г.Г., Сулаберидзе Г.Т., Квиташвили М.А., Пипия Г.В. Экспрессия и значение некоторых провоспалительных цитокинов у больных хроническим гепатитом С // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2005.-№4-С. 35-39
- 8 Rudnev S. G., Selitskaya R., P., Boldyreva M. N. On the relative risk concept and TB morbidity in Russia:linking population genetics and epidemiological studies // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling.* – 2009.-Vol. 24 (4).-P. 377–384
- 9 Dubaniewicz A., Moszkowska G., Szczerkowska Z. A Hoppe Analysis of DQB1 allele frequencies in pulmonary tuberculosis: preliminary report // *Thorax.* – 2003.-V.58 (10).-P. 890-891
- 10 Pospelov L.E., Matrakshin A.G., Malenko A.F. et al. Genetic markers of the HLA region associated with tuberculosis morbidity in Barum-Khemchick region of Tuva republic // *Problems of Tuberculosis and Pulmonary Diseases.* – 2007.- №6.-P. 62–64
- 11 Ravikumar M., Dheenadhayalan V., Rajaram K., et al. Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India // *Tuber. Lung. Dis.* – 1999.-V.79 (5).-P. 309–317
- 12 Wang, C. Song, and S.Wang Association of HLA-DRB1 genes with pulmonary tuberculosis // *Zhonghua Jie Zhi.* – 2001.-V.24 (5).-P. 302–305
- 13 Harfouch-Hammoud E. I., Daher N. A, Susceptibility to and severity of tuberculosis is genetically controlled by human leukocyte antigens // *Saudi Med. J.* – 2008.-V.29 (11).-P. 1625–1629
- 14 Amirzargar A.A., Yalda A., Hajabolbaghi M. et al. The association of HLA-DRB1, DQA1,DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis // *Int. J.Tuberc. Lung Dis.* – 2004. V.8 (8).-P. 1017–1021
- 15 Ахминеева А. Х. Фенотип HLA и особенности клинического течения хронических вирусных гепатитов. Дисс. кнн. Астрахань, 2008.-154с.
- 16 Hong X., Yu R.B., Sun N.X. et al. Human leukocyte antigen class II DQB1*0301, DRB1*1101 alleles and spontaneous clearance of hepatitis C virus infection: a meta_analysis // *World J. Gastroenterol.* – 2005.-V.46 (11).- P. 7302-7307
- 17 Novakovska B., Kacprzak-Bergman I. Assosiation between HLA antigens and hepatitis C virus (HCV) infection // *Postepy Hig.Med.Dosw.* – 2004. – V.58. – P.458-462
- 18 Singh R., Kaul R., Kaul A., Khan K. A comparative review of HLA associations with hepatitis B and C viral infections across global populations // *World Gastroenterol.* – 2007.-V.13 (12).-P. 1770-1787
- 19 Сенников С.В., Силков А.Н., Козлов В.А. Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний // *Иммунология.* – 2002.-№4.-С. 243-250
- 20 Рудко А.А., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Наследственная подверженность туберкулезу // *Молекулярная медицина.* – 2011.-№ 3.- С. 3-10.
- 21 Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. Геномные основы подверженности к инфекционным заболеваниям // *Вестник ВОГиС.* – 2006.-№3.-С. 540-552
- 22 Никулина Е.Л. Полиморфизм генов и секреция in vitro про- и противовоспалительных цитокинов при туберкулезе легких. Дисс.кнн, 2011.- Томск,155 с).
- 23 Никулина Е.Л., Наследникова И.О., Сухаленцева Н.А. и др. Функциональный полиморфизм генов IL-10 и TNF-β при туберкулезе легких // Сборник статей по материалам XII Российского конгресса молодых ученых «Науки о человеке». – Томск, 26-27 мая 2011.-104 с.
- 24 Наследникова И.О., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Полиморфизм генов IL-2 и IL-4 при инфильтративном туберкулезе легких // *Иммунология.* – 2009.-№2.-С. 88-91
- 25 Симбирцев А.С. Громова А.Ю., Рыдловская А.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета // *Медицинский академический журнал.* – 2006.- Т.6, №1.-С. 144-149
- 26 Рязанцева Н.В., Наследникова И.О., Коненков В.И.и др. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-4 и ИЛ-10 как один из возможных механизмов, способствующих хронизации вирусных гепатитов // *Иммунология.* – 2007.- №2.-С. 68-72
- 27 Gordon M.A., Oppenheim E., Camp N.J. et al. Primary biliary cirrhosis shows association with genetic polymorphism of tumour necrosis factor alpha promoter region // *J. Hepatol.* – 1999.-V.31.- P. 242-247
- 28 Niro G.A., Fontana R., Gioffreda D. et al. Tumor necrosis factor gene polymorphisms and clearance or progression of hepatitis B virus infection // *Liver Int.* – 2005.- V.25 (6).-P. 1175-1181
- 29 Tokushige K., Tsuchiya N., Hasegawa K. et al. Influence of INF gene polymorphism and HLA-DRB1 haplotype in Japanese patients with chronic liver disease caused by HCV // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003.-V.98 (1).-P.160-166
- 30 Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Брагина Е.Ю. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов у представителей четырех этнических групп Сибирского региона// *Медицинская генетика.* – 2009.-№10.-С. 43-52

Г.Т. БАЛПАНОВА, А.А. ШОРТАНБАЕВ, Д.Ж. ТАЛҒАТБЕКОВА
ИНФЕКЦИЯЛЫ АУРУЛАРДЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕРІ

Түйін: Шолуда актуалды инфекциялы аурулардың бірлеріне – туберкулез бен вирустық В және С гепатиттерге бейімділіктің генетикалық маркерлерінің ролі көрсетілген. Инфекциялы ауруларда HLA-гендер мен цитокиндер гендерінің полиморфизмдарының ролі және оларға генетикалық бейімділік негіздерді зерттеулерінің тәжірибелік перспективалары көрсетілген.

Түйінді сөздер: гендер полиморфизмі, HLA, цитокиндер, туберкулез, созылмалы вирустық гепатиттер

G.T. BALPANOVA, A.A. SHORTANBAEV, D.J. TALGATBEKOVA
GENETIC MARKERS OF INFECTIOUS DISEASES

Resume: In the review the role of genetic markers of predisposition to such actual infectious diseases as tuberculosis and virus hepatitis B and C is shown. The role of polymorphisms of HLA and cytokine genes in the infectious diseases and practical prospects of researches of genetic bases of susceptibility to them are presented.

Keywords: polymorphism of genes, HLA, cytokines, tuberculosis, chronic viral hepatitis